

Une mucoviscidose compliquée d'aspergillose broncho-pulmonaire allergique

J. Bouguila ^(1,3), **R. Kebaili** ^(1,3), **E. Kammoun** ^(1,3), **A. Daadoucha** ^(2,3), **A. Tej** ^(1,3),
S. Tilouche ^(1,3), **N. Kahloul** ^(1,3), **L. Boughammoura** ^(1,3)

⁽¹⁾ Service de Pédiatrie CHU Farhat Hached Sousse

⁽²⁾ Service de Radiologie CHU Ibn El Jazzar Kairouan

⁽³⁾ Faculté de Médecine Ibn El Jazzar Sousse

RESUMÉ :

L'aspergillose broncho-pulmonaire allergique ou ABPA est une pathologie rare et sévère qui survient chez des terrains particuliers, notamment les patients présentant un asthme ou une mucoviscidose. Elle est secondaire à la co-existence de l'aspergillus dans les voies respiratoires et d'une réaction d'hypersensibilité vis-à-vis des antigènes aspergillaires. La réaction inflammatoire qui en résulte est à l'origine de manifestations cliniques, radiologiques et immunologiques avec dégradation de la fonction respiratoire. Le diagnostic n'est pas facile et repose sur un faisceau d'arguments. Le traitement a pour objectifs principaux le contrôle des exacerbations et la prévention des séquelles pulmonaires ; il repose sur l'association de corticothérapie générale prolongée et d'un antifongique, essentiellement l'itraconazole.

Nous rapportons l'observation d'une fille suivie dès le jeune âge pour mucoviscidose, qui a présenté à l'âge de 6 ans un tableau respiratoire sévère non amélioré par un traitement antibiotique et bronchodilatateur avec des anomalies radiologiques nouvelles faites d'infiltrats alvéolo-interstitiels. Les explorations immunologiques ont montré des IgE totaux très élevés, des IgE spécifiques positives à *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus Aternata* et *Aspergillus cladosporium* et une sérologie aspergillaire positive. L'association de tous ces éléments sur ce terrain particulier nous a permis de retenir le diagnostic d'ABPA. La conduite était de mettre l'enfant sous corticothérapie orale pendant 3 mois associée à l'itraconazole puis au voriconazole avec une nette amélioration clinique et radiologique.

MOTS CLÉS :

Mucoviscidose, Aspergillose, Enfant, corticothérapie

Auteur correspondant :

Prof Bouguila Jihene

E-mail : jbouguila1109@gmail.com

Service de Pédiatrie CHU Farhat Hached / Sousse Faculté de Médecine Ibn El Jazzar 4000 Sousse, Tunisie.

INTRODUCTION :

L'aspergillose broncho-pulmonaire allergique ou ABPA est une complication reconnue de la mucoviscidose [1]. Son diagnostic n'est pas facile chez les patients atteints de mucoviscidose [2]. Un diagnostic précoce de la maladie et de ses exacerbations est recommandé afin d'éviter la progression vers les bronchectasies [3]. Nous rapportons le cas d'une fille connue porteuse d'une mucoviscidose qui s'est compliqué d'ABPA à l'âge de 6 ans.

Observation :

Il s'agit d'une fille âgée actuellement de 7 ans, connue porteuse d'une mucoviscidose depuis l'âge de 5 mois. Elle était issue d'un mariage consanguin de 2ème degré, née à terme sans incidents, avec notion de diarrhées chroniques depuis l'âge de 1 mois traitées symptomatiquement. Elle était admise dans notre service à l'âge de 4 mois dans un tableau de déshydratation sévère, hypotrophie, anémie et hépatomégalie. Le diagnostic de mucoviscidose a été évoqué et confirmé par deux tests de la sueur avec au 1er test : $[Cl^-] = 233 \text{ mmol}/1000\text{g}$ de sueur, et au 2ème test (test à la pilocarpine) $[Cl^-] = 152 \text{ mmol}/1000\text{g}$ de sueur). L'étude en biologie moléculaire a mis en évidence la mutation $\Delta F508$. Depuis elle était mise sous traitement (extraits pancréatiques, vitamines K, E et D, NaCl et corticothérapie inhalée) et suivie régulièrement à la consultation externe avec une bonne observance thérapeutique. L'évolution était marquée par une nette amélioration des symptômes digestifs avec récupération d'une trophicité normale et d'un bon état nutritionnel. Sur le plan respiratoire, elle a présenté plusieurs épisodes d'infections broncho-pulmonaires traités soit en ambulatoire soit en intra-hospitalier, plusieurs germes étant retrouvés à l'ECBC (*Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylocoque aureus*, *Serratiamarcescens*...), sans qu'il y ait une colonisation par un germe particulier. Le scanner thoracique réalisé à l'âge de 5 ans a objectivé une dilatation des bronches diffuse (figure 1), et les EFR ont montré une distension pulmonaire stade III.

