



Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com

REVUE FRANÇAISE
D'**Allergologie**

Revue française d'allergologie xxx (2009) xxx–xxx

Fait clinique

Sensibilisation à *Aspergillus fumigatus* révélatrice d'une mucoviscidose, chez un garçon de six ans, suivi pour toux chronique[☆]

Aspergillus fumigatus sensitization raising cystic fibrosis
in a six-year-old child presenting chronic cough

M.V. Vodoff-Oehler^{a,*}, S. El Zeenni^b, L. Weiss^c

^a Service de pédiatrie, hôpital du Hasenrain, 87, avenue d'Altkirch, 68051 Mulhouse cedex, France

^b Cabinet d'allergologie, 37, avenue Aristide-Briand, 68200 Mulhouse, France

^c Centre de ressources et de compétences pour la mucoviscidose (CRCM), hôpital de Hautepierre, 1, avenue Molière, 67098 Strasbourg cedex, France

Reçu le 1 octobre 2009 ; accepté le 5 octobre 2009

Résumé

Un enfant de six ans, suivi pour toux grasse chronique, a une sensibilisation à *Aspergillus fumigatus* isolée. Le test de la sueur et l'étude génétique permettent de poser le diagnostic de mucoviscidose. Cette affection doit être évoquée devant un tableau d'asthme sévère, d'aspergillose bronchopulmonaire allergique, de toux chronique notamment devant une monosensibilisation à *A. fumigatus*.

© 2009 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : *Aspergillus fumigatus* ; Mucoviscidose ; Toux chronique

Abstract

A 6-year-old boy, with chronic cough and sputum production, has a single sensitization to *Aspergillus fumigatus*. The diagnosis of cystic fibrosis is concluded with sweat test and genetic screening. Cystic fibrosis should be considered beyond severe asthma, allergic bronchopulmonary aspergillosis, chronic cough more likely with *A. fumigatus* sensitization.

© 2009 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: *Aspergillus fumigatus*; Cystic fibrosis; Chronic cough

1. Introduction

La mucoviscidose est dépistée systématiquement en période néonatale depuis octobre 2002, avec une sensibilité de 95–98 % [1]. Ce diagnostic doit être évoqué devant un tableau respiratoire et/ou digestif traînant, surtout pour les patients nés avant cette date. Nous rapportons le cas d'un enfant diagnostiqué tardivement, devant une sensibilisation isolée à *Aspergillus fumigatus* (AF).

2. Observation

Victor, né le 07 avril 2002, sans antécédent périnataux (naissance à 39 semaines d'aménorrhées, poids de naissance 3190 g, taille de naissance 49 cm, Apgar 10/10) consulte à l'âge de six ans, pour toux chronique.

Il a comme antécédent un asthme du nourrisson, traité transitoirement par bronchodilatateurs et corticoïdes inhalés et une adénoïdo-amygdalectomie à l'âge de quatre ans.

Il consulte à l'âge de six ans pour une toux chronique grasse ancienne, sans hyperréactivité bronchique cliniquement évidente. La radiographie de thorax montre un infiltrat péri-bronchovasculaire bilatéral prédominant à droite. Les prick-tests pour les pneumallergènes montrent une sensibilisation isolée pour AF (négatifs pour *alternaria alternata*, *cladospor-*

[☆] Travail présenté à la 15^{ème} Journée d'actualités en allergologie, Strasbourg, 27 mars 2009.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : vodoffm@ch-mulhouse.fr (M.V. Vodoff-Oehler).

idium, acariens, phanères de chat et de chien, pollens d'arbres, de graminées et d'herbacées). Le test de la sueur est positif. Victor est adressé au centre de ressources et de compétences pour la mucoviscidose (CRCM). Le bilan initial montre une croissance staturo-pondérale correcte, une symptomatologie digestive évocatrice de stéatorrhée (selles molles, nauséabondes, trois fois par jour, douleurs abdominales récurrentes). L'examen clinique est sans particularité. Le diagnostic de mucoviscidose est confirmé par le test de la sueur (Exudose®) (positif à 91 et 97 mEq/l) et par l'étude génétique (présence de deux mutations : I 507 del et 711 + 1 G > T).

