

Infections fongiques au cours de la mucoviscidose

Fungal infections in cystic fibrosis

M. Le Bourgeois*, I. Sermet, C. Bailly-Botuha, C. Delacourt, J. de Blic

Disponible en ligne sur
 **ScienceDirect**
www.sciencedirect.com

Service de Pneumologie et Allergologie Pédiatriques, Hôpital Necker-Enfants-Malades,
149, rue de Sèvres, 75015 Paris, France.

Summary

Fungal colonization in cystic fibrosis patient is frequent and dominated by *Aspergillus fumigatus* (*A. fumigatus*). Mycological analysis on specific media showed other filamentous species *Scedosporium*, *Geosmithia argillacea*. Prospective studies are necessary to appreciate prevalence and pathogenicity in this pathology. *A. fumigatus* causes the most frequently allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA). Invasive infection is exceptional in this context. An early diagnosis is important to avoid bronchial deterioration but is very difficult despite international consensus. New more specific biological markers are evaluated. Oral corticotherapy is the cornerstone of therapy but adverse effects are more frequent in cystic fibrosis. Antifungal therapy has a corticosteroid-sparing effect. New therapeutic strategies have to be evaluated.

© 2011 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Résumé

Au cours de la mucoviscidose, la colonisation fongique est fréquente et dominée par *Aspergillus fumigatus* (*A. fumigatus*). Des analyses mycologiques sur milieux sélectifs ont mis en évidence d'autres espèces filamenteuses *Scedosporium*, *Geosmithia argillacea*. Des études prospectives sont nécessaires pour apprécier leur prévalence et leur caractère pathogène.

A. fumigatus est le plus souvent responsable d'une aspergillose broncho-pulmonaire allergique (ABPA). L'infection invasive est exceptionnelle dans ce contexte. Un diagnostic précoce d'ABPA est important pour éviter la détérioration bronchique cependant, il est difficile malgré des recommandations internationales. De nouveaux marqueurs biologiques plus spécifiques sont en cours d'évaluation. Le traitement repose sur la corticothérapie orale dont les effets indésirables sont plus fréquents au cours de la mucoviscidose. L'association à des antifongiques permet une épargne corticoïde. De nouvelles stratégies thérapeutiques sont en cours d'étude en cas de cortico-dépendance ou en cas de résistance fongique.

© 2011 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

* Auteur correspondant.
e-mail : muriel.lebourgeois@nck.aphp.fr

1. Introduction

Les infections fongiques au cours de la mucoviscidose (hors transplantation) sont essentiellement liées à *A. fumigatus*. Elles sont dominées par l'aspergillose bronchopulmonaire allergique (ABPA). Les infections invasives sont extrêmement rares et font l'objet de rapports très ponctuels dans la littérature [1,2]. Les infections fongiques post-transplantation ne seront pas traitées car elles rejoignent la problématique des infections fongiques invasives chez les immunodéprimés. Enfin, un tableau de bronchite aspergillaire, inflammation bronchique liée à *A. fumigatus*, ne répondant pas aux critères immunologiques d'ABPA et pouvant bénéficier d'un traitement par antifongiques a été décrit [3].

2. Colonisation bronchique fongique au cours de la mucoviscidose

Elle est très certainement favorisée par les altérations du mucus : présence continue de spores trappées dans des sécrétions visqueuses. *A. fumigatus* est le plus fréquent ; cependant, une grande variété de champignons filamenteux (dont la prévalence est sans doute sous-estimée) peut être rencontrée [4]. Grâce à des milieux spécifiques, des champignons plus rares mais pouvant poser des problèmes thérapeutiques notamment après transplantation (*Scedosporium*, *Geosmithia argillacea*) ont été mis en évidence [5,6]. *Scedosporium aspiosperrum* pourrait être la cause de mycose broncho-pulmonaire allergique [7].

La colonisation bronchique à *A. fumigatus* est très fréquente (9-57 %). La prévalence est liée au degré d'exposition aux spores d'*A. fumigatus* (zones rurales, habitation insuffisamment ventilée), augmente avec l'âge et est probablement influencée par des traitements antibiotiques concomitants [8]. Elle n'est pas une contre-indication à la transplantation pulmonaire mais justifie un traitement antifongique préventif [9].

