



HAL
open science

Les bronchocèles denses : un marqueur TDM précoce d'aspergillose bronchopulmonaire allergique chez les patients atteints de mucoviscidose

Pierre Lemardele

► To cite this version:

Pierre Lemardele. Les bronchocèles denses : un marqueur TDM précoce d'aspergillose bronchopulmonaire allergique chez les patients atteints de mucoviscidose. Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. dumas-03011703

HAL Id: dumas-03011703

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03011703>

Submitted on 18 Nov 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université de Bordeaux

U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES

Année 2020

N° 3149

Thèse pour l'obtention du
DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Par Monsieur Pierre LEMARDELE

Né le 18/04/1989 à Cherbourg

Le 13 Octobre 2020 à Bordeaux

**LES BRONCHOCELES DENSES : UN MARQUEUR TDM PRECOCE
D'ASPERGILLOSE BRONCHO PULMONAIRE ALLERGIQUE CHEZ LES PATIENTS
ATTEINTS DE MUCOVISCIDOSE**

Directeur de Thèse : Monsieur le Docteur Ilyes BENLALA

Rapporteur de thèse : Madame le Professeur Chantal RAHERISON-SEMJEN

Monsieur le Professeur François LAURENT	Président
Madame le Professeur Chantal RAHERISON-SEMJEN	Juge
Monsieur le Docteur Gaël DOURNES	Juge
Madame le Docteur Julie MACEY	Juge
Monsieur le Docteur Ilyes BENLALA	Directeur de thèse

Université de Bordeaux

U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES

Année 2020

N° 3149

Thèse pour l'obtention du
DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Par Monsieur Pierre LEMARDELE

Né le 18/04/1989 à Cherbourg

Le 13 Octobre 2020 à Bordeaux

**LES BRONCHOCELES DENSES : UN MARQUEUR TDM PRECOCE
D'ASPERGILLOSE BRONCHO PULMONAIRE ALLERGIQUE CHEZ LES PATIENTS
ATTEINTS DE MUCOVISCIDOSE**

Directeur de Thèse : Monsieur le Docteur Ilyes BENLALA

Rapporteur de thèse : Madame le Professeur Chantal RAHERISON-SEMJEN

Monsieur le Professeur François LAURENT	Président
Madame le Professeur Chantal RAHERISON-SEMJEN	Juge
Monsieur le Docteur Gaël DOURNES	Juge
Madame le Docteur Julie MACEY	Juge
Monsieur le Docteur Ilyes BENLALA	Directeur de thèse

Remerciements

Aux membres du jury,

A mon directeur de thèse, Monsieur le Docteur Ilyes BENLALA,

Tu as toujours répondu présent pour m'aider à avancer dans ce projet. Tu as été là à chacune de mes interrogations. Tu m'as aidé à comprendre ce qu'est la recherche et à être persévérant. Je te suis très reconnaissant pour tout cela et aussi pour la confiance que tu m'as accordée.

Au président du jury, Monsieur le Professeur François LAURENT,

Je suis conscient de l'honneur que vous m'accordez en présidant ce jury. Merci pour votre patience et votre écoute. J'ai beaucoup apprécié mon stage dans votre service. Merci pour vos cours et pour les réponses à toutes nos questions.

Madame le Professeur Chantal RAHERISON-SEMJEN,

Merci pour le temps que vous avez consacré à la lecture et au jugement de ce travail en tant que rapporteur. Votre présence à la soutenance est un honneur pour moi.

Monsieur le Docteur Gaël DOURNES,

C'est toi qui m'as permis d'initier ce travail de recherche.

Merci d'avoir accepté d'en évaluer l'intérêt scientifique.

Merci pour la transmission de tes connaissances pendant le stage et la qualité de tes cours.

Madame le Docteur Julie MACEY,

Merci de me faire l'honneur d'accepter de juger ce travail.

Soyez assurée de ma reconnaissance sincère.

A ma famille, amis, collègues

A mes parents Rémi et Claudine : Vous m'avez toujours soutenu au cours de mes études, dans les bons moments comme dans les moments difficiles. Votre présence m'a aidé à toujours continuer à donner le maximum. C'est grâce à vous que j'en suis là.

A ma sœur Suzanne : Avoir une grande sœur brillante m'a permis d'avoir un exemple à suivre. Tu m'as aidé à avoir la motivation nécessaire pour aller au bout de ces longues études. Je te souhaite le meilleur avec Jonas et Rose.

A ma femme Alexia : T'avoir à mes côtés pendant ces années a été une aide précieuse. C'est une grande étape que nous allons franchir ensemble, et plein de beaux projets à venir !

A mes grands-parents : Tellement de bons souvenirs dans la campagne Normande. J'ai une pensée pour vous et particulièrement pour Mamie que la distance m'empêche de voir aussi souvent que je le voudrais.

A mes oncles, tantes et cousins : Merci de votre bienveillance, de votre générosité et d'avoir su garder notre famille unie.

A mes amis : Aux Cailloux, avoir un super groupe d'amis depuis plus de 20 ans qui reste soudé malgré la distance est vraiment une chance. Vivement que l'on puisse fêter ça tous ensemble !

A mes amis et co-internes : Pour tous ces semestres passés ensemble dans la joie et la bonne humeur. Remerciement spécial à mes co-internes de la promotion 2015 et particulièrement à Sibylle ma co-interne numéro 1 !

A mes Professeurs : Pour la qualité de leurs cours, leur patience et leur bienveillance.

A tous les Radiologues, Chefs de clinique et PH pour tout ce qu'ils m'ont appris : Je ne peux malheureusement pas citer tout le monde : Arnaud, Clément, Antoine, Morgan, Hubert, Pierre-François, les 2 Pierre-Antoine, Jeannette, Lydie, Mounir, toute l'équipe de la clinique du sport, de Libourne, de Bergerac et Roger bien sur qui m'a initié au métier passionnant de Radiologue.

PLAN

1. Introduction	7
2. Contexte de l'étude	9
2.1 Terrain	9
2.1.1 La mucoviscidose	9
2.1.2 L'asthme	10
2.2 Epidémiologie	11
2.2.1 Sensibilisation aspergillaire	11
2.2.2 ABPA	11
2.3 Etiologie/Facteur déclenchant	12
2.3.1 Taxonomie de l'Aspergillus	12
2.3.2 Développement.....	12
2.3.3 Formes cliniques.....	14
2.4 Physiopathologie	16
2.5 Génétique et ABPA	17
2.6 Signes cliniques de l'ABPA	18
2.7 Tests et marqueurs diagnostiques	18
2.7.1 Cultures des expectorations	18
2.7.2 Tests cutanés et sérologies des IgE spécifiques.....	19
2.7.3 Précipitines sériques	20
2.7.4 Dosage des IgG spécifiques.....	21
2.7.5 Sérologie des IgE totales	21
2.7.6 Polynucléaires éosinophiles.....	21
2.7.7 Nouveaux biomarqueurs.....	22
2.8 Imagerie de la mucoviscidose	23
2.8.1 Radiographie standard	23
2.8.2 TDM	24
2.9 Imagerie de l'ABPA	28
2.9.1 Radiographie standard	28
2.9.2 TDM	28
2.10 Les bronchocèles denses	28
2.10.1 Définitions	28
2.10.2 Composition et physiopathologie	29

2.10.3 Population asthmatique.....	30
2.10.4 Population atteinte de mucoviscidose.....	31
2.11 Critères diagnostiques	33
2.11.1 Rosenberg-Patterson.....	33
2.11.2 CFFC	35
2.11.3 ISHAM	37
2.12 Stades de la maladie	38
2.13 Traitements et prévention	38
2.13.1 Mesures d'éviction des moisissures.....	39
2.13.2 Corticothérapie systémique	40
2.13.3 Azolés.....	40
2.13.4 Autres traitements.....	42
3. Scientific article.....	43
3.1 Introduction	45
3.2 Materials and methods	46
3.3 Results	48
3.4 Discussion	49
4. Discussion supplémentaire	68
4.1 Apports de l'étude	68
4.1.1 Connaissances sur l'HAM dans la mucoviscidose	68
4.1.2 Evolution de l'épidémiologie de l'ABPA/AS dans la mucoviscidose	69
4.1.3 Evolution de la prévalence du signe HAM	70
4.1.4 Pratique en routine	71
4.1.5 Faut-il traiter toute découverte de HAM ?.....	71
4.2 Limites	72
4.2.1 Faible population	72
4.3 Perspectives	73
4.3.1 TDM ultra low dose.....	73
4.3.2 IRM pulmonaire	73
4.3.3 Les nouveaux marqueurs biologiques pour différencier AS et ABPA	75
4.3.4 Recherche d'HAM/IMIS chez une population ciblée.....	75
5. Conclusion.....	76
Bibliographie	77

Liste des abréviations :

ABPA : Aspergillose Broncho Pulmonaire Allergique

ADN : Acide Désoxyribonucléique

CFTR : Cystic Fibrosis Transmembrane Receptor

CFFC : Cystic Fibrosis Foundation Consensus conference

CRCM : Centres de Ressources et de Compétences pour la Mucoviscidose

ECFS : European Cystic Fibrosis Society

EFR : Epreuves Fonctionnelles Respiratoires

ELISA : Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay

HAM : HyperAttenuating Mucus

HAS : Haute Autorité de Santé

IMIS : Inverted Mucoïd Impaction Signal

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

ISHAM : International Society for Human and Animal Mycology

MDC : Macrophage Derived Chemokine

PETRA : Pointwise Encoding Time Reduction with radial Acquisition

ROI : Region Of Interest

SA : Sensibilisation Aspergillaire

TDM : Tomodensitométrie

TARC : Thymus and Activation Regulated Chemokine

VEMS : Volume Expiratoire Maximal Seconde

1. Introduction

L'Aspergillose Broncho Pulmonaire Allergique (ABPA) a été décrite pour la première fois en 1952 par Hinson (1) puis Pepys (2) en 1959 (Maladie de Hinson-Pepys). C'est une pathologie pulmonaire qui survient principalement sur deux terrains : les patients asthmatiques ou atteints de mucoviscidose (3). Elle est secondaire à une réaction immunitaire exacerbée suite à la colonisation pulmonaire par un champignon du genre *Aspergillus* dont l'espèce *fumigatus* est la plus fréquente (4). Cette hypersensibilité médiée aux IgE va entraîner une inflammation bronchique chronique avec des exacerbations itératives. La clinique est peu spécifique se traduisant par un wheezing, une toux et une dégradation progressive des capacités respiratoires. Sur le plan paraclinique l'ABPA se manifeste par de multiples anomalies : fonctionnelles, biologiques et radiologiques. Le Volume Expiratoire Maximal Seconde (VEMS) va diminuer lors des tests spirométriques en rapport avec un syndrome obstructif. L'atteinte étant d'origine fongique, elle va se traduire au niveau cellulaire par l'augmentation des polynucléaires éosinophiles (5). La réaction d'hypersensibilité va entraîner une augmentation des IgE totales et spécifiques de l'*Aspergillus*. Le contact antigénique avec les cellules immunitaires va provoquer une séroconversion et la positivité des IgG (6). La radiographie pulmonaire est peu spécifique chez le patient atteint de mucoviscidose en raison d'une sémiologie se superposant à celle de l'ABPA. Des opacités transitoires ou des infiltrats, le plus souvent dans les zones moyennes et dans les lobes supérieurs peuvent être mis en évidence. Leur relation avec l'ABPA est renforcée si elles disparaissent sous corticothérapie (7). D'autres signes sont décrits dans la littérature tels que le signe de l'anneau ou l'aspect en rails de tramway, traduisant l'épaississement des parois bronchiques ou encore l'aspect en doigt de gants traduisant les bronchocèles (8). Le scanner permet de préciser les lésions pulmonaires sur le plan morphologique et topographique. Les bronchectasies centrales, c'est-à-dire dans les 2/3 médians du poumon, lorsqu'elles sont présentes sont souvent décrites comme évocatrices d'ABPA surtout en l'absence de bronchectasies distales (7,9). Une étude récente retrouvait cependant pour ce signe une sensibilité de 87% pour une spécificité de seulement 19% (10). Les bronchectasies variqueuses et sacciformes seraient plus volontiers associées à l'ABPA tandis que les bronchectasies cylindriques seraient plus fréquentes dans l'évolution de la