L'examen cytotactériologique des crachats (ECBC) montre la présence de *Staphylococcus aureus*, d'*Haemophilus influenzae*, de *Pseudomonas aeruginosa* et l'absence d'AF. La numération formule sanguine est normale, sans hyperéosinophile, les IgE totales sont à 146 KUI/l, les IgE spécifiques AF (méthode Pharmacia®) sont à 32 KUI/l, la sérologie aspergillaire est positive en IgG à 1326 sans arc de précipitation. L'interrogatoire ne retrouve pas de source aspergillaire évidente au domicile. L'enquête diététique montre des apports supérieurs à 120 % de la théorique, les stéatorrhées sont élevées (8,22 ; 7,66 et 2,04 g/24 heures) et il y a une carence en vitamine A. La prise en charge initiale comprend une cure de ciprofloxacine orale pendant deux semaines, avec relais par nébulisations de colistine pendant trois mois, l'instauration au long cours d'une kinésithérapie respiratoire, d'un traitement fluidifiant par rhDNase, d'une alimentation adaptée avec des extraits pancréatiques et des vitamines. L'évolution, avec un recul de 16 mois, montre une disparition de la toux, une éradication du *P. aeruginosa*, une normalisation du transit et une disparition des douleurs abdominales.

3. Commentaires

AF est un champignon cosmopolite qui se développe dans le sol, les débris organiques, les céréales moisies, les climatiseurs et les logements mal aérés. Il est très volatil, avec des spores de 2 à 3 µm, pouvant atteindre le poumon profond. C'est un champignon saprophyte, colonisant fréquemment les voies aériennes des patients suivis pour asthme, BPCO ou mucoviscidose [2–5]. Sa colonisation semble favorisée par la corticothérapie (au long cours ou intermittente) [4,6]. La physiopathologie de l'atteinte respiratoire de la mucoviscidose est basée sur un cercle vicieux associant altération du mucus bronchique, inflammation et infection bactérienne [6,7]. L'infection à AF est favorisée par plusieurs mécanismes [6] : altération de la barrière mucociliaire favorisant le piégeage des spores d'AF dans le mucus et leur multiplication [4,5], baisse des défenses locales (notamment baisse d'efficacité des macrophages alvéolaires) [8], infection chronique à *P. aeruginosa*, comme dans notre observation, favorisant le relargage des structures protidiques d'AF [2], et des lésions épithéliales favorisant la stimulation lymphocytaire chronique donc la synthèse d'IgE et d'IgG anti-AF [8]. La persistance des spores d'AF dans les bronches entraîne, en l'absence de germination, une colonisation asymptomatique (définie par la présence d'AF

Tableau 1

Critères diagnostiques de l'aspergillose broncho-pulmonaire allergique [3].

Clinique	Toux, expectoration, sibilances, dyspnée d'effort Baisse du VEMS d'au moins 10 % Symptomatologie non attribuable à une autre cause et persistante après antibiothérapie adaptée
Radiologie	Modifications récentes (infiltrats, atélectasies)
Biologie	IgE totales $\geq$ 500 KUI/l (ou doublement du taux) Prick-test positif et/ou IgE <i>Aspergillus fumigatus</i> $\geq$ classe 2 Sérologie <i>Aspergillus fumigatus</i> : précipitines $\geq$ 2 arcs

sur au moins trois ECBC sur une période de trois à six mois), présente chez 20 à 24 % des patients atteints de mucoviscidose) [2,8]. La germination des spores d'AF aboutit soit à une sensibilisation, comme dans notre observation, soit à une aspergillose broncho-pulmonaire allergique (ABPA). Les modes de passage d'une forme à l'autre sont mal connus [2,8]. La sensibilisation, présente chez 13 à 59 % des patients, est définie par la positivité des prick-tests et/ou des IgE spécifiques (mécanisme de type I, IgE-dépendant). Elle est souvent transitoire [2,4,5,7,8]. L'ABPA, survenant chez 10–15 % des patients suivis pour mucoviscidose [2,7–9], est définie par des critères cliniques et paracliniques (Tableau 1). Son traitement repose sur la corticothérapie orale et l'itraconazole (le voriconazole en deuxième intention). La surveillance aspergillaire comprend, chez les patients atteints de mucoviscidose, à chaque consultation, une spirométrie et la réalisation d'un ECBC, avec, une fois par an au moins, la surveillance biologique (IgE totales, IgE AF, sérologie AF avec recherche de précipitines). Le traitement des formes incomplètes par itraconazole, en diminuant la charge antigénique et la réaction inflammatoire, pourrait permettre d'éviter le passage à l'ABPA vraie [3,4].