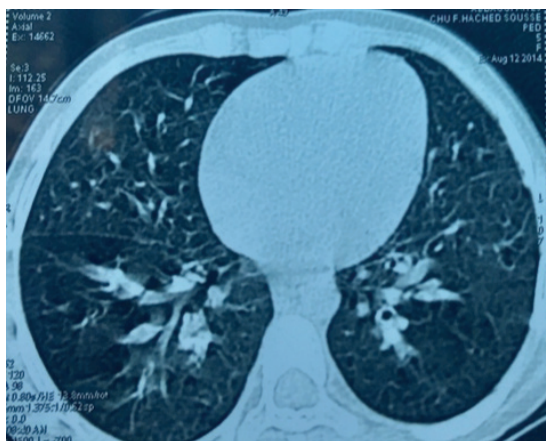


FIGURE 1 : Scanner thoracique à l'âge de 5 ans montrant des dilatations des bronches bilatérales diffuses

A l'âge de 6 ans, elle était hospitalisée pour fièvre, dyspnée, toux, encombrement bronchique, avec des expectorations épaisses et verdâtres évoluant depuis 03 jours. A l'examen, elle était fébrile avec un état général altéré, polypnéique à 53 c/mn, avec des signes de lutte intenses et des râles sibilants et crépitants aux deux champs pulmonaires. La saturation en oxygène était à 89% à l'air ambiant. La radiographie de thorax a objectivé des infiltrats pulmonaires alvéolo-interstitiels bilatéraux (figure n°2).



FIGURE 2 : Radiographie de thorax de face à l'admission : infiltrat alvéolo-interstitiel bilatéral

A la biologie, elle avait une CRP à 91mg/l, une hyperleucocytose à 15000/mm³ avec formule panachée et une hyper-éosinophilie à 14% soit 2100/mm³. La conduite était de mettre l'enfant sous oxygénothérapie, nébulisations (bronchodilatateurs, corticoïdes et colimycine) et de prescrire une antibiothérapie intraveineuse probabiliste (tazocilline + amikacine). Cependant, il n'y avait aucune amélioration clinique avec persistance de la dyspnée, de la fièvre et de l'hypoxie. L'examen cyto bactériologique des crachats 3 jours de suite est revenu négatif. La sérologie des germes atypiques, la recherche de BK dans les crachats et l'intradermo-réaction à la tuberculine sont revenus négatifs. Devant ce tableau infectieux sévère et inexplicé, nous avons évoqué l'éventualité d'une cause fongique, notamment une aspergillose pulmonaire, un abcès fongique ou une ABPA. Nous avons donc demandé le dosage des IgE totales, revenues élevés à 20600UI/l, et la recherche des IgE spécifiques, revenues positives à *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus Aternata* et *Aspergillus cladosporium*. La sérologie de l'*Aspergillus Fumigatus* était également positive. L'association de ce tableau clinique, d'hyperéosinophilie, des IgE Totales >1000 UI/ml, de sérologie positive, d'IgE spécifiques positifs à *Aspergillus Fumigatus*, des anomalies radiologiques nouvelles avec absence d'amélioration sous antibiotiques chez un enfant d'âge supérieur à 6 ans, porteur de la mutation F508, nous a permis de retenir le diagnostic d'une ABPA. La patiente a été mise sous corticothérapie à base de prednisolone 0,5 mg/kg/j pendant 7 jours puis dégression sur 3 mois, associée à un traitement antifongique à basse dose d'itraconazole (Sporanox®) 10

mg/Kg/j. Cependant, elle a rapidement développé une réaction allergique à ce dernier nécessitant son arrêt et la mise sous voriconazole (VFend®) 8mg/kg/j. L'évolution était marquée par une nette amélioration de l'état respiratoire avec disparition des anomalies radiologiques 8 jours après le début de traitement (figure n°3).