mucoviscidose (11). Les atélectasies, condensations pulmonaires et bronchocèles sont également des signes scanographiques retrouvés dans l'ABPA (7). Aucun de ces signes, qu'ils soient cliniques ou paracliniques, n'a une sensibilité ou spécificité parfaite. En effet c'est chez les patients atteints de mucoviscidose que le diagnostic reste le plus difficile, reposant sur un faisceau d'arguments. Cette difficulté diagnostique est due en partie au fait de pouvoir déterminer si les lésions pulmonaires visibles en imagerie sont secondaires à l'ABPA, à une autre infection ou bien encore à l'évolution de la mucoviscidose. La Cystic Fibrosis Foundation Consensus Conference (CFFC) a donc mis au point des recommandations diagnostiques en 2003 (12). L'ABPA si elle n'est pas correctement prise en charge évolue vers une diminution irréversible des capacités pulmonaires via des lésions de fibrose (13). L'objectif du traitement est de prévenir cette évolution et doit donc être mis en place le plus précocement possible (14). Ces dernières années un signe radiologique décrit comme 100% spécifique a été étudié : les bronchocèles denses (15). Ces bronchocèles denses sont décrites en scanner sous le terme HyperAttenuating Mucus (**HAM**) (10) et en IRM sous le terme Inverted Mucoïd Impaction Signal (**IMIS**) (16,17) . La prévalence des bronchocèles denses dans l'ABPA varie selon le terrain et la technique de détection. En scanner elle est autour de 19% chez les asthmatiques (18) contre 69% chez les sujets atteints de mucoviscidose (10). En IRM, dans la mucoviscidose, les bronchocèles denses sont détectées chez 94% des patients ABPA (16). Les bronchocèles denses ont été peu étudiées dans la population atteinte de mucoviscidose. Ce signe bien que pathognomonique de la maladie (19), ne fait pas partie des critères diagnostiques d'ABPA selon la CFFC car en 2003 il n'avait pas encore été décrit dans la mucoviscidose. L'objectif de notre étude est d'évaluer le moment d'apparition des HAM au cours de l'évolution de l'ABPA, ce qui n'a, à notre connaissance, jamais été réalisé. Si ce signe est précoce, il pourrait être utile au diagnostic d'ABPA et permettrait d'initier rapidement un traitement, limitant ainsi l'évolution vers des lésions pulmonaires irréversibles.

2. Contexte de l'étude :

2.1 Terrain

2.1.1 La mucoviscidose

La mucoviscidose est la maladie génétique autosomique récessive réduisant l'espérance de vie la plus fréquente en Europe, Amérique du Nord et Australie (20). La maladie est causée par la mutation d'un gène codant pour un canal transmembranaire au chlore appelé Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator (CFTR). Ce canal régule le transport des anions et la clairance mucociliaire dans les voies aériennes. Son altération fonctionnelle dans la mucoviscidose est donc responsable d'une rétention chronique de mucus entraînant des infections chroniques et une inflammation nocive pour les poumons.

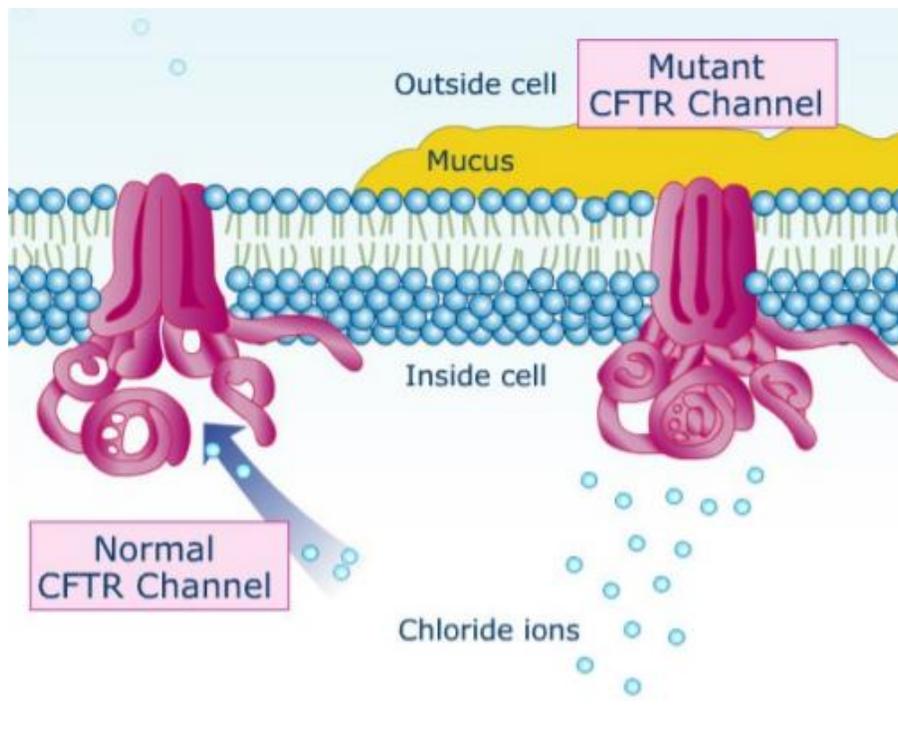


Figure 1 : Illustration simplifiée du canal CFTR normal et muté dans la mucoviscidose (d'après le site web de la cyfbin).

La dysfonction du CFTR touche principalement les cellules épithéliales, même si son rôle a aussi été montré au sein des cellules immunitaires. La mucoviscidose entraîne donc une atteinte multi systémique pouvant toucher le pancréas avec pour conséquence une malabsorption, le foie via la cirrhose biliaire, les glandes sudoripares avec un risque de choc thermique et les canaux déférents causant une infertilité. Cependant la morbi mortalité est principalement causée par l'atteinte pulmonaire via les bronchectasies et l'obstruction des voies aériennes distales menant progressivement à l'insuffisance respiratoire. Le développement de thérapeutiques augmentant la clairance du mucus et les antibiothérapies, en association avec une correction de l'insuffisance pancréatique et de la dénutrition, dans le cadre de prises en charge pluridisciplinaires ont considérablement augmenté la durée et la qualité de vie de ces patients. En effet leur espérance de vie médiane est passée de quelques mois dans les années 50 à plus de 40 ans aujourd'hui dans les pays développés. De plus des thérapies innovantes, dont l'action cible directement le CFTR défectueux, ont montré leur efficacité en améliorant les capacités pulmonaires et en réduisant les exacerbations.

2.1.2 L'asthme

Ce travail se focalise sur le patient atteint de mucoviscidose, l'asthme, qui est le deuxième terrain à risque de développer l'ABPA, ne sera donc pas détaillé ici. Cependant il est intéressant de noter que l'atopie joue probablement un rôle dans la progression de la mucoviscidose, en effet il peut co-exister, avec la mucoviscidose, des allergies respiratoires comme la rhinite allergique ou l'asthme. Le diagnostic d'asthme dans la mucoviscidose est cependant difficile et il n'existe pas de consensus sur sa définition. Un antécédent personnel d'eczéma ou de rhinite allergique et un antécédent familial au premier degré d'atopie sont probablement les meilleurs facteurs prédictifs d'asthme chez le sujet atteint de mucoviscidose. Les autres données qu'elles soient cliniques, spirométriques ou biologiques ne permettent pas de différencier mucoviscidose et asthme.

La question du rôle de la mucoviscidose dans l'atopie et de l'atopie dans la mucoviscidose est complexe et ne fait pas l'objet d'un consensus à l'heure actuelle (21,22).

2.2 Epidémiologie

2.2.1 La sensibilisation aspergillaire

La sensibilisation aspergillaire (SA) est définie comme la présence d'une réaction cutanée immédiate de type 1 au contact d'antigènes d'*Aspergillus fumigatus* ou par une élévation du taux d'IgE spécifiques contre *A.fumigatus* dans le sérum. Dans une méta-analyse de 2015 regroupant 41 études sur le sujet, la prévalence de la SA allait de 20 à 65% avec une prévalence groupée de **39.1%** (95% CI : 33.3–45.1). La prévalence était supérieure lors de l'utilisation de tests cutanés par rapport au test sérologique recherchant les IgE spécifiques (43.8% vs. 32.8%, $P = 0.0002$) (23). Cet élément va dans le sens d'études plus anciennes qui déjà, chez des asthmatiques cette fois, avaient montré la meilleure sensibilité des tests cutanés comparé à la sérologie des IgE spécifiques (23,24). Il n'existait pas de différence significative de prévalence entre les enfants et les adultes : (41.6% vs 36.1%) (25). La grande variabilité de prévalence s'explique par plusieurs choses.

- L'hétérogénéité des Ag utilisés dans les tests cutanés (préparés localement ou commercialisés).

- La méthode de test cutané (pricks tests versus injections intradermiques).

- Les seuils retenus dans la positivité des IgE spécifiques.

2.2.2 L'ABPA

La prévalence de l'ABPA dans la mucoviscidose est très variable selon les études et selon les zones géographiques. Cette variabilité s'explique en partie par les différences de critères diagnostiques utilisés. En 2015 Maturu et Agarwal ont montré dans une méta-analyse regroupant 64 études que la prévalence variait de 3 à 25% avec une prévalence groupée de **8,9%** (95% IC: 7.4–10.7). La prévalence était significativement plus haute chez les adultes que chez les enfants (<16 ans) (10.1% vs. 8.9%, $p < 0.0001$). Leur étude a également montré qu'environ 50% (12/23) des publications réalisées après 2004 n'utilisaient pas les critères de consensus de la CFF pour le diagnostic de l'ABPA. Pour avoir une meilleure estimation de la prévalence de l'ABPA une uniformisation des tests diagnostiques et des critères diagnostiques est nécessaire (25). On note par ailleurs dans d'autres études qu'il n'a pas été montré de

différence significative de prévalence entre les hommes et les femmes. Le type de mutation génétique du CFTR ne semble pas non plus avoir d'incidence sur la prévalence de l'ABPA (4).