3. Aspergillose bronchopulmonaire allergique

A. fumigatus est le champignon le plus fréquemment en cause dans l'ABPA même si d'autres espèces d'*Aspergillus* : *A. terreus*, *A. niger*, *A. flavus* et *A. nidulans* peuvent être impliquées. *A. fumigatus* est retrouvé partout dans le monde (eau, sol, murs, plafonds, endroits humides, déjections aviaires), résistant à des températures allant de 15° C à 53° C. Les spores

mesurent 2 à 3,5 µm de diamètre et peuvent donc facilement être inhalées. Les hyphes mesurent 7 à 10 µm se ramifiant à 45° C et prennent la coloration de Gomori ou le PAS.

L'ABPA est une réaction d'hypersensibilité complexe vis-à-vis d'*Aspergillus* chez des patients non immunodéprimés. Les cellules impliquées dans la défense contre ces agents pathogènes (macrophages, polynucléaires neutrophiles) ne sont pas altérées. Elle a été décrite en 1952 par Hinson et al. chez des asthmatiques présentant une toux sèche, une fébricule, des infiltrats pulmonaires, une hyperéosinophilie sanguine et des hyphes d'*Aspergillus* dans les sécrétions bronchiques [10]. Pepys a identifié des précipitines vis-à-vis d'*A. fumigatus* en 1964 [11]. La plupart des patients atteints d'ABPA souffre d'asthme ou est atteint d'une mucoviscidose.

3.1. Données épidémiologiques

L'ABPA touche 2 à 25 % des patients atteints de mucoviscidose [12-15]. La prévalence varie avec les pays. Elle est de 7,8 % selon le registre européen de la mucoviscidose [12] et de 2 % en Amérique du Nord [16]. Les différences des critères diagnostiques retenus et de prise en charge antibiotique pourraient en partie expliquer ces variations. L'ABPA apparaît généralement après l'âge de 10 ans, mais la survenue dès l'âge de 3 à 6 ans est possible [17]. Selon les données 2007 du registre français de la mucoviscidose, la prévalence de l'aspergillose traitée est de 12,2 % chez les patients âgés de 10-14 ans et de 20,1 % chez les malades âgés de 20-24 ans. La prévalence augmente avec la sévérité de l'atteinte fonctionnelle respiratoire, la présence de sibilants, l'atopie [18], l'infection chronique à *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia* et *Stenotrophomonas maltophilia* [12,19], le traitement par RhDNase et sa durée [8].

3.2. Anatomopathologie

Histologiquement, l'ABPA est caractérisée par une inflammation bronchique avec un infiltrat éosinophilique et macrophagique, un épaississement de la membrane basale, des lésions épithéliales et des impactions mucoïdes contenant des polynucléaires éosinophiles et des hyphes. L'invasion de la paroi bronchique par *A. fumigatus* est habituellement absente mais la muqueuse est inflammatoire. L'inflammation des voies aériennes et la fibrose avec destruction de la structure bronchique entraînent des dilatations des bronches (DDB) [20].

3.3. Physiopathologie

L'ABPA est favorisée par la présence continue de spores d'*A. fumigatus* trappées dans des sécrétions visqueuses

particulières à la mucoviscidose [21]. Cependant, l'identification d'*A. fumigatus* dans les sécrétions bronchiques ne suffit pas à le rendre responsable de la maladie et, à l'inverse, il ne semble pas y avoir de relation nette entre le degré d'exposition à *A. fumigatus* et le risque d'ABPA. En début de colonisation, les génotypes d'*Aspergillus* retrouvés varient mais lorsque la colonisation devient chronique, un génotype peut persister [22].

Les interactions entre facteurs génétiques, propriétés du mucus, état d'activation des cellules (pouvant influencer le passage de l'état de spores à celui d'hyphes), réponse immune et inflammation sont sans doute complexes [23].

3.3.1. Facteurs génétiques

Le fait que l'ABPA touche essentiellement des asthmatiques et des mucoviscidosiques plaide pour l'intervention de facteurs génétiques. Des études montrent que certains sous-types HLA-DR (DR2, DR5 et peut-être DR4 et DR7) sont associés au risque d'ABPA, alors que les sous-types HLA-DQ2 sont associés à une protection [24,25]. Certains polymorphismes du récepteur alpha de l'IL4 seraient un facteur de risque d'ABPA [26]. L'hétérozygotie pour une mutation CFTR est plus fréquente chez les malades atteints d'ABPA que chez les asthmatiques sans ABPA et les contrôles [27-29].