FIGURE 3 : Radiographie de thorax 8 jours après le début de traitement : disparition de l'infiltrat pulmonaire

La durée totale du traitement antifongique était de 3 mois. Les EFR réalisés 5 mois après cet épisode ont montré : CVF= 78% (91%), VEMS=73% (79%), DEMM25-75=50% (50%).

Discussion :

Les aspergillus sont des moisissures saprophytes présents d'une façon ubiquitaire dans l'environnement extérieur (air, sol, eau, végétations..) mais également à l'intérieur de certains locaux humides ou mal aérés. *Aspergillus fumigatus* (figure 4) est l'espèce la plus souvent impliquée dans la pathologie humaine.

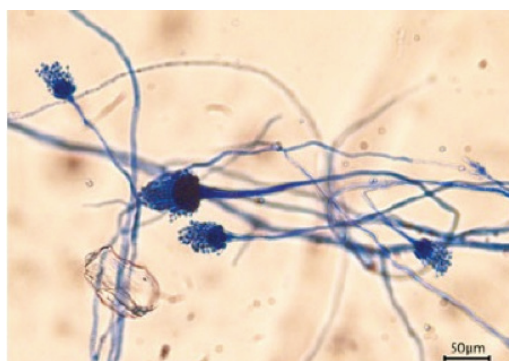


FIGURE 4 : microphotographie d'*Aspergillus Fumigatus*.

La contamination se fait le plus souvent suite à l'inhalation de spores dont la petite taille (3-5 µm) leur permet d'arriver aux voies aériennes les plus distales [4]. Chez l'individu immunocompétent, ces spores sont rapidement éliminées ; mais quand il s'agit d'un terrain particulier (atopie, épithélium fragilisé, altération du transport muco-ciliaire...), *Aspergillus-*

fumigatus peut être responsable de plusieurs pathologies respiratoires sévères [5, 6]. Ainsi, plusieurs formes clinico-immunologiques peuvent se voir : L'infection aspergillaire, la colonisation aspergillaire, la sensibilisation à *aspergillus*, l'aspergillose invasive, l'ABPA ... [6]. Cette dernière survient chez des sujets prédisposés, essentiellement les patients asthmatiques ou atteints de mucoviscidose ; sa prévalence est de l'ordre de 3 à 13% chez les patients asthmatiques et de 2 à 15% chez les patients atteints de mucoviscidose [7]. *Aspergillus fumigatus* est l'organisme le plus souvent incriminé, mais d'autres espèces peuvent être en cause : *A. flavus*, *A. niger*, *A. nidulans*, *A. clavatus*, *A. glaucus*, *A. terreus*, *A. oryzae*, et *A. ochraceus* [2].

La physiopathologie de l'ABPA est complexe et fait intervenir plusieurs mécanismes immunitaires, principalement des réactions hypersensibilité type 1 avec présence d'IgE et d'hypersensibilité type 3 avec présence d'anticorps précipitant [1]. Chez les patients atteints de mucoviscidose, le défaut de clairance muco-ciliaire et l'immunité précaire entraînent une accumulation des spores d'*aspergillus* inhalés dans les voies aériennes. Ceci va provoquer une libération importante de protéines et de facteurs de virulence aspergillaires (superoxydodismutases, catalases, protéases, phospholipases...) qui sont nocifs directement sur l'épithélium mais qui ont également un haut pouvoir antigénique. Les lésions endothéliales vont favoriser la dissémination d'une grande quantité d'antigènes aspergillaires dans les secteurs vasculaires et interstitiels, ce qui va induire une réaction immunitaire via les lymphocytes T avec augmentation des CD4+Th2. Ces derniers sont responsables d'une réaction immunitaire humorale qui va aboutir à la libération d'IgE qui vont provoquer la dégranulation des mastocytes avec libération d'histamine, de leucotriènes et d'autres médiateurs d'où le bronchospasme ainsi que les autres manifestations d'hypersensibilité. Les polynucléaires éosinophiles jouent également un rôle important en fixant les IgE, Les IgA et les IgG anti aspergillaires et en libérant de multiples protéines inflammatoires qui vont aggraver encore les lésions endothéliales. Les lésions continues des cellules épithéliales déclenchent des processus de réparation qui induisent un afflux de protéines de la matrice extracellulaire dans la lumière des voies respiratoires, or ces protéines vont favoriser l'accrochage d'*Aspergillus fumigatus* et contribuer davantage à la pérennisation des lésions avec aggravation de l'inflammation et formation de bronchectasies [2, 4].