2.3 Etiologie/Facteur déclenchant.

2.3.1 Taxonomie

L'*Aspergillus* est un genre de champignon omniprésent dans notre environnement. Il est composé d'environ 300 espèces dont une partie seulement est responsable de pathologies humaines. Parmi celles-ci *Aspergillus fumigatus* est de loin l'espèce la plus retrouvée et notamment dans l'ABPA. Parmi les autres espèces on pourra citer *Aspergillus flavus*, *Aspergillus nidulans*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus versicolor*, *Aspergillus terreus*, beaucoup moins fréquentes.

2.3.2 Développement

L'*Aspergillus* est un champignon saprophyte, c'est-à-dire qu'il tire les substances qui lui sont nécessaires des matières organiques en décomposition. Il peut se développer via une multiplication asexuée, ou fructification, via les conidiophores, qui prennent naissance à partir des filaments mycéliens. À son extrémité, le conidiophore se renfle en vésicule sur laquelle sont disposées les cellules conidiogènes ou phialides. Ces dernières peuvent être insérées directement sur la vésicule ou portées par des petits articles stériles insérés sur la vésicule, les métules. (Figure 2)

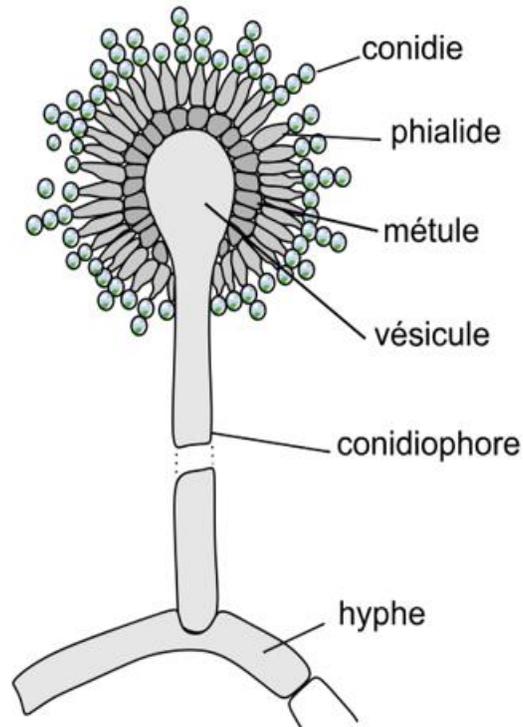


Figure 2 : Représentation schématisée d'une tête aspergillaire (d'après Pancrat).

Les spores aspergillaires, ou conidies, sont produites par bourgeonnement en grandes quantités à partir de cette tête aspergillaire. Grâce à leur petite taille et leur propriété hydrophobe (2 – 3 μ m de diamètre), elles disséminent ensuite aisément dans l'environnement par voie aéroportée (de 1 à 100 conidies/m³ d'air ambiant). Ainsi, chaque individu inhale quotidiennement, et de façon tout à fait naturelle, plusieurs dizaines à centaines de ces conidies (26).

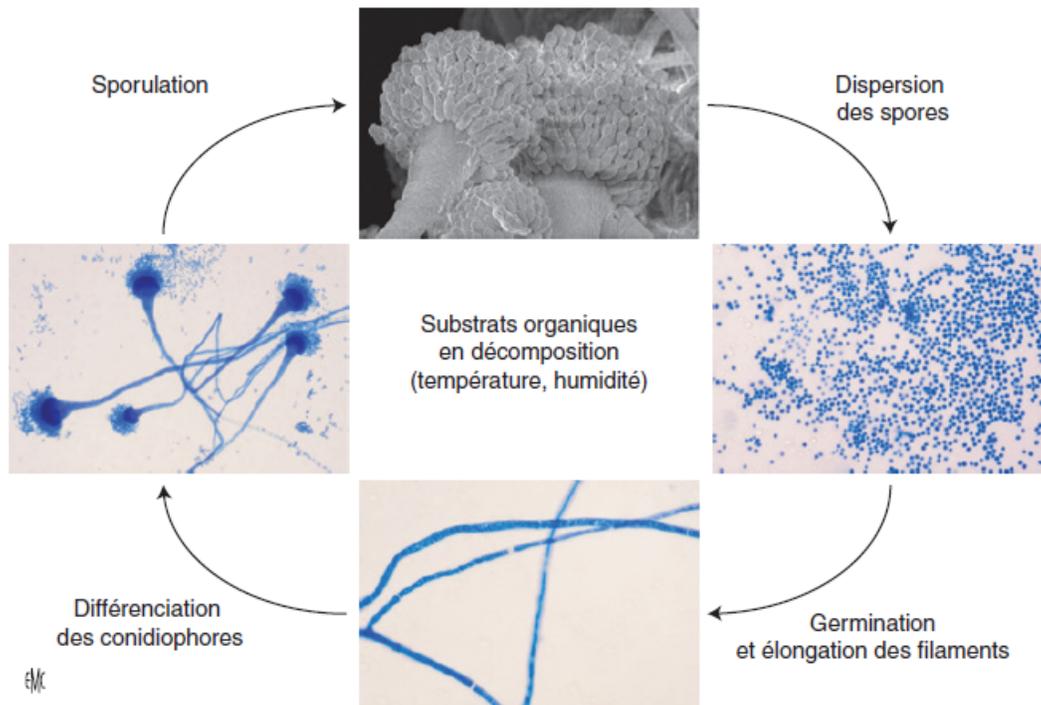


Figure 3 : Cycle de développement d'*Aspergillus fumigatus* (d'après l'EMC).

2.3.3 Formes cliniques :

Il existe trois grandes catégories d'aspergillose pulmonaire. L'ABPA, l'aspergillose pulmonaire chronique (APC) et l'aspergillose pulmonaire invasive (API) (fig 4). Le type de manifestation dépendra principalement des comorbidités du patient et des interactions entre le champignon et son hôte.

Avec le développement important de l'utilisation des chimiothérapies et des agents immunosuppresseurs les chevauchements qu'il peut exister entre ces tableaux cliniques sont maintenant mieux connus et caractérisés.

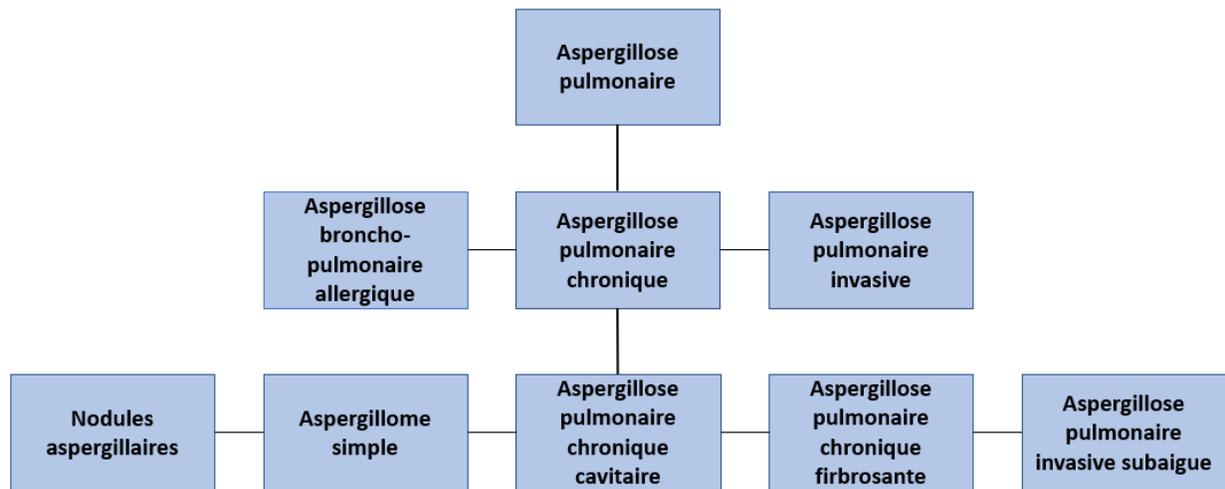


Figure 4 : Spectre clinique de l'Aspergillose pulmonaire (d'après Kanj) (27).

Aspergillose pulmonaire chronique :

L'aspergillose pulmonaire chronique caractérise un spectre de maladies dont les facteurs de risques et la présentation clinique est similaire. Elle affecte les sujets immunocompétents ayant des comorbidités pulmonaires. Les patients atteints d'APC présentent une toux, une perte de poids et des hémoptysies. L'imagerie thoracique peut retrouver des nodules, des cavités ou des balles fongiques. Cette atteinte clinique et radiologique doit être présente depuis au moins 3 mois pour en faire le diagnostic. La forme la plus fréquente d'APC est l'**Aspergillose Pulmonaire Cavaire Chronique** (APCC), celle-ci pouvant évoluer, en absence de traitement, vers l'**Aspergillose Pulmonaire Chronique Fibrosante** (APCF). L'**Aspergillome simple** et les **nodules Aspergillaires** sont les formes moins sévères d'APC. Enfin la dernière forme clinique est l'**Aspergillose Subaiguë Invasive** (Anciennement nommée Aspergillose Pulmonaire Chronique nécrosante). Elle se manifeste plutôt chez le patient modérément immunodéprimé et progresse plus rapidement que les autres formes, en 1 à 3 mois (25).

Aspergillose Pulmonaire Invasive :

L'API est la forme la plus grave d'Aspergillose pulmonaire. Elle survient chez les sujets très immunodéprimés et se caractérise par une invasion du parenchyme pulmonaire par l'*Aspergillus*. La symptomatologie aiguë et les signes radiologiques non spécifiques peuvent la rendre indistinguable d'une pneumopathie bactérienne. La trachéobronchite aspergillaire est la seule forme d'API limitée à l'arbre trachéobronchique. Une atteinte systémique par dissémination hématogène peut être observée. L'API progresse assez rapidement entre quelques jours et quelques semaines avec un haut risque de mortalité supérieur à 50% (25).

2.4 Physiopathologie de l'ABPA :

La Sensibilisation Aspergillaire (SA) est définie par la présence d'une réaction cutanée d'hypersensibilité immédiate aux antigènes d'*Aspergillus fumigatus* ou par la présence au-dessus d'un certain seuil d'IgE spécifiques dans le sérum. Cette sensibilisation est la première étape menant vers l'ABPA (28). L'*Aspergillus* a la capacité de se développer à 37°C et les spores sont de très petite taille (3-5µm), leur permettant de pénétrer au sein des voies aériennes distales. Un épais manteau de protéines hydrophobes leur permet d'échapper à la première ligne de défense immunitaire qu'est la phagocytose par les macrophages (29). Une fois atteint les alvéoles, les spores vont entrer en germination et produire des hyphes. Les neutrophiles et les monocytes représentent la seconde ligne de défense immunitaire. Ils vont détruire les hyphes via des mécanismes opsonine dépendant et opsonine indépendant. Cependant l'*A. Fumigatus* possède de nombreux facteurs de virulence grâce auxquels il échappe au système immunitaire. Ces facteurs sont la superoxyde dysmutase, catalases, mannitol, protéases, ribotoxine, acide phytique, phospholipases, gliotoxine et l'hémolysine.