Chez des malades atteints de mucoviscidose, des polymorphismes de la région promoteur du gène IL-10 pourraient influencer la réponse de l'hôte vis-à-vis d'*A. fumigatus* (génotype IL-10-1082GG associé à une plus grande fréquence d'ABPA) [30].

Il existerait une association entre les polymorphismes de la région collagène de la protéine SP-A2 du surfactant et la prédisposition à l'ABPA et son degré de sévérité [31].

3.4. Réponse inflammatoire

La prolifération d'hyphae dans le mucus de l'arbre bronchique entraîne une réponse immunitaire impliquant des cellules T Th2 CD4+, des Ig E et des Ig G, des éosinophiles et une production locale et sanguine de précipitines. Les antigènes d'*A. fumigatus* activent fortement les cellules T et B. Le nombre de cellules positives pour GM-CSF, IL4 et IL5 est plus important chez les modèles de souris ABPA que chez les souris contrôles [32]. Les protéases fongiques altèrent la paroi bronchique, permettent le transport d'antigènes à travers l'épithélium bronchique et favorisent ainsi le relargage de cytokines pro-inflammatoires (IL6, IL8) [24] et de chimiokines qui initialisent une réponse immuno-allergique. L'expression du gène IL-8 est augmentée dans l'expectoration induite de

patients atteints d'ABPA entraînant un afflux de neutrophiles responsable d'excrétion de métalloprotéinase 9 pouvant contribuer à l'apparition de DDB [33].

3.5. Diagnostic d'ABPA

Poser précocement le diagnostic d'ABPA est essentiel pour éviter un déclin fonctionnel respiratoire accéléré et des lésions bronchiques irréversibles. Le diagnostic repose sur des critères cliniques (asthme), biologiques et radiologiques [34] (tableau I). Ce diagnostic est difficile dans le contexte d'une mucoviscidose en raison d'altérations cliniques et radiologiques préexistantes. Des critères diagnostiques d'ABPA adaptés à la mucoviscidose ont été proposés en 2001 lors d'une conférence de consensus de la Société nord-américaine de la mucoviscidose (tableau II) [15]. Patterson et Greenberger ont proposé une classification par stades évolutifs [35]. Les patients de stade I et III répondent aux corticoïdes oraux tandis que les patients de stade V ont une réponse limitée.

Tableau I

Critères diagnostiques classiques : 7 critères majeurs ou 6 majeurs et 1 mineur d'après Greenberger [64].

Critères majeurs	Critères mineurs
Asthme	Moules bronchiques
Eosinophilie sanguine > 500 /mm ³	<i>Aspergillus</i> dans expectoration
IgE totales > 1000 UI/ml	(50%)
IgE <i>Asp fum</i> positif	Test cutané <i>Asp fum</i> positif
Test cutané <i>Asp fum</i> positif en lecture immédiate	Test cutané <i>Asp fum</i> positif en lecture retardée (20%)
Précipitines ou IgG <i>Asp fum</i>	
Infiltrats pulmonaires	
Bronchectasies proximales	

Tableau II

Critères diagnostiques d'ABPA dans la mucoviscidose d'après la Conférence de Consensus de la Cystic Fibrosis Foundation [15].

Asthme et/ou détérioration clinique
IgE totales sériques >1000 UI/l (2400 ng/ml)
Sensibilisation cutanée immédiate/ <i>Aspergillus</i> ou IgE- <i>A. fumigatus</i> augmentées
Précipitines / <i>A. fumigatus</i> et/ou Ig G <i>A. fumigatus</i> sériques augmentées
Nouvelles anomalies radiologiques non améliorées par les antibiotiques

3.5.1. Critères cliniques

Chez les enfants atteints de mucoviscidose, des épisodes de bronchospasme, une détérioration clinique doivent alerter surtout s'ils ne répondent pas à un traitement habituel adapté. Des bouchons muqueux peuvent survenir entraînant des troubles de ventilation récidivants justifiant parfois des broncho-aspirations (Fig. 1) [36].

