



Disponible en ligne sur
SciVerse ScienceDirect
www.sciencedirect.com

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

REVUE FRANÇAISE
D'**Allergologie**

Revue française d'allergologie xxx (2012) xxx-xxx

Aspergillose bronchopulmonaire allergique

Allergic bronchopulmonary aspergillosis

I. Tillie-Leblond^{a,*}, O. le Rouzic^a, A. Cortot^a

^a Service de pneumologie et d'immuno-allergologie, clinique des maladies respiratoires, hôpital A. Calmette, CHRU, 1, boulevard Leclercq, 59037 Lille cedex, France

^b Inserm U 1019, Lung Infection and Innate Immunity, Institut Pasteur, université de Lille-2, 59000 Lille, France

Résumé

L'aspergillose bronchopulmonaire allergique est une affection respiratoire qui touche 1 à 2 % des asthmatiques et jusqu'à 9 % des patients atteints de mucoviscidose. Les réactions immunes complexes font intervenir l'IgE mais aussi l'IgG, avec une activation des lymphocytes Th2 sur un épithélium préalablement activé/lésé. Le terrain génétique favorisant est essentiel à son installation, et des sensibilités associées à certains HLA-DR et -DQ, des polymorphismes sur le gène codant pour l'IL-4RA, la protéine A du surfactant ou des mutations du gène codant pour le CFTR ont probablement un rôle clé. Lorsque le diagnostic est établi sur base de critères, deux formes sont retenues : ABPA-séropositive et ABPA avec bronchiectasies. Le traitement fait appel à la corticothérapie systémique et à l'itraconazole. Plusieurs études semblent montrer un rôle bénéfique de l'omalizumab, mais seules des études contre placebo permettront de préciser sa place dans cette indication.

© 2012 Publié par Elsevier Masson SAS.

Mots clés : Aspergillose bronchopulmonaire ; Asthme ; *Aspergillus* ; Allergie ; Mucoviscidose

Abstract

Allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA) is a respiratory disease that affects 1–2% of asthmatics and up to 9% of patients with cystic fibrosis. The complex immune reactions in ABPA involve IgE and also IgG, with activation of Th2 lymphocytes on previously activated/injured epithelium. The genetic terrain is essential in promoting its onset, and ABPA is associated with certain HLA-DR and DQ polymorphisms in the gene encoding IL-4RA, surfactant protein A2, or mutations of the CFTR gene, which probably play a key role. When the diagnosis is established on the basis of these criteria, two types have been identified: seropositive ABPA and ABPA with bronchiectasis. Treatment involves systemic corticosteroids and itraconazole. Several studies suggest a beneficial role for omalizumab, but only placebo-controlled studies will clarify its indication in ABPA.

© 2012 Published by Elsevier Masson SAS.

Keywords: Bronchopulmonary aspergillosis; Asthma; Cystic fibrosis; Bronchiectasis; Genetics; Therapy

1. Introduction

L'aspergillose bronchopulmonaire allergique (ABPA) est une affection respiratoire secondaire à une réaction immune complexe d'hypersensibilité vis-à-vis d'*Aspergillus*. Bien qu'*Aspergillus fumigatus* soit l'agent étiologique de loin le plus fréquent, d'autres espèces fongiques sont également mises en cause : *Aspergillus flavus*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus*

terreus, *Candida species*, *Curvularia species*, *Dreschlera species*, *Schizophyllum commune* et *Penicillium species*. L'ABPA est décrit chez les patients asthmatiques ou atteints de mucoviscidose, non immunodéprimés. La prévalence estimée de l'ABPA varie entre 0,25 et 0,8 % chez les enfants asthmatiques et peut s'élever jusqu'à 11 % chez des enfants atteints de mucoviscidose [1]. Toute population confondue, l'ABPA affecte 1 à 2 % des asthmatiques. Cette affection est secondaire à la colonisation de l'arbre respiratoire par *Aspergillus* et se différencie des infections comme l'aspergillose invasive ou l'aspergillose pulmonaire chronique nécrosante. Au cours de l'ABPA, l'inhalation de spores est suivie du

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : I-TILLIE@chru-lille.fr (I. Tillie-Leblond).

développement d'hyphes aspergillaires avec induction d'une réponse lymphocytaire T (Th2 CD4⁺) et de la production d'anticorps (IgE médiée [type I] et IgG médiée [type III]). L'ABPA est marquée par des épisodes d'inflammation et d'obstruction bronchique sévères pouvant mener à terme à une destruction tissulaire avec l'apparition de bronchectasies. Un faisceau d'arguments est à la base du diagnostic de cette affection qui comprend l'association de plusieurs critères cliniques, biologiques et radiologiques. Chez les enfants atteints de mucoviscidose, il a été démontré que l'ABPA est à l'origine d'une dégradation plus sévère de la fonction pulmonaire [2]. Dès lors, un diagnostic précoce de la maladie et de ces exacerbations est recommandé afin d'éviter la progression possible vers la formation de bronchectasies.