Dans la mucoviscidose le défaut de clairance muco-ciliaire va entraîner l'accumulation d'hyphes et un relargage des facteurs de virulences en quantité qui vont endommager les cellules épithéliales et permettre à une charge importante d'antigènes d'entrer en contact avec les compartiments interstitiels et vasculaires. Les cellules présentatrices d'antigènes HLA DR-5 et HLA DR-2 métabolisent ces antigènes et vont, en association avec le complexe majeur d'histocompatibilité

(CMH) de classe II, en présenter les peptides aux lymphocytes T CD4+ localisés dans le tissu lymphoïde broncho-alvéolaire (BALT). Il va suivre une activation des lymphocytes T CD4+ Th2 et une libération de cytokines pro-inflammatoires. L'importance de cette réponse dépend de déterminants génétiques expliquant que tous les patients exposés ne développent pas d'ABPA (30). La réponse immune humorale se fait alors via l'activation des LT CD4+ Th2 qui vont entraîner la production de LB producteurs d'IgE et de plasmocytes. De plus certaines cytokines tel que IL-4, IL-5 et IL-13 vont permettre l'augmentation des éosinophiles et la différenciation des LB vers l'isotype IgE. L'ancrage des IgE aux mastocytes va entraîner leur dégranulation et la libération d'histamine, de leucotriène et d'autres médiateurs qui vont entraîner un bronchospasme et d'autres manifestations liées à l'hypersensibilité. La dégranulation des éosinophiles fait suite à l'ancrage d'IgE, d'IgA et IgG spécifiques d'*A. fumigatus*. Les éléments de dégranulation des éosinophiles vont endommager les cellules épithéliales et majorer l'inflammation. Les cellules épithéliales elle-même vont aussi contribuer à la réponse inflammatoire via la production de cytokines IL-6, IL-8 et MCP-1 (31). Ces dommages de l'épithélium bronchique déclenchent des phénomènes de réparation qui se font via un influx de protéines de la matrice extracellulaire vers la lumière bronchique. Or les spores et hyphes d'*A. fumigatus* peuvent s'attacher à ces protéines et ainsi rester indéfiniment dans les voies aériennes distales (32). Après une longue période, l'inflammation bronchique et les dommages de l'épithélium entraînent le développement des bronchectasies (33).

2.5 Génétique et ABPA :

Face aux antigènes d'*Aspergillus fumigatus* certains haplotypes du système HLA vont favoriser une réponse CD4+ Th2 exagérée et une synthèse continue d'IgE. **HLA-DR2 et HLA-DR5** sont plus souvent rapportés chez les sujets ABPA et favoriseraient la maladie. Inversement HLA-DQ2 est plus rare et aurait une action de relative protection contre le développement de l'ABPA (34).

2.6 Signes cliniques de l'ABPA :

Les signes cliniques d'ABPA chez les patients atteints de mucoviscidose sont aspécifiques. Les patients présentent classiquement un wheezing, un bronchospasme avec toux, dyspnée fébrile et une hyperréactivité bronchique dans les 6 mois précédents. Certains patients se plaignent d'expectorations brunâtres, noires ou verdâtres. Des hémoptysies, une perte d'appétit et de poids, une sensation de malaise sont également parfois observés.

2.7 Tests et marqueurs diagnostiques :

2.7.1 Cultures des expectorations

La culture et la croissance d'*Aspergillus fumigatus* dans les expectorations ne sont pas spécifiques et sont décrites dans la littérature chez 11% à 58% des patients atteints de mucoviscidose, reflet d'une **colonisation** fréquente de ces sujets (35). Il n'existe pas de différence de sensibilité entre les milieux sélectifs et les milieux de culture fongique standards pour *Aspergillus fumigatus* (36). La croissance est optimale et très rapide sur le milieu M2 à 35°C. Thalle : Colonies bleu-vert à vert-gris, veloutées, à bordure blanche. Revers incolore, ou jaune à gris-vert pâle selon les souches (37).

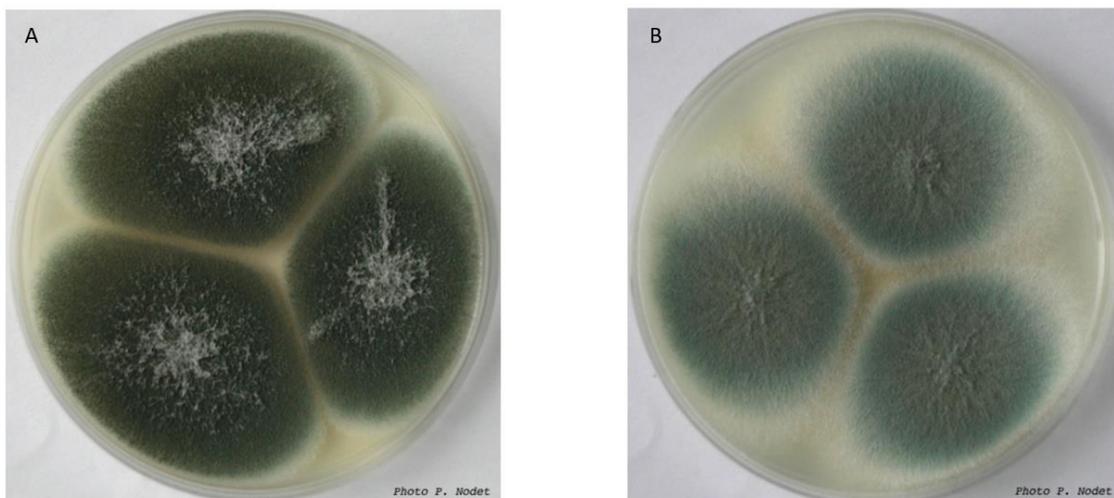


Figure 5 : A, Thalles d'*A. fumigatus* sur milieu M5. B, Thalles d'*A. fumigatus* sur milieu M2 (d'après univ-brest.fr).

2.7.2 Tests cutanés et sérologie des IgE spécifiques

2.7.2.1 Tests cutanés

Deux types de tests sont le plus souvent utilisés, le prick test (goutte déposée sur la peau puis percutée par une lancette) et les injections intradermiques. Le principe est de mettre en contact des antigènes aspergillaires avec les IgE spécifiques du patient fixées sur les mastocytes. Le test provoque leur pontage qui libère des médiateurs vasoactifs dont le principal est l'histamine. Ils entraînent en quelques minutes une réaction locale, elle-même rapidement labile, appelée triade de Lewis qui associe œdème, érythème et prurit (38). Il a été démontré que les tests cutanés sont de bons outils diagnostiques avec une bonne sensibilité. Cependant ils manquent de spécificité puisque **31% à 59%** des patients atteints de mucoviscidose ont des tests cutanés positifs à *l'Aspergillus fumigatus*, reflet de la sensibilisation Aspergillaire (SA) (39). En 2015 dans leur méta-analyse Maturu et Agarwal ont calculé la prévalence groupée de la SA à partir des résultats de tests cutanés provenant de plusieurs études elle était de **43,8%**, il n'y avait pas de différence entre le prick test et le test intradermique (25).

2.7.2.2 Sérologie des IgE spécifiques

C'est la deuxième technique permettant de rechercher une **sensibilisation Aspergillaire**. Dans leur méta-analyse, parmi les études utilisant cette technique, Maturu et Agarwal ont calculé une prévalence groupée de SA de **32,8%** chez les patients atteints de mucoviscidose. Ces dernières années plusieurs études ont tenté de différencier la SA de l'ABPA grâce à l'utilisation d'antigènes recombinants dont certains pourraient être plus spécifiques d'ABPA. On peut citer les antigènes recombinants rAsp : rAsp f4 et rAsp f6 seraient plus spécifiques d'ABPA (6) et rAsp f2 serait un indicateur de risque de rechute (40).

Cependant à ce jour, quel que soit la technique de dosage (ELISA ou ImmunoCAP), aucun Ag recombinant, ni aucune classe d'anticorps, ne peut à elle seule différencier un patient ABPA d'un patient non atteint (6). Une augmentation des IgE anti-*Aspergillus* n'est pas réservée à l'ABPA et

se retrouve dans d'autres manifestations allergiques chroniques, à type de rhinites, sinusites ou dermatites allergiques (41).

2.7.2.3 Quel test pour rechercher la sensibilisation Aspergillaire ?

La prévalence de la SA est plus élevée lorsqu'elle est recherchée par un test cutané que par un dosage sérologique IgE (**42.8%** vs. **32.8%**, $P = 0.0002$) (25). Environ 20% des patients ont des résultats discordants entre les deux types de test (42,43). La meilleure des deux méthodes n'est actuellement pas connue en l'absence de comparaison possible à un Gold Standard. Les deux types de tests peuvent donc être utilisés afin de rechercher la sensibilisation Aspergillaire. Au vu des discordances de résultats, pour certains auteurs 1 patient sur 5 pourrait être diagnostiqué à tort comme non sensibilisé si une seule technique est utilisée. Ils proposent donc la réalisation des deux tests (44).

Il n'existe pas actuellement de recommandations allant dans ce sens et en pratique un seul test est le plus souvent utilisé. Un deuxième pouvant être réalisé au cas par cas s'il existe une suspicion forte avec une positivité du test qui modifierait la prise en charge thérapeutique.

2.7.3 Recherche de précipitines sériques

Les précipitines sériques ont été décrites comme un marqueur sensible chez les sujets avec mucoviscidose, mais leur niveau varie dans le temps et elles peuvent même être absentes dans certains cas d'ABPA. De plus la présence de précipitines sériques chez des sujets sans ABPA suggère que ce test ne permet pas de différencier la SA de l'ABPA. C'est un test semi-quantitatif avec un large éventail de seuils définis dans la littérature pour affirmer le caractère significatif du résultat (6).

2.7.4 Dosage des IgG spécifiques

De développement plus récent la méthode ELISA présente plusieurs avantages, elle est simple, peut être automatisée, cible des Ag bruts ou recombinés et permet une quantification des IgG. La sensibilité et la spécificité de cette technique est très variable dans la littérature, respectivement **45-100%** et **39-84%**. Cette variabilité est principalement due au manque de standardisation de la technique (6).

2.7.5 Dosage des IgE totales

Le dosage des IgE totales fait partie des tests de recherche de l'ABPA. Les recommandations sont d'en faire un dosage annuel chez les patients atteints de mucoviscidose. Néanmoins une stimulation allergique fongique intense et répétitive peut entraîner une augmentation des IgE totales même en absence d'ABPA. Inversement il a été décrit des patients diagnostiqués ABPA devant une importante suspicion clinique et biologique chez qui les IgE totales étaient basses (<500UI/ml) (45–47) . Dans le suivi thérapeutique, le dosage des IgE totales sériques est utile : il doit s'abaisser de 25-50 % en huit semaines, une élévation du taux peut signifier une exacerbation de la maladie. Cependant il n'a pas été mis en évidence de corrélation entre le taux d'IgE totales et le développement de bronchectasies (6).

2.7.6 Dosage des polynucléaires éosinophiles

L'hyperéosinophilie est un marqueur non spécifique des formes immuno-allergiques d'aspergillose, en association à des titres élevés d'IgE totales.