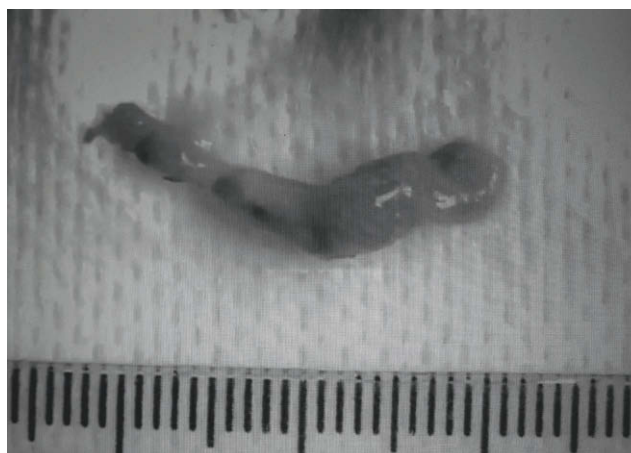


Figure 1. Moule bronchique.

3.6. Critères biologiques

L'hyperéosinophilie, le plus souvent modérée, n'est pas constante, plus fréquente au début de la maladie et lors des exacerbations. Les patients ont une sensibilisation cutanée immédiate à *A. fumigatus*. Le diagnostic sérologique repose sur le dosage des IgE totales, des IgE spécifiques *fumigatus* et des précipitines (tableau II). Les précipitines peuvent être révélées par différentes techniques. L'immuno-électrophorèse rapide est sensible et reproductible. Elle est complétée par la recherche d'arcs de précipitation révélant l'activité enzymatique signant l'infection aspergillaire : activité catalasique et chymotrypsique. Les critères d'augmentation des IgE sont variables. Ils sont > 1000 UI/l dans l'ABPA classique. Cependant des valeurs > 500 UI/l doivent alerter. Le bilan est alors complété par des tests cutanés immédiats à *A. fumigatus* et une recherche de précipitines. Le diagnostic est évoqué s'il existe des critères cliniques et radiologiques [15].

La validation de marqueurs plus spécifiques serait d'une grande aide diagnostique pour différencier réelle ABPA, bronchite aspergillaire et colonisation bronchique simple.

Les IgE spécifiques vis à vis de protéines spécifiques recombinantes rAsp f1, rAsp f3, rAsp f4 et rAsp f6 seraient produites

Tableau III

Classification d'après Patterson et Greenberger [35].

	Biologie	Rx
I Aigu	Ig E totales très augmentées ± éosinophilie sanguine	Infiltrats pulmonaires (LS et LM)
II Rémission	Ig E totales normales ou augmentées	Pas d'infiltrats sans corticoïdes oraux depuis > 6 mois
III Exacerbation	Ig E totales très augmentées ± éosinophilie sanguine	Infiltrats pulmonaires (LS et LM)
IV Asthme corticodépendant	Ig E totales normales ou augmentées	Avec ou sans infiltrats
V Fibrose	Ig E totales normales ou augmentées	Fibrose, bronchectasies, lésions bulleuses

différemment selon les cas : les atopiques produiraient des IgE vis-à-vis de rAsp f1 et rAsp f3 alors que les malades atteints d'ABPA produiraient surtout des IgE vis à vis de rAsp f4 et rAsp f6 [37,38]. Chez les patients atteints de mucoviscidose, l'association d'IgE totales sériques > 1000 UI/l et d'une augmentation des IgE spécifiques pour rAsp f4 et/ou rAsp f6 permettrait le diagnostic d'ABPA classique avec une spécificité de 100 % et une sensibilité de 64 % mais n'améliorerait pas la qualité du suivi [39]. Des études multicentriques sont nécessaires pour valider ces résultats.

D'autres marqueurs biologiques seraient plus spécifiques d'ABPA : augmentation du thymus and activation regulated chemokine (TARC), chemokine produite lors de la réponse immunologique antifongique [40,41], association du test de stimulation cellulaire allergénique (CAST) avec des marqueurs plus classiques (IgE totales > 500 UI/ml et Rast Asp f4 et f6) [42]. Ces données restent à vérifier sur de plus larges études.

3.6.1. Apport de la radiologie

Les anomalies radiologiques décrites dans l'ABPA sont des impactions mucoïdes, un épaississement des parois bronchiques, des atélectasies, des infiltrats labiles ou persistants, siégeant habituellement dans les régions moyennes et supérieures, des bronchectasies proximales (diamètre interne de la bronche supérieur au diamètre de l'artère adjacente dans

les deux tiers internes du champ pulmonaire) réalisant la classique image en doigts de gant. Le scanner thoracique avec coupes fines est plus sensible mais ne révèle pas d'images plus spécifiques d'ABPA. Tous ces signes peuvent exister en dehors même de toute ABPA expliquant la difficulté diagnostique particulière à la mucoviscidose. L'absence d'amélioration clinique et radiologique après traitement habituel d'une exacerbation infectieuse bronchique doit faire évoquer l'ABPA. Épanchement pleural et calcifications des impactions mucoïdes sont rares. Fibrose pulmonaire, cavités et pneumothorax surviennent dans le stade V et sont exceptionnelles chez l'enfant [43].