2. Physiopathologie

Les mécanismes liés à l'ABPA ne sont pas entièrement connus. La relation entre le degré d'exposition à *Aspergillus* et l'occurrence de la maladie est avancée. On suggère que des taux importants d'exposition sont associés à des exacerbations d'ABPA. En revanche, des tests cutanés positifs pour *Aspergillus* chez des sujets asthmatiques ne reflètent la présence d'une ABPA que dans un faible pourcentage de cas [3]. Ce test est donc insuffisant pour réaliser le diagnostic de la maladie. Les patients peuvent aussi être sensibilisés à d'autres agents mycotiques (*Cladosporium*, *Alternaria*, *Penicillium*, *Stemphylium*...).

Les mécanismes à l'origine d'une ABPA sont divers.

2.1. Facteurs génétiques

Les molécules *human leukocyte antigen* (HLA)-DR (DR2 et DR5 surtout) seraient associées à une susceptibilité à développer une ABPA, tandis que HLA-DQ2 semble associée à une protection vis-à-vis de l'affection. Des polymorphismes au niveau de la région du collagène de la protéine A2 du surfactant pulmonaire, de l'IL-4RA et des mutations au niveau du gène *CFTR* pourraient être impliqués dans la prédisposition au développement de l'ABPA [4,5]. Les souris délétées en *CFTR* ont une diminution de la clairance d'*Aspergillus*, et une inflammation bronchique et parenchymateuse accrue comparées aux souris normales.

2.2. Environnement

L'altération de la clairance du mucus dans la mucoviscidose, la pré-activation de l'épithélium bronchique, la sécrétion d'enzymes protéolytiques par *Aspergillus* (responsable en partie de lésions épithéliales) et l'activation des cellules épithéliales et endothéliales (sécrétion d'interleukine [IL] 6 et IL8, MCP-1, TGFβ) sont quelques éléments qui façonnent l'environnement dans lequel *A. fumigatus* colonise les voies respiratoires pouvant favoriser ainsi le développement de l'ABPA. Dans ce terrain se développe une réaction d'hyper-sensibilité complexe avec entre autres, une sécrétion de cytokines pro-inflammatoires et un afflux cellulaire de

neutrophiles et éosinophiles. L'importance des lésions bronchiques évaluées en tomодensitométrie est corrélée aux taux d'éosinophiles et de neutrophiles dans l'expectoration, mais pas a priori avec le taux d'IgE totales dans le sang [6]. Parallèlement, on peut citer un rôle éventuel de la colonisation bactérienne, notamment à *Pseudomonas aeruginosa*, dans le développement d'une sensibilisation à *A. fumigatus* [7].

2.3. Une affection médiée par le lymphocyte Th2

Au cours de l'ABPA, la réponse prédominante lymphocytaire est de type Th2 CD4⁺. La réponse T, après stimulation par *Aspergillus*, stimule la synthèse d'IgE par les lymphocytes B. Les patients avec ABPA développent plus fréquemment une réponse IL4+CD3+T (après stimulation par Asp f2, F3, F4 de lymphocytes circulants) comparativement aux asthmatiques sensibilisés à *Aspergillus*.

3. Caractéristiques cliniques et stades

De manière stéréotypée, l'ABPA se manifeste plus fréquemment chez de jeunes adultes et fait suite généralement à un asthme qui devient corticodépendant et difficile à contrôler avec des symptômes atypiques tels que de la fièvre, des malaises, des expectorations purulentes, des hémoptysies, des moules bronchiques, une majoration de la toux ou une douleur thoracique, parfois des condensations pulmonaires, en l'absence d'infection bactérienne. Ce tableau peut être approximativement superposable chez l'enfant, chez qui le contexte de mucoviscidose doit être présent à l'esprit, bien que le diagnostic de cette dernière à le plus souvent déjà été infirmé.