Il existe une prédisposition génétique pour l'ABPA. Le CFTR est lui-même un facteur prédisposant à l'ABPA puisqu'une seule mutation du CFTR augmente par 10 le risque de développer une cette maladie versus des sujets contrôles [8]. Plusieurs études ont montré un risque plus important de développer une ABPA chez les sujets porteurs de l'haplotype HLA DR2, DR5 et probablement HLA DR4 et DR7 [2].

La cascade de réactions inflammatoires sus-citée aura une traduction clinique assez sévère. En effet, nous retrouvons classiquement dans les ABPA un bronchospasme et/ou un wheezing résistants au traitement bronchodilatateur, une hyperréactivité bronchique (retrouvée depuis des mois chez les asthmatiques), une toux grasse avec expectorations épaisses verdâtres, brunes ou noirâtres [4, 5]. Le tableau peut être celui d'une broncho-pneumopathie qui persiste malgré une antibiothérapie bien conduite. Il existe souvent une aggravation importante de la fonction respiratoire chez les patients atteints de mucoviscidose au cours de l'épisode aigu. Tous ces signes étaient présents chez notre patiente au moment du diagnostic.

Sur le plan radiologique, l'ABPA se traduit par des images labiles et/ou fixes. Les images labiles correspondant à des infiltrats parenchymateux hétérogènes périhilaires, des opacités systématisées rétractiles ou des impactions mucoïdes. Les lésions fixes traduisant soit des bronchectasies proximales, cylindriques pour la plupart, exceptionnellement kystiques ou variqueuses ; soit des images de fibrose cicatricielle. Ces images sont bien visibles à la radiographie de thorax ou mieux encore sur le scanner thoracique [2, 5]. Chez notre patiente, en plus des anciennes images de DDB, nous avons objectivé des lésions labiles en rapport avec l'infiltrat parenchymateux, qui ont rapidement disparu sous traitement.

La survenue d'une ABPA s'accompagne d'une altération importante de la fonction respiratoire [2, 5]. Au cours des poussées, les EFR objectivent une diminution du VEMS, de la CV, de la CPT et de la DLCO ; il existe une majoration du syndrome obstructif mais un syndrome restrictif peut se voir [1]. En cas de rémission, les EFR reviennent généralement à l'état de base. Toutefois, la réversibilité du trouble ventilatoire obstructif est moins fréquente et moins importante dans l'ABPA, comparée à celle des patients asthmatiques [2]. En absence de traitement, l'évolution se fait vers un profil mixte en rapport avec la fibrose pulmonaire et les bronchectasies [1]. En effet, il a été décrit que l'ABPA évoluait en 5 stades chez les enfants atteints de mucoviscidose : aigu, rémission, exacerbation, corticodépendance et fibrose [8]. Par ailleurs, il a été démontré que la présence d'une infection chronique ou d'une colonisation par le *Pseudomonas* est un facteur aggravant et serait responsable d'une détérioration encore plus sévère de la fonction respiratoire [2].

Le diagnostic d'ABPA est difficile. Il est habituellement retenu suite à l'association de signes cliniques, radiologiques et immunologiques selon les critères de Patterson (tableau 1) [9].