3.6.2. Aspects fonctionnels respiratoires

Un syndrome mixte restrictif et obstructif qui s'aggrave durant les exacerbations aiguës est habituel mais peut exister en dehors de toute ABPA. Cependant une aggravation récente du syndrome obstructif non amélioré par un traitement habituel doit évoquer une ABPA. Des anomalies de la capacité de transfert du CO ont été vues lors des exacerbations et au stade de fibrose.

3.7. Traitement

Le traitement repose sur les corticoïdes qui agissent sur la réponse inflammatoire et les antifongiques qui vont limiter la prolifération de *A. fumigatus* et la charge antigénique. On prendra en compte l'environnement et d'éventuels facteurs aggravants associés. Le pronostic à long terme est généralement bon à condition que le diagnostic ait permis un traitement précoce.

3.7.1. Traitement corticoïde

Les **corticoïdes oraux** sont utiles en cas d'exacerbation cependant leur utilisation à long terme n'a pas prouvé son efficacité vis-à-vis d'une dégradation bronchique. Certains effets indésirables sont plus fréquents dans la mucoviscidose notamment le diabète, l'ostéopénie et le retard statural. Le schéma habituel est de 0,5 mg/kg/j deux semaines puis un jour sur deux avec une décroissance progressive sur une durée minimale de trois mois [44]. La surveillance repose, à 6-8 semaines, sur le dosage des Ig E totales, la radiographie du thorax ou le scanner thoracique et les EFR. Les Ig E totales sont surveillées tous les deux mois pendant un an permettant de déterminer leur concentration basale de rémission [23]. Une diminution des Ig E de 35 à 50 % est un critère de rémission. Une rechute est évoquée devant une toux, des sibilants, une

dyspnée avec bronchorrhée, des infiltrats radiologiques, une chute des débits expiratoires et une augmentation de plus de 100 % des Ig E totales par rapport à leur concentration en période de rémission [44]. Elle nécessite la remise sous traitement. Une remontée isolée des IgE totales ne suffit pas à parler de rechute. L'absence d'exacerbation dans les trois mois qui suivent la fin du traitement signifie une rémission complète mais qui peut ne pas être permanente, des rechutes pouvant survenir plusieurs années plus tard dans 25 à 50 % des cas.

Les **corticoïdes inhalés** pourraient réduire les besoins de corticoïdes oraux à long terme [45].

Les **bolus de corticoïdes** seraient mieux tolérés qu'une corticothérapie orale prolongée. Ils peuvent être proposés en deuxième intention [46] ou en première intention [47]. Ils nécessitent des hospitalisations itératives.

3.7.2. Antifongiques

L'association à un antifongique permet une diminution de la charge antigénique et une épargne corticoïde. Une méta-analyse concernant 12 études dont 3 randomisées, contrôlées, prospectives conclut que les azolés entraînent une diminution des marqueurs immunologiques vis à vis d'*A. fumigatus* (diminution de l'éosinophilie des crachats, des IgE sériques et des exacerbations) [48]). Le traitement est poursuivi pendant trois à six mois. Des résistances de *A. fumigatus* aux azolés peuvent exister justifiant la réalisation d'anti-fongigramme [49].

L'**itraconazole** a été le premier azolé étudié [18, 50, 51]. Son absorption est variable chez les malades atteints de mucoviscidose et il doit être dosé [52]. L'association d'itraconazole, puissant inhibiteur du cytochrome P450, à de fortes doses de corticoïdes inhalés peut être responsable d'insuffisance surrénalienne [53].

Le **voriconazole** peut être proposé en cas de résistance ou de difficultés d'absorption de l'itraconazole. Il a une meilleure absorption [54]. Son dosage est cependant nécessaire [55]. Il est également métabolisé au niveau hépatique par le cytochrome P450. Les effets indésirables sont fréquents surtout chez les malades atteints de mucoviscidose : troubles visuels, photosensibilisation (l'association à la ciprofloxacine doit être prudente) [54]. Ceci pourrait être lié à la supplémentation en vitamine A proposée chez ces malades [56].