Selon Patterson [8], l'ABPA progresse en cinq stades : aigu, rémission, exacerbation, corticodépendance et fibrose. Selon Kumar [9], les patients souffrant d'une ABPA pourraient être divisés en deux groupes : ABPA avec une sérologie positive et ABPA avec des bronchectasies centrales. Parfois, une troisième entité, ABPA avec des bronchectasies centrales et autres anomalies radiologiques, est retenue. Ils sont caractérisés en *crescendo* par l'importance des anomalies de la fonction respiratoire, le nombre d'éosinophiles, le nombre d'IgE spécifiques et l'importance des symptômes. Selon certains, le groupe ABPA « séropositif » peut être considéré comme une forme moins agressive ou un stade débutant, et donc important à reconnaître afin de prévenir la progression théorique vers un stade terminal d'ABPA. Néanmoins, les études longitudinales manquent pour formaliser cette notion d'évolution inéluctable vers la destruction.

Le diagnostic d'ABPA est fait par un faisceau de critères [10]. La maladie survient principalement chez des patients asthmatiques et des patients atteints de mucoviscidose. Huit critères ont été définis, certains étant déterminants (Tableau 1). Une réactivité cutanée immédiate vis-à-vis d'*A. fumigatus* est presque systématique, tandis qu'une réactivité retardée n'est observée que dans 16 à 33 % des cas. Une éosinophilie au niveau du sang ou des expectorations peut être observée au diagnostic ou lors des exacerbations en absence de corticoïdes. *A. fumigatus* est présent dans seulement 50 % des cas dans les

Tableau 1

Critères diagnostiques d'aspergillose bronchopulmonaire allergique chez l'asthmatique.

Asthme

Tests cutanés positifs envers *Aspergillus fumigatus* en lecture immédiate

IgE totales élevées (> 1000 IU/mL) ou (1000 ng/mL)

IgE spécifiques envers *A. fumigatus*

Présence d'anticorps précipitants IgG envers *A. fumigatus*

Élévation des IgG sériques vis-à-vis d'*A. fumigatus*

Éosinophilie sanguine

Infiltrats pulmonaires

Bronchectasies proximales

expectorations. Les tests les plus pertinents sont les dosages des IgE totales sériques, des IgG et IgE spécifiques d'*A. fumigatus* et d'anticorps précipitants. L'importance des anticorps spécifiques est fonction du traitement, de l'âge et du stade de l'ABPA. Le taux d'IgE totales sériques diminue chez les patients atteints d'ABPA après un traitement par corticoïdes, généralement dans les deux mois après initiation. Dans l'ABPA sans bronchectasie chez un patient asthmatique, les critères suivants sont suffisants pour conforter le diagnostic : un taux d'IgE totales sériques élevé, une réactivité cutanée immédiate vis-à-vis d'*A. fumigatus*, la présence d'IgE et d'IgG spécifiques d'*A. fumigatus*. Les infiltrats pulmonaires, l'hyperéosinophilie sérique et des taux importants d'anticorps précipitants sériques vis-à-vis d'*A. fumigatus* peuvent faciliter le diagnostic d'une ABPA [11]. Ces derniers critères peuvent être labiles et rapidement masqués par une corticothérapie. Plusieurs autres critères peuvent être pris en considération tels que la présence de moules bronchiques ou la présence d'*Aspergillus* au niveau des expectorations.

L'ABPA est une complication fréquente de la mucoviscidose. Le diagnostic d'ABPA dans cette affection est difficile, notamment parce que les critères diagnostiques vus ci-dessus sont des manifestations souvent partagées et rencontrées au cours de la mucoviscidose comme la sensibilisation à *Aspergillus*, le nombre élevé de IgG et IgE spécifiques, les bronchectasies, les infiltrats ou l'obstruction bronchique [12]. La colonisation des voies respiratoires par *Aspergillus* est particulièrement fréquente avec une incidence proche à 60 % [13]. Une minorité des patients, entre 1 et 11 %, pourraient développer une ABPA [14,15].

Afin de délimiter le flou diagnostique et permettre un diagnostic précoce de la maladie, des critères ont été proposés par la « Cystic Fibrosis Foundation » [16] :

- détérioration clinique (toux, sibilants, majoration de l'expectoration, dégradation de la tolérance à l'exercice ou de la fonction respiratoire) ;
- réactivité immédiate à *A. fumigatus* (cutanée ou IgE sérique) ;
- IgE totales ou sériques supérieures à 1000 UI/L ;
- anticorps précipitants ou IgG sériques vis-à-vis d'*A. fumigatus* ;
- anomalie radiologique nouvelle (infiltrat, impaction mucoïde, changement autre inexpliqué).