2.7.7 Nouveaux biomarqueurs

2.7.7.1 TARC et MDC

Des biomarqueurs autres que les immunoglobulines font l'objet de recherches pour faciliter le diagnostic des formes immuno-allergiques notamment l'ABPA dans la mucoviscidose, comme les chemokines [*thymus- and activation-regulated chemokine (TARC)* et *macrophage-derived chemokine (MDC)*]. TARC et MDC sont des médiateurs qui modulent la réponse immunitaire dans l'ABPA. Les TARC (analysés par ELISA) augmentent plus tôt que les IgE totales. Ils sont inversement corrélés aux performances spirométriques chez les ABPA atteints de mucoviscidose. Ils sont fortement corrélés au niveau de rAsp f4 (antigène recombinant assez spécifique de l'ABPA) dans l'ABPA (48). Les TARC ont montré de meilleures performances diagnostiques que tous les autres biomarqueurs (IgE totales, IgG spécifiques et Anticorps contre les allergènes recombinants rAsp f1, rAsp f3, rAsp f4 et rAsp f6) (49). Il semble que son dosage puisse différencier les sujet ABPA des sujets SA ou colonisés (48). De plus les TARC diminuent rapidement sous corticothérapie ce qui peut en faire un marqueur de suivi sous traitement (48,49).

Chez les sujets atteints de mucoviscidose un haut taux de MDC a été rapporté comme associé à l'élévation des IgE totales. Cependant il n'est pas corrélé avec rAsp f4, rAsp f6, les performances spirométriques ni avec la corticothérapie (6,48).

2.7.7.2 Tests d'activation des Basophiles

Le test d'activation des basophiles a pour but de reproduire in vitro les conditions qui ont conduit aux phénomènes allergiques in vivo. Il consiste à mettre en contact les basophiles du patient avec l'allergène suspecté. Si les basophiles portent à leur surface des IgE spécifiques de l'allergène, celui-ci ponté alors les récepteurs Fc ϵ RI (via les IgE qu'ils portent) et déclenche l'activation cellulaire. Cette activation provoque la sécrétion des médiateurs responsables des symptômes de l'allergie et des modifications phénotypiques pouvant être mesurées en cytométrie en flux. En ce qui concerne l'ABPA il a été montré que les basophiles des sujets atteints de la maladie sont sensibilisés et donc hyper réactifs à une stimulation par les antigènes *d'A fumigatus*. Chez les sujets ABPA atteints de mucoviscidose cette réactivité est supérieure à celle observée chez les sujets

colonisés ou chez les sujets non ABPA et non colonisés (50). Parmi plusieurs marqueurs testés, CD 203c est le marqueur d'activation des basophiles le plus discriminant pour différencier l'ABPA de la sensibilisation aspergillaire (35). Ce marqueur est intéressant car il semble être retrouvé précocement et se maintenir au cours du temps chez les ABPA, de plus il n'est pas affecté par les exacerbations pulmonaires ou les traitements corticoïdes. Il pourrait aider à distinguer des sous-groupes de population à haut risque d'ABPA afin d'amorcer un traitement précoce (51).

2.8 Imagerie de la mucoviscidose :

2.8.1 Radiographie standard

La radiographie thoracique est encore largement utilisée dans la surveillance des patients atteints de mucoviscidose. Ses avantages étant son accessibilité et sa faible irradiation. Afin de permettre un suivi efficace plusieurs systèmes de scoring ont été développés et sont toujours d'actualité. Les plus utilisés sont le score de Brasfield (52) et le score Wisconsin (53). Les dernières études réalisées ont montré que ces deux scores avaient les mêmes performances concernant : la reproductibilité inter et intra observateur. La corrélation avec la fonction pulmonaire était également identique dans les deux systèmes de scoring (54). Le score de Brasfield est cependant plus rapide et plus simple d'utilisation. Il est utilisé en routine dans notre centre et repose sur 5 items, piégeage de l'air, opacités linéaires, opacités nodulaires et kystiques, lésions étendues, gravité générale. On peut penser que dans quelques années, avec l'augmentation des performances de l'intelligence artificielle, ces scores seront calculés automatiquement. En 2019 *Zucker et al* ont utilisé le machine learning sur le score de Brasfield. Après qu'un radiologue ait scoré 1858 radiographies sur le logiciel. Celui-ci a scoré seul 200 autres examens avec des performances équivalentes à celles des radiologues (55).

Dans le suivi de la mucoviscidose les recommandations de la CFF et de l'ECFS sont de réaliser une radiographie thoracique annuelle.

TABLE 1: Radiograph Scoring System

Category No., Name	Definition	Scoring (No. Demerits)
I, Air trapping	Generalized pulmonary overdistention as sternal bowing, depression of the diaphragm, and/or thoracic kyphosis	0 = absent; 1–4 for increasing severity (4, most severe)
II, Linear markings	Line densities due to prominence of bronchi as parallel line densities, sometimes branching, or as "end-on" circular densities with thickening of bronchial wall	0 = absent; 1–4 for increasing severity (4, most severe)
III, Nodular cystic lesions	Multiple discrete small rounded densities, 0.5 cm or larger, with either radiopaque or radiolucent centers (does not refer to irregular linear markings); <i>confluent nodules not classified as large lesions</i>	0 = absent; 1, 2, 3, or 4 for involvement of 1, 2, 3, or 4 quadrants
IV, Large lesions	Segmental or lobar atelectasis or consolidation; includes acute pneumonia	0 = absent; 3 if segmental or lobar; 5 if large lesions
V, General severity	Impression of overall severity of changes on radiograph	0 = normal; 1–4 for increasing severity of abnormalities; only cardiac enlargement or pneumothorax require 5
Total possible score		25

Tableau 1 : Score de Brasfield (52).

2.8.2 TDM

2.8.2.1 Sémiologie

Les dilatations des bronches de la mucoviscidose sont d'extension panlobaire, le plus souvent proximales et supérieures, associées à un épaississement pariétal et à des impactions mucoïdes dans près de 50 % des cas (56). Ces impactions mucoïdes par leurs distributions centro-lobulaires peuvent prendre l'aspect classiquement décrit en « arbre à bourgeons ». Elles s'accompagnent d'un retentissement bronchiolaire avec aspect de piégeage gazeux en mosaïque dans près de 70 % des cas (57). A un stade évolué on peut voir des bronchectasies kystiques, une distension pulmonaire et des atélectasies. Des bulles juxta-pleurales ou des adénomégalies médiastinales ont également été décrites.

2.8.2.2 Suivi

Dans le cadre de la mucoviscidose, plusieurs scores ont été élaborés pour pouvoir coter, de façon objective, la sévérité et l'extension de la maladie, en incorporant toutes les modifications structurales visibles en scanner.

Le score de Bhalla, utilisé dans notre centre, est l'un des premiers à avoir été conçu (58). Il est calculé en additionnant :

5 items portant sur l'atteinte des voies aériennes :

- Présence et sévérité des bronchectasies
- Extension des bronchectasies
- Extension des impactions mucoïdes
- Générations de bronches atteintes par les impactions mucoïdes ou les bronchectasies
- Epaissement péribronchique

et 4 items portant sur l'atteinte parenchymateuse :

- Abscès et/ou sacculations
- Emphysème
- Atélectasies et/ou foyers de condensation
- Bulles

Chaque item est noté de 0 à 3 selon le degré d'atteinte sauf pour les lésions emphysémateuses et les condensations qui sont notées de 0 à 2.

Le score de sévérité est réalisé en additionnant le score de chaque item. Le score de Bhalla à proprement parler est égal à 25-le score de sévérité.

Summary of the CT Scoring System				
Category	Scores			
	0	1	2	3
Severity of bronchiectasis	Absent	Mild (luminal diameter slightly greater than diameter of adjacent blood vessel)	Moderate (lumen 2-3 times the diameter of vessel)	Severe (lumen >3 times diameter of vessel)
Peribronchial thickening	Absent	Mild (wall thickness equal to diameter of adjacent vessel)	Moderate (wall thickness greater than and up to twice the diameter of adjacent vessel)	Severe (wall thickness >2 times the diameter of adjacent vessel)
Extent of bronchiectasis (no. of BP segments)	Absent	1-5	6-9	>9
Extent of mucus plugging (no. of BP segments)	Absent	1-5	6-9	>9
Sacculations or abscesses (no. of BP segments)	Absent	1-5	6-9	>9
Generations of bronchial divisions involved (bronchiectasis/plugging)	Absent	Up to 4th generation	Up to 5th generation	Up to 6th generation and distal
No. of bullae	Absent	Unilateral (not >4)	Bilateral (not >4)	>4
Emphysema (no. of BP segments)	Absent	1-5	>5	...
Collapse/consolidation	Absent	Subsegmental	Segmental/lobar	...

Note.—Calculate the CT score from this table. Add the letter *P* for plugging and *T* for peribronchial thickening when present. Subtract the CT score from 25 to determine the patient's score. The latter can be used with the Doershuk modification of the Shwachman-Kulczycki clinical scoring system (6). BP = bronchopulmonary.

Tableau 2 : Score de Bhalla (58).

D'autres scores ont été publiés par la suite comme le score Brody, plus compliqué à utiliser en routine car long à évaluer et nécessitant plusieurs calculs (59).

2.8.2.3 Place de la TDM dans la mucoviscidose

Il n'existe pas de recommandation de la CFF ou de l'ECFS pour une surveillance de routine par scanner. Les instances précisent en revanche l'utilité indéniable de cet examen dès lors qu'un enfant présente des symptômes ou des signes de pathologie pulmonaire ne répondant pas aux traitements habituels.