Le **posaconazole** n'a pas l'autorisation de mise sur le marché chez l'enfant et est réservé aux infections invasives.

L'**amphotéricine B** nébulisée a pu être proposée en cas d'échec ou d'intolérance des autres antifongiques. L'expérience est limitée [57,58].

3.7.3. Traitement par anti-IgE recombinante

Le traitement par omalizumab sous-cutané permettrait de diminuer les doses de corticoïdes. L'expérience en est encore très limitée [59-62]. Il est parfois utilisé sans corticoïdes associés [61,63]. Certains effets indésirables seraient plus fréquents dans la mucoviscidose : douleurs abdominales ou articulaires. Le traitement doit être prolongé au moins pendant 16 semaines. Le coût est élevé. Une étude européenne contre placebo chez 14 malades est en cours.

4. Conclusion

La mise en évidence exhaustive de la colonisation bronchique fongique est importante notamment en cas de projet de transplantation. Des études multicentriques sont nécessaires pour mieux connaître cette colonisation et son impact clinique. L'ABPA est la forme clinique la plus fréquente mais pose des problèmes diagnostiques particulièrement difficiles dans la mucoviscidose. Le diagnostic repose sur des signes cliniques et radiologiques non améliorés par le traitement habituel et une surveillance biologique qui doit être régulière. De nouveaux marqueurs plus spécifiques sont en cours d'étude. Le traitement repose sur la corticothérapie orale qui pose des problèmes particuliers de tolérance chez ces malades. Les antifongiques permettent une épargne corticoïde. De nouvelles stratégies thérapeutiques sont en cours d'évaluation.

Conflits d'intérêts

Les auteurs ont déclaré n'avoir aucun conflit d'intérêts pour cet article.

Références

- [1] Brown K, Rosenthal M, Bush A. Fatal invasive aspergillosis in an adolescent with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1999;27:130-3.
- [2] Bonnel AS, Quinque K, Le Roux P, et al. Aspergillose nécrasante semi-invasive chez un enfant de 14 ans atteint de mucoviscidose. *Rev Mal Respir* 2006;23:343-7.
- [3] Shoseyov D, Brownlee kg, Conway SP, et al. Aspergillus bronchitis in cystic fibrosis. *Chest* 2006;130:222-6.
- [4] Pihet M, Carrere J, Cimon B, et al. Occurrence and relevance of filamentous fungi in respiratory secretions of patients with cystic fibrosis – a review. *Med Mycol* 2009;47:387-97.
- [5] Blyth ml, Harun A, Middleton PG, et al. Detection of occult *Scedosporium* species in respiratory tract specimens from patients with cystic fibrosis by use of selective media. *J Clin Microbiol* 2010;48:314-6.
- [6] Giraud S, Pihet M, Razafimandimby B, et al. *Geosmithia argillacea*: an emerging pathogen in patients with cystic fibrosis. *J Clin Microbiol* 2010;48:2381-6.
- [7] Cimon B, Carrere J, Vinatier JF, et al. Clinical significance of *Scedosporium apiospermum* in patients with cystic fibrosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000;19:53-6.
- [8] Jubin V, Ranque S, Stremler Le Bel N, et al. Risk factors for *Aspergillus* colonization and allergic bronchopulmonary aspergillosis in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2010;45:764-71.
- [9] Singh N, Paterson DL. *Aspergillus* infections in transplant recipients. *Clin Microbiol Rev* 2005;18:44-69.
- [10] Hinson KF, Moon AJ, Plummer NS. Broncho-pulmonary aspergillosis; a review and a report of eight new cases. *Thorax* 1952;7:317-33.
- [11] Pepys J. Possible role of precipitins against *aspergillus fumigatus*. *Am Rev Respir Dis* 1964;90:465-7.
- [12] Mastella G, Rainisio M, Harms HK, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis. A European epidemiological study. *Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis*. *Eur Respir J* 2000;16:464-71.
- [13] Moss RB. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2002;23:87-104.
- [14] Geller DE, Kaplowitz H, Light MJ, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis: reported prevalence, regional distribution, and patient characteristics. Scientific Advisory Group, Investigators, and Coordinators of the Epidemiologic Study of Cystic Fibrosis. *Chest* 1999;116:639-46.
- [15] Stevens DA, Moss RB, Kurup VP, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis – state of the art: Cystic Fibrosis Foundation Consensus Conference. *Clin Infect Dis* 2003;37:S225-64.
- [16] Maurya V, Gugnani HC, Sarma PU, et al. Sensitization to *Aspergillus* antigens and occurrence of allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with asthma. *Chest* 2005;127:1252-9.
- [17] Caballero T, Ferrer A, Diaz-Pena JM, et al. Childhood allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Allergy Clin Immunol* 1995;95:1044-7.
- [18] Nepomuceno IB, Esrig S, Moss RB. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis: role of atopy and response to itraconazole. *Chest* 1999;115:364-70.
- [19] Ritz N, Ammann RA, Casaulta Aebischer C, et al. Risk factors for allergic bronchopulmonary aspergillosis and sensitisation to *Aspergillus fumigatus* in patients with cystic fibrosis. *Eur J Pediatr* 2005;164:577-82.
- [20] Zander DS. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: an overview. *Arch Pathol Lab Med* 2005;129:924-8.
- [21] Greenberger PA, Miller TP, Roberts M, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with and without evidence of bronchiectasis. *Ann Allergy* 1993;70:333-8.
- [22] Vanhee LM, Symoens F, Bouchara JP, et al. High-resolution genotyping of *Aspergillus fumigatus* isolates recovered from chronically colonised patients with cystic fibrosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008;27:1005-7.
- [23] Tillie-Leblond I, Tonnel AB. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Allergy* 2005;60:1004-13.
- [24] Chauhan B, Santiago L, Kirschmann DA, et al. The association of HLA-DR alleles and T cell activation with allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Immunol* 1997;159:4072-6.
- [25] Chauhan B, Santiago L, Hutcheson PS, et al. Evidence for the involvement of two different MHC class II regions in susceptibility or protection in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:723-9.