La mucoviscidose est dépistée en période néonatale sur l'ensemble du territoire français depuis 2002 (circulaire DHOS OPRC/2001 n° 502, 22 octobre 2001), par le dosage de la

Tableau 2

Manifestations évocatrices de mucoviscidose [6].

Manifestations respiratoires chroniques

Colonisation à *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*,
Pseudomonas aeruginosa, *Burkholderia cepacia*, voire
mycobactéries atypiques
Toux et expectoration chronique
Asthme sévère
Anomalies radiologiques persistantes (bronchiectasies, atélectasies...)
Polypose nasale
Hippocratisme digital
Aspergillose bronchopulmonaire isolée

Manifestations digestives et nutritionnelles

Iléus méconial, syndrome d'obstruction intestinale distale, prolapsus rectal
Insuffisance pancréatique, pancréatite récidivante ou chronique idiopathique
Hépatopathies chroniques : cirrhose biliaire focale, cirrhose multilobulaire
Retard de croissance
Syndromes de perte de sel

Génital

Azoospermie obstructive

trypsine immuno-réactive et le dépistage des 30 mutations les plus fréquentes. Cet examen permet de dépister 95–98 % des patients. Le diagnostic est confirmé par le dosage du chlore sudoral qui doit être fait par une équipe expérimentée et l'étude génétique [1]. Certaines manifestations respiratoires et/ou extrarésiratoires traînantes doivent faire évoquer le diagnostic de mucoviscidose (Tableau 2). L'ABPA mais aussi la sensibilisation aspergillaire isolée, surtout si elle est associée à un tableau respiratoire chronique, comme dans notre observation, doivent faire évoquer le diagnostic de mucoviscidose. Un diagnostic précoce de la mucoviscidose permet une amélioration du pronostic et la réalisation éventuelle de diagnostics anténataux [1,6,9].

Références

- [1] Munck A, Houssin E, Roussey M. Le dépistage néonatal de la mucoviscidose : le point depuis sa généralisation en France. Arch Fr Ped 2008;15:741–3.
- [2] Ritz N, Amman RA, Aebischer CC, Schoeni-Affolter F, Schoeni MH. Risk factors for allergic bronchopulmonary aspergillosis and sensitisation to *Aspergillus fumigatus* in patients with cystic fibrosis. Eur J Pediatr 2005;164:577–82.
- [3] Guillot M, El Hachem C, Amiour A, Delaisi B, Reinert P. Aspergillose et mucoviscidose. Arch Fr Ped 2003;10:588s–91s.
- [4] Kanthan SK, Bush A, Kemp M, Buchdahl R. Factors effecting impact of *Aspergillus fumigatus* sensitization in cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol 2007;42:785–93.
- [5] Hutcheson PS, Knutsen AP, Rejent AJ, Slavin RG. A 12-year longitudinal study of *Aspergillus* sensitivity in patients with cystic fibrosis. Chest 1996;110:363–6.
- [6] Voter KZ, Ren CL. Diagnosis of cystic fibrosis. Clin Rev Allerg Immunol 2008;35:100–6.
- [7] Wojnarowski C, Eichler I, Gartner C, Götz M, Renner S, Koller DY, et al. Sensitization to *Aspergillus fumigatus* and lung function in children with cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 1997;155:1902–7.
- [8] Nikolaizik WH, Brueton MJ, Warner JO. *Aspergillus* allergy and allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis. Pediatr Allergy Immunol 1991;2:83–6.
- [9] Registre français de la mucoviscidose. Bilan des données 2006. Vaincre la mucoviscidose et Ined. Paris 2009.