Ces critères sont valables chez des patients dont la condition clinique ne s'est pas ou peu améliorée après un traitement

antibactérien bien conduit. Un dépistage de l'ABPA devrait être réalisé toutes les années à partir de l'âge de six ans (prévalence réduite avant cet âge) ou en présence des critères cliniques d'ABPA. Le diagnostic d'ABPA est plus aisément retrouvé chez des patients avec un état nutritionnel précaire, un volume expiratoire maximal/seconde (VEMS) diminué ou une colonisation microbienne plus importante. La plupart de ces patients ont un génotype delta f508/delta f508. En contrepartie, les patients dont une mucoviscidose n'est pas connue et présentant des signes d'ABPA devraient bénéficier d'un test à la sueur lié à l'importante association entre ces deux maladies [17].

Le développement d'antigènes recombinants pourrait permettre un diagnostic plus aisé d'ABPA. La présence d'IgE spécifiques d'antigènes recombinants rAsp f4 et f6, surtout, semble pouvoir identifier une ABPA avec une sensibilité et une spécificité importantes au cours de la mucoviscidose [18,19]. À titre d'information, les IgE spécifiques de rAspf1 et rAspf3 sont présentes aussi chez les patients asthmatiques sensibilisés à *A. fumigatus* [19].

4. Radiologie

D'après les images obtenues par radiographie et tomographie thoracique, les anomalies peuvent être labiles ou fixées. Parmi les lésions labiles se trouvent les infiltrats, les impactions mucoïdes et l'atélectasie. Les lésions fixées sont dominées par les bronchectasies surtout présentes au niveau des lobes supérieurs et avec la particularité d'avoir une topographie centrale, mais pas de manière exclusive. Elles sont cylindriques pour la plupart, exceptionnellement kystiques ou variqueuses. Les rétractions segmentaires, voire lobaires, sont souvent accompagnées d'une présentation clinique faite d'exacerbation. D'autres lésions fixées, survenant en stade terminal, sont représentées par la fibrose pulmonaire et les images cavitaires.

5. Fonction respiratoire

La fonction respiratoire est importante lors du diagnostic et du suivi ou lors des signes d'exacerbation, mais ne peut être utilisée seule dans l'évaluation de la réponse au traitement. L'obstruction est aggravée lors d'exacerbations. La réversibilité du trouble ventilatoire obstructif est moins fréquente et moins importante dans l'ABPA, comparée à celle des patients asthmatiques. Au stade avancé, une restriction s'installe.

6. Traitement

Le traitement de l'ABPA a pour objectif principal le contrôle des exacerbations et la prévention de la destruction pulmonaire. Deux molécules ont été classiquement utilisées pour leur efficacité dans cette affection : les corticoïdes et l'itraconazole [20–22]. La place de l'omalizumab devra être précisée [23,25].

Les corticoïdes sont très efficaces aux stades aigus ou lors des exacerbations et sont administrés provisoirement et dégressivement pendant une période de quatre à 16 semaines à raison de 0,5 mg/kg (études chez les adultes). Ils peuvent être

pris un jour sur deux par la suite. Selon les études, dose et période de traitement varient, sans qu'on ait un niveau de preuve précis. Il faut éviter la corticothérapie au long cours, parfois nécessaire chez le patient avec asthme corticodépendant, où la dose minimale devra être recherchée associée aux précautions nécessaires sur le point de vu du métabolisme et de croissance chez l'enfant.

La mesure du taux d'IgE totales peut être utile chez certains patients pour suivre l'évolution thérapeutique.

L'itraconazole est le traitement antifongique de choix ayant montré son efficacité en association avec les corticoïdes, avec un effet probable antifongique et anti-inflammatoire. La dose chez l'adulte est de 200 mg/j, et de 10 mg/kg chez l'enfant. Bien que l'itraconazole soit bien toléré au long terme, une attention particulière est à donner à la voie de métabolisation essentiellement hépatique et son usage doit être prudent chez les patients atteints de mucoviscidose avec une atteinte hépatique prononcée.