- [26] Knutsen AP, Kariuki B, Consolino JD, et al. IL-4 alpha chain receptor (IL-4Ralpha) polymorphisms in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Clin Mol Allergy* 2006;4:3.
- [27] Marchand E, Verellen-Dumoulin C, Mairesse M, et al. Frequency of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene mutations and 5T allele in patients with allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Chest* 2001;119:762-7.
- [28] Eaton TE, Weiner Miller P, Garrett JE, et al. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene mutations: do they play a role in the aetiology of allergic bronchopulmonary aspergillosis? *Clin Exp Allergy* 2002;32:756-61.
- [29] Miller PW, Hamosh A, Macek M Jr, et al. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene mutations in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Am J Hum Genet* 1996;59:45-51.
- [30] Brouard J, Knauer N, Boelle PY, et al. Influence of Interleukin-10 on *Aspergillus fumigatus* Infection in Patients with Cystic Fibrosis. *J Infect Dis* 2005;191:1988-91.
- [31] Saxena S, Madan T, Shah A, et al. Association of polymorphisms in the collagen region of SP-A2 with increased levels of total IgE antibodies and eosinophilia in patients with allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:1001-7.
- [32] Chu HW, Wang JM, Boutet M, et al. Immunohistochemical detection of GM-CSF, IL-4 and IL-5 in a murine model of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Clin Exp Allergy* 1996;26:461-8.
- [33] Gibson PG, Wark PA, Simpson JL, et al. Induced sputum IL-8 gene expression, neutrophil influx and MMP-9 in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Eur Respir J* 2003;21:582-8.
- [34] Rosenberg M, Patterson R, Mintzer R, et al. Clinical and immunologic criteria for the diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Ann Intern Med* 1977;86:405-14.
- [35] Patterson R, Greenberger PA, Radin RC, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: staging as an aid to management. *Ann Intern Med* 1982;96:286-91.
- [36] Brémont F, Rittié JL, Rancé F, et al. Aspergilliose bronchopulmonaire allergique chez l'enfant. *Arch Pediatr* 1999;6 (Suppl.1):875-93S.
- [37] Hemmann S, Nikolaizik WH, Schoni MH, et al. Differential IgE recognition of recombinant *Aspergillus fumigatus* allergens by cystic fibrosis patients with allergic bronchopulmonary aspergillosis or *Aspergillus* allergy. *Eur J Immunol* 1998;28:1155-60.
- [38] Kurup VP, Banerjee B, Murali PS, et al. Immunodominant peptide epitopes of allergen, Asp f 1 from the fungus *Aspergillus fumigatus*. *Peptides* 1998;19:1469-77.
- [39] Casaulta C, Fluckiger S, Cramer R, et al. Time course of antibody response to recombinant *Aspergillus fumigatus* antigens in cystic fibrosis with and without ABPA. *Pediatr Allergy Immunol* 2005;16:217-25.
- [40] Latzin P, Hartl D, Regamey N, et al. Comparison of serum markers for allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2008;31:36-42.
- [41] Hartl D, Latzin P, Zissel G, et al. Chemokines indicate allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1370-6.
- [42] Ringer S, Hipler UC, Elsner P, et al. Potential role of the cellular allergen stimulation test (CAST) in diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA) in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2007;42:314-8.
- [43] Neeld DA, Goodman LR, Gurney JW, et al. Computerized tomography in the evaluation of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:1200-5.