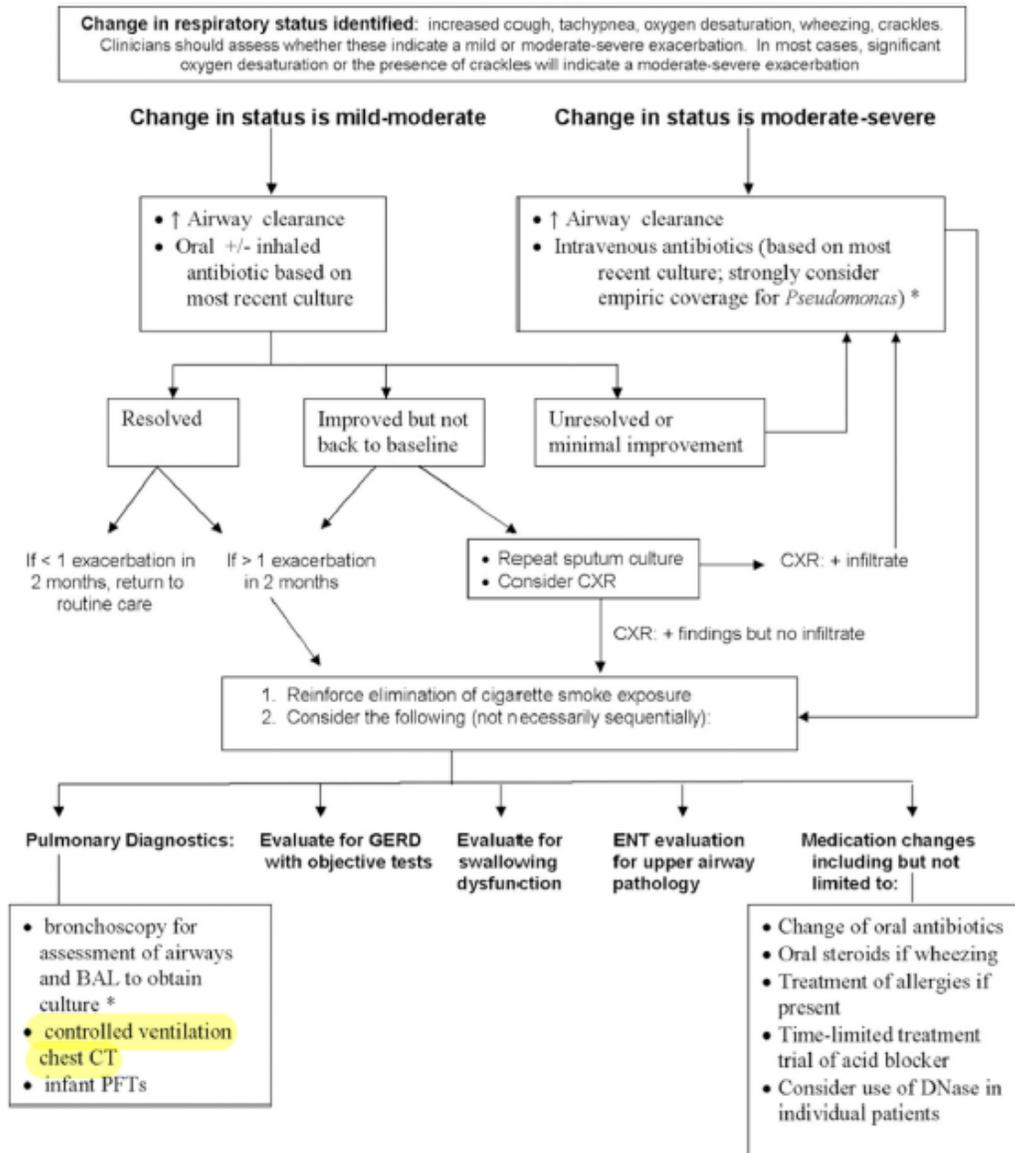


Figure 6 : Place du scanner lors d'une dégradation clinique dans la mucoviscidose. Selon les recommandations de la CFF (60).

En pratique de routine et dans notre centre il est réalisé un scanner thoracique de surveillance tous les 2 à 3 ans.

2.9 Imagerie de l'ABPA

2.9.1 Radiographie standard

La radiographie est peu spécifique chez le patient atteint de mucoviscidose, tous les signes pouvant se voir chez les patients avec ou sans ABPA. Elle pourra mettre en évidence des opacités transitoires ou des infiltrats, le plus souvent dans les zones moyennes et dans les lobes supérieurs. Leur relation avec l'ABPA est renforcée si elles disparaissent sous corticothérapie. D'autres signes sont décrits dans la littérature tels que le signe de l'anneau ou l'aspect en rails de tramway, en rapport avec l'épaississement des parois bronchiques, l'aspect en doigt de gants traduisant les bronchocèles (8). Les HAM ne sont pas visibles en radiographie (10).

2.9.2 TDM

Le scanner permet de préciser les lésions pulmonaires sur le plan morphologique et topographique. Les bronchectasies centrales, c'est-à-dire dans les 2/3 médians de poumons, lorsqu'elles sont présentes sont évocatrices d'ABPA. Ce signe n'est cependant pas toujours présent. Les bronchectasies variqueuses et sacciformes seraient plus volontiers associées à l'ABPA tandis que les bronchectasies cylindriques seraient plus fréquentes dans l'évolution de la mucoviscidose (11). Les atélectasies, condensations pulmonaires et bronchocèles sont également des signes scanographiques retrouvés dans l'ABPA mais peu spécifiques.

2.10 Les bronchocèles denses :

2.10.1 Définitions

Les bronchocèles denses sont définies comme des impactions bronchiques dont la densité spontanée est supérieure à celle des muscles paravertébraux (61). Les densités spontanées des impactions en valeur absolue sont très variables dans la littérature puisque comprises entre 36 UH (62) et 168 UH (18). Certaines études ont évoqué une meilleure performance de la valeur absolue pour différencier les groupes HAM des non HAM en raison du caractère variable de la densité des

muscles paravertébraux. Un ROI elliptique minimum de 0.7cm² au sein de l'impaction est nécessaire pour une mesure de densité correcte. En dessous le risque de mesurer la paroi bronchique est trop important. Cette limite rend difficile voire impossible la détection d'HAM distales. En pratique de routine la détection des HAM se fait sur filtre mou, et est visuelle, la mesure de densité servant de critère objectif dans la caractérisation.



Figure 7 : Exemple de bronchocèles denses ou HAM (flèches blanches) (cas tiré de notre étude).

2.10.2 Composition et physiopathologie

Le caractère spontanément dense des impactions est lié à leur composition. Cette hyperdensité serait due à la présence de calcium, de métaux (ions fer et manganèse) ou de mucus desséché (63). Cette affirmation est reprise dans de nombreuses études. Les analyses connues ont été faites à partir d'aspergillomes sinusiens et le parallèle a été fait avec les impactions bronchiques. Il est tout de même intéressant de préciser qu'à notre connaissance aucune étude n'a été publiée sur l'analyse de la composition de ces impactions qui expliquerait le caractère dense. Plus généralement dans l'ABPA les analyses cytologiques ou histologiques n'ont pas leur place en routine et ne font pas parties des critères diagnostiques. En effet L'aspect anatomopathologique de l'ABPA est assez

variable d'un patient à l'autre et même au sein des poumons d'un même patient (64). On retrouve en général un mucus bronchique brunâtre ou jaunâtre contenant de la mucine allergique riche en éosinophiles, de la fibrine, des spirales de Curschmann, des cristaux de Charcot-Leyden, des infiltrats de cellules inflammatoires (65). Les parois bronchiques présentent également une infiltration inflammatoire riche en éosinophiles. Parfois des hyphes aspergillaires sont visibles au sein des moules bronchiques.

2.10.3 Population asthmatique :

2.10.3.1 Performances diagnostiques

Une valeur seuil de 70 UH (66) a été définie dans certaines études pour caractériser une HAM. Cette valeur correspond à la limite haute des valeurs de densité spontanée des muscles paravertébraux. L'étude ayant la plus grande population est celle d'Agarwal en 2007 et porte sur 155 sujets ABPA (18). La sensibilité de l'HAM était de **18.7%**. A notre connaissance il n'a jamais été décrit de bronchocèles denses en dehors de l'ABPA ce signe est donc considéré comme **100% spécifique**.

2.10.3.2 Signification clinique

Ce signe a été décrit pour la première fois en 1992 chez un sujet asthmatique atteint d'ABPA (67). La prévalence de l'asthme étant importante et en augmentation dans le monde, l'HAM a été ensuite majoritairement étudiée dans cette population.

D'après Agarwal et al, les sujets HAM ont un taux plus élevé d'éosinophiles, d'IgE totales et d'IgE spécifiques (18). Les patients avec des HAM seraient aussi plus susceptibles de rechute de l'ABPA, OR :3.61 (IC 95% :1.23-10.61). En revanche il n'est pas mis en évidence d'influence des impactions denses sur la capacité à obtenir une rémission complète. A noter que la rechute était définie comme le doublement des IgE totales par rapport au baseline quel que soit l'évolution de la symptomatologie et de la charge lésionnelle radiologique. La rémission complète était définie comme l'absence d'exacerbation d'ABPA dans les trois mois suivant la fin du traitement (18). Ces

résultats ont amené Agarwal à proposer en 2010 une classification de l'ABPA dans laquelle, pour la première fois, l'HAM était prise en compte. Cette classification comprend 3 catégories :

-ABPA-S : ABPA « Sérologique » sans atteinte scanographique.

-ABPA-CB : ABPA avec Bronchectasies Centrales.

-ABPA-CB-HAM : ABPA avec Bronchectasies Centrales et HAM.

Le groupe HAM est celui qui est corrélé aux marqueurs sériques les plus élevés et aux rechutes d'ABPA les plus fréquentes. A noter que dans cette étude la rechute était définie cette fois-ci comme le doublement des IgE totales par rapport au baseline avec évolution péjorative de la symptomatologie et de la charge lésionnelle radiologique (68). Il a aussi été montré que plus les bronchocèles sont denses et plus les marqueurs sérologiques sont élevés (66).

2.10.4 Population atteinte de mucoviscidose

2.10.4.1 Performances diagnostiques

En 2019 l'étude de Refait et al a montré que les valeurs seuils d'HAM permettant les meilleurs performances diagnostiques pour l'ABPA étaient de **78UH** en valeur absolue et de **1.3** en valeur relative par rapport aux muscles paravertébraux, avec des sensibilités respectives de **71%** (95% CI: 44–90%) et **82%** (95% CI: 57–93%) et des spécificités de **98%** (95% CI: 87–100%) et **97%** (95% CI: 86–100%). L'HAM aurait donc un rapport sensibilité/spécificité de **82/97%** contre **91/28%**, **87/19 %** et **70/58%** concernant respectivement les bronchocèles, les bronchectasies centrales et les condensations/atélectasies (10).

2.10.4.2 Signification clinique

Comme décrit plus haut les bronchocèles denses ont fait l'objet de plusieurs publications par l'équipe de recherche d'Agarwal en Inde. La mucoviscidose étant rare en Inde les études ont porté sur la population asthmatique. A notre connaissance il n'existe pas de publication sur la signification clinique des HAM au sein de la population atteinte de mucoviscidose.

2.10.4.3 Les limites

Comme décrit précédemment l'atteinte distale rend difficile une mesure de densité correcte. La présence de mouvements respiratoires lors de l'acquisition scanographique peut également être à l'origine de faux positifs. C'est pourquoi l'analyse médiastinale devra toujours se faire en association avec le filtre parenchymateux afin de repérer ces artéfacts.

2.10.4.4 IRM

Evaluation du parenchyme pulmonaire

L'exploration du parenchyme pulmonaire en IRM a longtemps été difficile en raison du faible signal disponible et des artéfacts de susceptibilité magnétique. En 2003 Franzen et al ont comparé les performances du scanner et de l'IRM dans l'ABPA. Les auteurs ont conclu que la résolution de l'IRM était inadaptée pour délimiter les modifications parenchymateuses survenant dans l'ABPA (69). Cependant ceci n'est plus le cas aujourd'hui en raison des importants progrès technologiques avec notamment l'apparition des séquences rapides. Les lésions parenchymateuses présentes chez les sujets atteints de mucoviscidose sont maintenant analysables en IRM avec les mêmes performances que le scanner (70).

Performances dans l'ABPA

Les bronchocèles en IRM sont en hyposignal T1 et hypersignal T2. C'est l'inverse pour les bronchocèles denses, visibles en hypersignal T1 et hyposignal T2 caractéristique appelé IMIS (Inverted Muroid Impaction Signal). Comme l'HAM au scanner ce signe est pathognomonique de l'ABPA. Les performances diagnostiques de l'IMIS, chez les sujets atteints de mucoviscidose, sont très intéressantes avec une sensibilité de **94%** et une spécificité de **100%** dans le diagnostic de l'ABPA (16).