Tableau I: Critères diagnostiques de l'ABPA selon Patterson (d'après [9])

Critères majeurs	Critères mineurs
Bronchospasme	Présence d' <i>Aspergillus fumigatus</i> dans l'expectoration
Infiltrats pulmonaires (transitoires ou fixes)	Présence de moules bronchiques dans l'expectoration
Présence de bronchectasies proximales	Tests cutanés positifs vis-à-vis d' <i>Aspergillus fumigatus</i> en lecture retardée
Hyperéosinophilie > 500/mm ³	
IgE totales > 1000U/ml	
Tests cutanés positifs vis-à-vis d' <i>Aspergillus fumigatus</i> en lecture immédiate	
RAST > 2	
Précipitines > 2 arcs	
Diagnostic retenu si 7 critères majeurs ou 6 critères majeurs et 2 critères mineurs	

Mais ces critères ont été sujets à des controverses et plusieurs auteurs ont proposé d'autres critères, tels que ceux proposés en 2013 par The International Society for Human and Animal Mycology [9]. (tableau 2), eux même révisés par le même groupe en 2016 [7].

Tableau II: Critères diagnostiques de l'ABPA selon Patterson (d'après [9])

Facteurs prédisposant
Asthme bronchique, mucoviscidose
Critères obligatoires (les 2 sont obligatoires)
<ul style="list-style-type: none"> - Test cutané positif type 1 à <i>Aspergillus</i> (hypersensibilité immédiate) ou augmentation des IgE spécifiques à <i>Aspergillus</i> - Augmentation des IgE totales (> 1000 UI/mL)
Autres critères (au moins 2/3)
<ul style="list-style-type: none"> - Sérologie <i>Aspergillus fumigatus</i> positive - Anomalies radiologiques compatibles avec ABPA (labiles ou fixes) - Hyper-éosinophilie > 500 /mm³

Une fois le diagnostic posé, une prise en charge optimale doit être proposée au patient afin de traiter l'épisode aigu mais également de prévenir les exacerbations et de limiter les séquelles pulmonaires. Le traitement repose essentiellement sur 2 molécules : les glucocorticoïdes et l'itraconazole [6, 7, 11, 12]. La corticothérapie prolongée, par son action anti-inflammatoire, a largement démontré son efficacité. La voie orale est à privilégier par rapport à la voie intraveineuse car elle offre les mêmes avantages avec moins d'effets indésirables [13]. Cependant plusieurs protocoles ont été proposés sans qu'il y ait de consensus. Certains auteurs préconisent du prednisolone 0,5 mg/kg/j pendant 1 à 2 semaines, puis 1 jour sur 2 pendant 6 à 8 semaines, puis faire une dégression tous les 15 jours [14]. D'autres auteurs recommandent prednisolone 0,75 mg/kg/j pendant 6 semaines, puis 0,5 mg/kg/j pendant 6 semaines, puis faire une dégression tous les 6 semaines (durée totale : 6 à 12 mois) [15, 16]. Ce dernier régime serait associé à des taux de rémission plus importants et une cortico-dépendance plus faible [16].; toutefois ceci reste à vérifier par d'autres études, d'autant plus qu'il faut prendre en considération les

effets indésirables d'une corticothérapie aussi prolongée chez l'enfant. Les antifongiques ont un rôle important dans la prise en charge de l'ABPA ; en effet ils diminuent la charge fongique dans le poumon, ce qui permet de minimiser la stimulation antigénique et de réduire ainsi la réaction immunitaire délétère [17]. L'itraconazole est la molécule de choix vu son efficacité et sa bonne tolérance. Associé à la corticothérapie, l'itraconazole permet de réduire la durée de celle-ci et de diminuer les formes cortico-dépendantes [18]. Le voriconazole peut être utilisé en cas d'échec thérapeutique ou de résistance à l'itraconazole [18]. Chez notre patiente, le voriconazole était indiqué devant une réaction allergique à l'itraconazole avec de bons résultats.

De nouvelles molécules ont été proposées pour le traitement de l'ABPA. L'omalizumab, un anticorps monoclonal humanisé anti-IgE, a donné des résultats prometteurs : amélioration des signes cliniques, de la fonction respiratoire, diminution de la cortico-dépendance [19-21]. Toutefois, il reste un traitement onéreux, et des études prospectives et plus larges sont nécessaires avant de recommander son usage. Récemment, une équipe française a commencé à tester l'efficacité de l'amphotéricine B liposomale nébulisée (LamB) comme traitement d'entretien des ABPA. Les résultats de cette étude ne sont pas encore publiés [22].