L'omalizumab (anticorps anti-IgE) a fait l'objet de quelques observations pédiatriques et adulte, montrant des résultats favorables quant à l'effet d'épargne corticostéroïde [23–25]. Des études contre placebo manquent pour pouvoir généraliser ce traitement.

Déclaration d'intérêts

ITL déclare des conflits d'intérêts avec Novartis, AZ, GSK, Chiesi.

OIR n'a pas de conflit d'intérêt.

AC déclare des conflits d'intérêt avec AZ.

Références

- [1] Novey HS. Epidemiology of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Immunol Allergy Clin North Am* 1998;18:641–53.
- [2] Kraemer R, Deloséa N, Ballinari P, Gallati S, Cramer R. Effect of allergic bronchopulmonary aspergillosis on lung function in children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174(11):1211–20.
- [3] Greenberger PA, Patterson R. Allergic bronchopulmonary aspergillosis and the evaluation of the patient with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1988;81:646–50.
- [4] Marchand E, Verellen-Dumoulin C, Mairesse M, Delaunoy L, Brancalione P, Rahier JF, 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.
- [5] Saxena S, Madan T, Shah A, Muralidhar K, Sarma PU. 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.
- [6] Wark PA, Saltos N, Simpson J, Slater S, Hensley MJ, Gibson PG. Induced sputum eosinophils and neutrophils and bronchiectasis severity in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Eur Respir J* 2000;16:1095–101.
- [7] Nikolaizik WH, Moser M, Cramer R, Little S, Warner JO, Blaser K, et al. Identification of allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis patients by recombinant *Aspergillus fumigatus* I/a-specific serology. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:634–9.
- [8] Patterson R, Greenberger PA, Radin RC, Roberts M. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: staging as an aid to management. *Ann Intern Med* 1982;96:286–91.
- [9] Kumar R. Mild, moderate, and severe forms of allergic bronchopulmonary aspergillosis: a clinical and serologic evaluation. *Chest* 2003;124:890–2.
- [10] Greenberger PA, Miller TP, Roberts M, Smith LL. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with and without evidence of bronchiectasis. *Ann Allergy* 1993;70:333–8.
- [11] Backman KS, Zull D, Patterson R. Diagnostic complexity in a patient with asthma, pulmonary infiltrates, and eosinophilia. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995;75:391–400.
- [12] Slavin RG. ABPA in CF: a devastating combination. *Pediatr Pulmonol* 1996;21:1–2.
- [13] Nelson LA, Callera ML, Schwartz RH. Aspergillosis and atopy in cystic fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1979;120:863–73.
- [14] Geller DE, Kaplowitz H, Light MJ, Colin AA. 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] Mastella G, Rainisio M, Harms HK, Hodson ME, Koch C, Navarro J, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis: a European epidemiological study. Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis. *Eur Respir J* 2000;16:464–71.
- [16] Stevens DA, Moss B, Kurup VP. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis-state of the art: Cystic Fibrosis Foundation ABPA Consensus Conference. *Clin Infect Dis* 2003;37:S225–64.
- [17] Coltey B, Pin I, Ferretti G, Bonadona A, Pison C, Brambilla C. Aspergillose bronchopulmonaire allergique révélatrice d'une mucoviscidose. *Rev Mal Respir* 2001;18:549–51.
- [18] Hemmann S, Nikolaizik WH, Schoni MH, Blaser K, Cramer R. 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.
- [19] Cramer R, Hemmann S, Ismail C, Menz G, Blaser K. Disease-specific recombinant allergens for the diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Int Immunol* 1998;10:1211–6.
- [20] 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.
- [21] Nepomuceno IB, Esrig S, Moss RB. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis: role of atopy and response to itraconazole. *Chest* 1999;115:364–70.
- [22] Wark PAB, Hensley MJ, Saltos N, et al. Anti-inflammatory effect of itraconazole in stable allergic bronchopulmonary aspergillosis: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:952–7.
- [23] Kanu A, Patel K. Treatment of allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA) in CF with anti-IgE antibody (omalizumab). *Pediatr Pulmonol* 2008;43(12):1249–51.
- [24] Zirbes JM, Milla CE. Steroid-sparing effect of omalizumab for allergic bronchopulmonary, aspergillosis and cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2008;43(6):607–10.
- [25] Tillie-Leblond I, Germaud P, Leroyer C, Tétu L, Girard F, Devouassoux G, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis and omalizumab. *Allergy* 2011;66:1254–6.