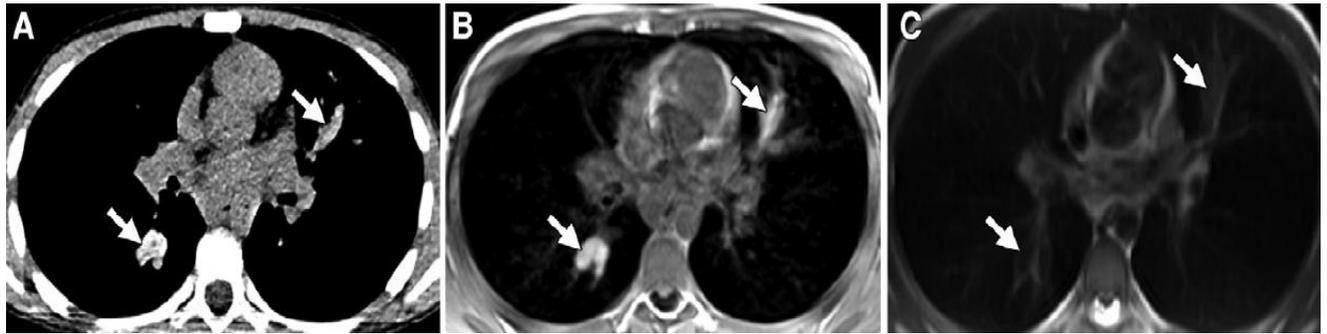


Figure 8 : A, TDM avec bronchocèles denses chez un enfant de 9 ans. B, C, Images correspondantes en IRM avec respectivement en T1 des bronchocèles en hypersignal et en T2 des bronchocèles en asignal caractérisant l'IMIS (d'après Dournes et al)(16).

2.11 Critères diagnostiques

2.11.1 Rosenberg-Patterson

Les premiers critères publiés pour le diagnostic de l'ABPA **dans l'asthme** sont ceux de Rosenberg-Patterson en 1977. Ils sont depuis longtemps utilisés mais toujours remis en question car le nombre de critères nécessaires au diagnostic certain reste indéterminé. Le seul signe considéré pathognomonique était la présence de bronchectasies centrales avec en aval une décroissance normale du calibre bronchique (c'est-à-dire une absence de bronchectasies distales) (71).

En 2002 Greenberger a proposé une liste de critères minimaux pour le diagnostic de l'ABPA dans **l'asthme** uniquement (72).

En 2013 sont proposés des critères encore plus restreints (73).

Rosenberg-Patterson

(1977)

Critères majeurs

1. Asthme
2. Hypersensibilité cutanée immédiate à *Af*
3. Présence d'infiltrats pulmonaires transitoires
4. Augmentation du taux d'IgE totales
5. Précipitines positives contre *Af*
6. Hyperéosinophilie sanguine
7. IgE ou IgG spécifiques anti *Af*
8. Bronchiectasies centrales sans bronchiectasies distales

Critères mineurs

1. Expectorations de bouchons muqueux brunâtres.
2. Culture positive à *Aspergillus*
3. Hypersensibilité cutanée tardive à *Af*

Rosenberg-Patterson

“Minimal essential criteria” (2002)

“Truly minimal criteria” (2013)

1. Asthme
2. Hypersensibilité cutanée immédiate à *Af*
3. Taux d'IgE totales > 417 UI/ml
4. Bronchiectasies centrales sans bronchiectasies distales
5. IgE/G spécifiques anti *Af* augmentées (critère facultatif si « truly minimal criteria »).

2.11.2 CFFC 2003

Les critères de Rosenberg-Patterson ont été utilisés chez les sujets atteints de mucoviscidose pour diagnostiquer l'ABPA en routine et dans les études. Cependant ces critères publiés à partir de sujets asthmatiques, peu précis, n'étaient pas adaptés à la mucoviscidose (25). Le diagnostic d'ABPA chez les sujets atteints de mucoviscidose est difficile et est souvent tardif en raison de nombreuses manifestations peu spécifiques. Contrairement aux asthmatiques les infiltrats pulmonaires, bronchectasies centrales, et obstructions bronchiques sont des anomalies communes chez les sujets atteints de mucoviscidose avec ou sans ABPA, ces lésions étant secondaires à des infections bactériennes chroniques ou récurrentes. La variabilité de la réponse immune à l'*A.fumigatus* chez ces patients complique également l'interprétation des tests sérologiques. Or un diagnostic et un traitement précoce apparaît indispensable pour prévenir les lésions pulmonaires irréversibles que peuvent entraîner l'ABPA. C'est avec cet objectif que les critères de la CFFC ont été mis en place et restent encore aujourd'hui les critères de référence utilisés dans la majorité des études récentes.

Les critères diagnostiques du cas classique de la CFFC de 2003 :

1. Une détérioration aiguë ou subaiguë (toux, wheezing, intolérance ou asthme à l'effort, détérioration des épreuves fonctionnelles respiratoires, augmentation de l'abondance ou de la fréquence des expectorations) non attribuable à une autre étiologie.
2. Un dosage des IgE totales **>1000 IU/ml** (2400 ng/ml) hors corticothérapie systémique.
3. Une positivité des tests cutanés d'hypersensibilité immédiate à l'*Aspergillus* (papule > 3mm avec érythème périphérique chez un patient ne prenant pas d'anti histaminiques) **ou** la mise en évidence in vitro d'IgE spécifiques anti *A. fumigatus*.
4. La positivité du test des précipitines **ou** des d'IgG spécifiques anti *A. fumigatus*.
5. L'apparition de nouvelles anomalies radiographiques (infiltrats ou impactions mucoïdes) **ou** scanner (bronchectasies) non résolutive après antibiothérapie et kinésithérapie.

Dans le cas classique les **5 critères** diagnostiques doivent être présents, cette exhaustivité doit permettre d'avoir une bonne spécificité diagnostique mais au risque de perdre en sensibilité. Par exemple il a déjà été décrit des cas d'ABPA avec IgE totales < 1000 voire même <500UI/ml (45).

La conférence de consensus propose donc aussi des critères minimaux plus sensibles, avec un seuil de positivité des IgE totales abaissé à 500 UI/ml et une possibilité de diagnostic avec seulement 4 critères en conservant soit le critère **4** soit le critère **5** (**soit** la présence de précipitines ou d'IgG spécifiques anti-*Aspergillus fumigatus* **soit** l'apparition d'anomalies radiologiques nouvelles non résolutive). Dans ces critères minimaux entre 200 à 500 UI/ml un contrôle du dosage des IgE totales 1 à 3 mois plus tard est recommandé si une ABPA est suspectée.

La conférence de consensus souligne de maintenir une forte suspicion d'ABPA chez les patients de plus de 6 ans et propose de suivre la concentration d'IgE totales annuellement. Si la concentration est supérieur à 500 IU/ml il faut absolument déterminer le statut de sensibilisation immédiate (test cutané ou recherche d'IgE spécifiques) à l'*A. fumigatus*. En cas de résultat positif, il faut alors considérer le diagnostic d'ABPA sur la base des critères minimaux.

Les critères diagnostiques minimaux de la CFFC de 2003 :

1. Déclin clinique non attribuable à une autre étiologie.
2. IgE totales sériques \geq **500 UI/ml**
 - Si l'ABPA suspectée et dosage entre 200 et 500 UI/ml, répéter le test dans 1 à 3 mois.
 - Si le patient est sous corticothérapie il faudra répéter le test hors corticothérapie.
3. Preuve d'une hypersensibilité immédiate à l'*Aspergillus fumigatus*.

Soit aux tests cutanés la présence d'une papule > 3mm avec érythème périphérique chez un patient n'ayant pas pris d'anti histaminiques **ou** la mise en évidence in vitro d'IgE spécifiques anti-*Aspergillus fumigatus*.

4. Un des éléments suivants :

- Positivité des précipitines anti-*Aspergillus* **ou** mise en évidence in vitro d'IgG anti-*Aspergillus*.
- Nouvelles anomalies radiographiques thoraciques (infiltrats ou impactions mucoïdes) ou au scanner (bronchectasies) non résolutive après antibiothérapie et kinésithérapie.

2.11.3 ISHAM 2013

En 2013 l'ISHAM a proposé des critères diagnostiques pour l'ABPA en prenant en compte les deux terrains à risques que sont l'asthme et la mucoviscidose (74).

Terrain à risque

1. Asthme
2. Mucoviscidose

Deux critères majeurs (les deux critères doivent être présents)

1. Hypersensibilité cutanée immédiate à l'*Aspergillus* (ou augmentation des IgE anti-Af)
2. Augmentation du taux d'IgE totales (>1,000 IU/mL), si tous les autres critères sont présents, alors un taux d'IgE <1,000 IU/mL peut être acceptable.

Critères mineurs (deux sur trois doivent être présents)

1. Présence de précipitines positives ou IgG anti-*Aspergillus fumigatus*.
2. Présentation radiologique pulmonaire compatible avec une ABPA.
3. Hyperéosinophilie >500/mm³ (chez un patient n'ayant pas eu de corticothérapie) ou antécédent d'hyperéosinophilie.

Ces critères ont été réalisés principalement à partir d'études sur des patients asthmatiques. Avec un dépistage de l'ABPA commençant par un test cutané d'hypersensibilité à *Aspergillus* ou un dosage des IgE spécifiques. Si le test est positif, le dosage des IgE totales est réalisé. Si ce dosage est > 1000UI/ml alors le scanner est recommandé. Les auteurs précisent d'ailleurs que le seuil d'IgE totales ne fait pas l'objet d'un consensus et demeure spéculatif. Il est soumis l'idée que ce seuil pourrait être différent entre les ABPA compliquant l'asthme et l'ABPA compliquant la

mucoviscidose. Ces critères ne sont donc pas adaptés au diagnostic d'ABPA dans la population atteinte de mucoviscidose.

2.12 Stades de la maladie

L'étude initiale décrivant l'ABPA en 5 grades a été réalisée chez des sujets **asthmatiques** (75). En pratique et dans les études chez les patients atteints de mucoviscidose ces grades sont peu utilisés. Les stades décrits ne sont pas des phases de la maladie dans le sens où les patients ne débutent pas forcément par le stade 1 pour aller vers les stades suivants dans un ordre de progression déterminé.

I : Stade aigu caractérisé par des infiltrats pulmonaires, un taux sérique total d'IgE nettement élevé, une éosinophilie du sang périphérique. Réagit bien aux stéroïdes.

II : Stade de rémission au cours de laquelle les patients n'ont pas d'infiltrats pulmonaires et ne nécessitent pas de stéroïdes.

III : Rechute de la maladie (similaire au stade I) qui réagit bien aux stéroïdes, ne laissant que peu ou pas de preuve radiographique de cicatrice pulmonaire.

IV : Stade d'une maladie stéroïde-dépendante dans laquelle le taux sérique total d'IgE est variable avec des infiltrats présents ou non, les patients nécessitent des stéroïdes inhalés et systémiques pour le traitement.

V : Stade de la maladie dans lequel les dommages causés par la fibrose sont évidents sur les radiographies avec une altération irréversible de la fonction pulmonaire, ces patients ont une mauvaise réponse aux stéroïdes.

2.13 Traitements et prévention

2.13.1 Mesures d'éviction des moisissures

Chez les patients atteints de mucoviscidose, des mesures préventives doivent être prises pour éviter l'inhalation régulière de spores d'*Aspergillus fumigatus*:

- Nettoyage soigneux et séchage des appareils à aérosol
- Eloignement des débris organiques
- Informer sur le danger de travaux à domicile
- Ne pas hospitaliser un enfant lorsque des travaux générateurs de poussières sont en cours
- Maintenir un bon état nutritionnel

Lorsqu'un foyer dans l'environnement a été mis en évidence, l'éviction est nécessaire et indispensable.