Conclusion :

La mucoviscidose est une pathologie lourde qui peut être greffée de plusieurs complications respiratoires sévères parmi lesquelles figure l'ABPA. Il est important d'évoquer cette entité devant certains signes cliniques et radiologiques et d'orienter les examens complémentaires afin de poser le diagnostic précocement. L'association corticothérapie générale et itraconazole a permis de réduire la morbidité de l'ABPA, toutefois, des recherches plus poussées sont nécessaires afin de prévenir la fibrose pulmonaire et le déclin de la fonction respiratoire.

REFERENCES

- [1] Tillie-Leblond I, Scherpereel A, Iliescu C. L'aspergillose bronchopulmonaire allergique. *Rev Fr Allerg Immunol Clin* 2002 ; 42 : 231-40
- [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] Tillie-Leblond I, le Rouzic O, Cortot A. Allergic broncho pulmonary aspergillosis. *Revue française d'allergologie* 2012; 52 : 134-137
- [4] Janahi IA, Rehman A, Al-Naimi AR. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with cystic fibrosis. *Ann Thorac Med* 2017; 12:74-82
- [5] Brémont F, et al. Aspergilllose broncho-pulmonaire chez l'enfant. *Arch Pediatr* 1999 ; 6 suppl ; 1 :87-93
- [6] Bassinet L, Bouchara J-P, Dominique S, Leroy S. *Aspergillus fumigatus* et mucoviscidose. *Revue des Maladies Respiratoires Actualités* 2016;8 : 191-194
- [7] Agarwal R, Sehgal IS, Dhooria S, et al. Developments in the diagnosis and treatment of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Expert Rev Respir Med* 2016;10:1317-34
- [8] Agarwal R, Khan A, Agarwal AN, Gupta D. Link between CFTR mutations and ABPA: a systematic review and meta analysis. *Mycoses* 2012 ;55:357-65
- [9] Rosenberg M, Patterson R, Mintzer RA, Cooper BJ, Roberts M, HalTis KE. Clinical and immunological criteria for the diagnosis of ABPA. *Am J Int Med* 1977 ; X6 : 405- 14
- [10] Agarwal R, Chakrabarti A, Shah A, Gupta D, Meis JF, Guleria R, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: review of literature and proposal of new diagnostic and classification criteria. *Clin Exp Allergy* 2013;43:850-73
- [11] 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.
- [12] 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.
- [13] Cohen-Cymbarknoh M, Blau H, Shoseyov D, Mei-Zahav M, Efrati O, Armoni S, et al. Intravenous monthly pulse methylprednisolone treatment for ABPA in patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2009;8:253-7.

- [14] Greenberger PA. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110:685–92.
- [15] Greenberger PA. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110:685–92.
- [16] Agarwal R, Gupta D, Aggarwal AN, Behera D, Jindal SK. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: lessons from 126 patients attending a chest clinic in north India. *Chest* 2006; 130:442–8.
- [17] Agarwal R. What is the current place of azoles in allergic bronchopulmonary aspergillosis and severe asthma with fungal sensitization. *Expert Rev Respir Med* 2012; 6:363–71.
- [18] Germaud P, Pipet A. Aspergillose broncho-pulmonaire allergique : nouvelles options thérapeutiques ? *Rev Mal Respir* 2010 ; 27, 784–785
- [19] Zirbes JM, Milla CE. Steroid-sparing effect of omalizumab for allergic bronchopulmonary aspergillosis and cystic fibrosis. *Pediatric Pulmonol* 2008;43:607–10.
- [20] Kanu A, Patel K. treatment of allergic bronchopulmonary aspergillosis in CF with anti-IgE antibody (omalizumab). *Pediatric Pulmonol* 2008;43:1249–51.
- [21] Randhawa I, Chin T, Nussbaum E. Resolution of corticosteroid induced diabetes in allergic bronchopulmonary aspergillosis with omalizumab therapy: a novel approach. *J Asthma* 2009;46:445–7.
- [22] Godeta C, Couturaud F, Ragot F, et al. Aspergillose bronchopulmonaire allergique : évaluation d'un traitement d'entretien par Ambisome® nébulisé. *Rev Mal Resp* 2017 ;34 : 581–587