- [44] Greenberger PA. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:685-92.
- [45] Imbeault B, Cormier Y. Usefulness of inhaled high-dose corticosteroids in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Chest* 1993;103:1614-7.
- [46] Thomson JM, Wesley A, Byrnes CA, et al. Pulse intravenous methylprednisolone for resistant allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2006;41:164-70.
- [47] Cohen-Cymberknoh M, Blau H, Shoseyov D, et al. Intravenous monthly pulse methylprednisolone treatment for ABPA in patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2009;8:253-7.
- [48] Wark PA, Gibson PG, Wilson AJ. Azoles for allergic bronchopulmonary aspergillosis associated with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;CD001108.
- [49] Howard SJ, Pasqualotto AC, Denning DW. Azole resistance in allergic bronchopulmonary aspergillosis and *Aspergillus* bronchitis. *Clin Microbiol Infect* 2010;16:683-8.
- [50] Salez F, Brichet A, Desurmont S, et al. Effects of itraconazole therapy in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Chest* 1999;116:1665-8.
- [51] Stevens DA, Schwartz HJ, Lee JY, et al. A randomized trial of itraconazole in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *N Engl J Med* 2000;342:756-62.
- [52] Conway SP, Etherington C, Peckham DG, et al. Pharmacokinetics and safety of itraconazole in patients with cystic fibrosis. *J Antimicrob Chemother* 2004;53:841-7.
- [53] Skov M, Main KM, Sillesen IB, et al. Iatrogenic adrenal insufficiency as a side-effect of combined treatment of itraconazole and budesonide. *Eur Respir J* 2002;20:127-33.
- [54] Hilliard T, Edwards S, Buchdahl R, et al. Voriconazole therapy in children with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2005;4:215-20.
- [55] Berge M, Guillemain R, Boussaud V, et al. Voriconazole pharmacokinetic variability in cystic fibrosis lung transplant patients. *Transpl Infect Dis* 2009;11:211-9.
- [56] Cheng MP, Paquette K, Lands LC, et al. Voriconazole inhibition of vitamin A metabolism: Are adverse events increased in cystic fibrosis patients? *Pediatr Pulmonol* 2010;45:661-6.
- [57] Laoudi Y, Paolini JB, Grimfeld A, et al. Nebulised corticosteroid and amphotericin B: an alternative treatment for ABPA? *Eur Respir J* 2008;31:908-9.
- [58] Hayes D Jr, Murphy BS, Lynch JE, et al. Aerosolized amphotericin for the treatment of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Pediatr Pulmonol* 2010;45:1145-8.
- [59] Zirbes JM, Milla CE. Steroid-sparing effect of omalizumab for allergic bronchopulmonary aspergillosis and cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2008;43:607-10.
- [60] van der Ent CK, Hoekstra H, Rijkers GT. Successful treatment of allergic bronchopulmonary aspergillosis with recombinant anti-IgE antibody. *Thorax* 2007;62:276-7.
- [61] Kanu A, Patel K. Treatment of allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA) in CF with anti-IgE antibody (omalizumab). *Pediatr Pulmonol* 2008;43:1249-51.
- [62] Brinkmann F, Schwerk N, Hansen G, et al. Steroid dependency despite omalizumab treatment of ABPA in cystic fibrosis. *Allergy* 2010;65:134-5.
- [63] Lebecque P, Leonard A, Pilette C. Omalizumab for treatment of ABPA exacerbations in CF patients. *Pediatr Pulmonol* 2009;44:516. Erratum in *Pediatr Pulmonol* 2009;44:943-4.
- [64] Greenberger PA, Patterson R. Diagnosis and management of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Ann Allergy* 1986;56:444-8.