Concernant les études récentes sur le lien entre exposition aux moisissures au domicile et pathologie aspergillaire chez les sujets atteints de mucoviscidose, l'agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) a publié un rapport d'expertise en 2016 évoquant ce sujet (76). Le rapport se base sur trois études françaises de 2015 (77–79). Au total, deux des trois études transversales ayant évalué la relation entre l'exposition aux moisissures et le développement de pathologies aspergillaires chez les patients atteints de mucoviscidose, basées sur des mesures d'exposition par culture (capteurs à poussières ou surfaces), n'indiquent pas de relation entre l'exposition à *Aspergillus* et la présence de marqueurs aspergillaires positifs chez les patients. La dernière étude n'identifie pas non plus d'association entre l'exposition à *A. fumigatus*, mesurée par culture à partir de capteurs à poussières, et le développement de sensibilisation à *Aspergillus* ou d'ABPA. Mais les quantités d'ADN d'*A. fumigatus* mesurées par qPCR significativement plus élevées chez les patients atteints d'ABPA suggèrent un lien possible entre le niveau de contamination fongique domestique et le développement de cette pathologie. La portée de ces données reste cependant limitée par le faible effectif de ces 3 études (16 à 34 patients). L'autre possibilité est celle d'une susceptibilité de l'hôte, favorisant une colonisation « de type parasitaire ».

2.13.2 Corticothérapie systémique

La corticothérapie per os est actuellement le traitement de 1^{ère} intention dans l'ABPA. L'effet anti-inflammatoire et immunosuppresseur des corticoïdes permet de faire diminuer l'hyperréactivité immunitaire de l'ABPA. La dose et la durée du traitement reste encore débattue. En 2015 Agarwal et al ont comparé dans un essai randomisé sur 92 sujets asthmatiques les deux posologies les plus utilisées pour le traitement de l'ABPA.

- 1) Dose modérée : 2 semaines de prednisone **0.5 mg/kg/j**, puis pendant 8 semaines un jour sur deux, puis diminution de la dose de 5 mg toutes les 2 semaines pour une durée totale de 3 à 5 mois
- 2) Forte dose : 6 semaines de prednisolone **0.75 mg/kg/j**, puis 6 semaines à 0.5 mg/kg/j, puis diminution de la dose de 5 mg toutes les 6 semaines pour une durée totale de 8 à 10 mois

Le nombre d'exacerbations, la corticodépendance, l'amélioration de la fonction respiratoire, le temps avant exacerbation n'étaient pas différents entre les 2 groupes de traitements.

La dose cumulative et les effets secondaires étaient significativement plus bas dans le groupe dose modérée. Au total la dose modérée était aussi efficace et plus sûre que la forte dose (80).

L'efficacité thérapeutique des corticoïdes est acquise et reconnue, il n'existe donc pas d'essai randomisé sur l'efficacité des corticoïdes versus placebo, dans la population atteinte de mucoviscidose, car une telle étude ne serait pas éthique. De même les bénéfices à long terme de l'utilisation des corticoïdes ne sont pas connus. L'utilisation des corticoïdes chez les sujets atteints de mucoviscidose est toujours délicate en raison d'un terrain déjà à risque de diabète, d'ostéopénie et de retard de croissance.

2.13.3 Les Azolés

Le deuxième grand axe de traitement de l'ABPA est l'utilisation des traitements azolés. En effet si la corticothérapie traite de manière efficace les symptômes elle n'a pas d'action sur le facteur

déclenchant de la maladie qu'est l'infection aspergillaire. Les azolés vont donc permettre de réduire voire supprimer la charge antigénique aspergillaire.

Dans la population asthmatique 2 essais cliniques randomisés ont montré que l'utilisation de l'itraconazole permettait de réduire : les doses de corticoïdes, les éosinophiles dans les expectorations, les IgE totales, les IgG spécifiques, les exacerbations et cela sans augmentation des effets indésirables (14,81).

Chez les sujets atteints de mucoviscidose il n'existe pas d'essai randomisé sur l'évaluation des traitements antifongiques azolés dans l'ABPA. L'utilisation de ces traitements reste donc expérimentale et débattue (82). Les recommandations du CFFC de 2003, sont de traiter par Itraconazole les sujets ayant une réponse lente et faible sous CT, les sujets en rechute, les sujets corticodépendants et les cas de toxicité aux CT. La dose recommandée est de 5 mg/kg/jour pendant 3 à 6 mois.

Les arguments en faveur du traitement :

- Les résultats encourageants connus chez les sujets asthmatiques.
- Prescription et prise facile car Per OS
- Habituellement bien tolérés.
- Peut permettre l'éradication de l'*A. fumigatus*

Les arguments contre :

- Absence d'essai randomisé chez les sujets ABPA atteints de mucoviscidose.
- Concentrations sériques variables des azolés dans le sang en raison d'une mauvaise absorption, interactions médicamenteuses ou mauvaise observance.
- Interaction avec les corticoïdes inhalés et risque d'insuffisance surrénalienne (83).
- Apparition de résistances aux azolés.

2.13.4 Autres traitements

2.13.4.1 Amphotéricine B liposomale

L'utilisation de l'amphotéricine B liposomale par voie nébulisée n'a pas été évaluée dans l'ABPA et seuls quelques cas cliniques ont suggéré une efficacité clinique, biologique et fonctionnelle respiratoire avec la possibilité de diminuer les doses de corticoïdes dans la prise en charge des ABPA (84,85).

Un essai clinique randomisé multicentrique, dans le cadre d'un PHRC est actuellement en cours sur le bénéfice de l'amphotéricine B dans le traitement de l'ABPA chez la population asthmatique. Son objectif principal est de comparer l'incidence des exacerbations cliniques sévères dans la prise en charge des ABPA, entre une stratégie avec un traitement d'entretien par Amphotéricine B liposomale nébulisé et une stratégie conventionnelle sans traitement antifongique d'entretien. Si les résultats sont concluants cela permettra de nouvelles stratégies thérapeutiques avec pour intérêts de s'affranchir des interactions médicamenteuses, de diminuer les toxicités potentielles des antifongiques systémiques et de limiter l'émergence de souches résistantes aux azolés (85).

2.13.4.2 Omalizumab

L'Omalizumab est un anticorps monoclonal anti-IgE qui a démontré son efficacité dans l'asthme allergique. L'ABPA étant due à une hypersensibilité à un antigène spécifique, ce traitement pourrait avoir un effet bénéfique chez les sujets ABPA.

Plusieurs études observationnelles réalisées chez des sujets atteints de mucoviscidose ont suggéré que l'Omalizumab permettait une stabilisation de la fonction respiratoire en permettant une diminution de la dose de corticoïdes et une amélioration du statut nutritionnel (86). Cependant plusieurs revues systématiques de la base Cochrane ont été réalisées, recherchant les études randomisées dans la population atteinte de mucoviscidose. La dernière revue date de 2018 et n'a inclus qu'une seule étude sans résultats publiés, car interrompue prématurément faute de recrutement. La revue conclut à un manque de preuve sur l'efficacité et la sécurité de l'utilisation des anti-IgE chez les sujets ABPA atteints de mucoviscidose (87).

Chez les sujets asthmatiques un essai contrôlé randomisé a montré une amélioration clinique des sujets sous Omalizumab avec une diminution du nombre d'exacerbations (88)

3. Scientific article:

High-attenuation mucus plugs: an early CT sign of allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis patients

Pierre Lemardele^{1,2}, Ilyes Benlala^{2,3}, Julie Macey^{1,2,3}, François Laurent^{1,2,3}, Gaël Dournes^{1,2,3,4}

¹ University Hospital Center of Bordeaux, Thoracic and Cardiovascular Imaging Department, Department of Respiratory Diseases, Resource and Skills Center for Cystic Fibrosis. Avenue du Haut Lévêque, 33600 Pessac, France

² University of Bordeaux, 146 rue Léo Saignat, 33076 Bordeaux Cedex, France

³ Univ. Bordeaux, INSERM, Centre de recherche Cardio-Thoracique de Bordeaux, U1045, F-33000, Bordeaux, France

⁴ CPIR (Center for Pulmonary Imaging Research) University of Cincinnati, Ohio, United States of America

Corresponding author: Ilyes Benlala, Cardio-Thoracic Research Center of Bordeaux, INSERM U1045, Bordeaux Segalen University, 146 rue Léo Saignat, 33076 Bordeaux Cedex, France Mail: ilyes.ben-lala@u-bordeaux.fr

Manuscript Type: Original research article.

Word count: Abstract, 291 words; Text, 2678 words.

Abstract

Background: High attenuation mucus plugs (HAM) on CT have been considered recently as a characteristic sign of Allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA). The onset of HAM development in ABPA remains unknown. The Cystic Fibrosis Foundation Consensus Conference (CFFC) has developed criteria for the diagnosis of ABPA in cystic fibrosis (CF). We hypothesised that HAM might be present before the fulfilment of CFFC diagnostic criteria allowing for an early stage diagnosis and treatment in CF patients.

Materials and Methods: This was a retrospective study including 103 patients with CF between January 2015 and May 2020. Serological, CT and functional data were collected. Presence of HAM was evaluated in all patients. Early HAM (eHAM) was defined as the presence of HAM before the diagnostic criteria of CFFC were fulfilled. Comparison of means was assessed using Student's t-test or Mann-Whitney test and proportions using the Fisher exact test. Diagnostic performance was assessed by calculating sensitivity (Se), specificity (Sp), positive predicted value (PPV) and negative predicted value (NPV).

Results: 28 patients (28/103) were considered as ABPA-positive during the collection period. 20 patients (20/28), have showed HAM at CT scan. Among them, 9 patients had early HAM. No HAM was found in ABPA-negative patients. The median total IgE at the time of eHAM onset was 276 IU/ml, which significantly increases to reach a median of 600 IU/ml ($p < 0.01$) in the follow-up when the CFFC diagnostic criteria were fulfilled. Sensitivity and specificity of the presence of HAM to diagnose ABPA were 71% and 100% respectively, for a PPV and NPV of 100% and 90% respectively.

Conclusion: In patients with cystic fibrosis, HAM are pathognomonic of ABPA and may appear early. This sign should therefore be regarded as an important criterion in the diagnosis of the disease.

INTRODUCTION:

Allergic Pulmonary Aspergillosis (ABPA) was first described in 1952 by Hinson (1) then Pepys (2) in 1959 (Hinson-Pepys disease). It is a pulmonary condition that occurs mainly in two groups: patients with asthma or patients with cystic fibrosis (CF) (3). It is secondary to immune complex hypersensitivity reaction following the fungal colonization in the lungs by the genus *Aspergillus*, of which the *fumigatus* species is the most common (4). This IgE-mediated hypersensitivity will lead to chronic bronchial inflammation with frequent exacerbations. The clinical manifestations are not specific, resulting in wheezing, coughing, and gradual deterioration of respiratory capacities. Moreover, multiple functional, biological, and radiological abnormalities are related to ABPA. An obstructive syndrome with a decrease of forced expiratory volume in 1 second (FEV1) may be found at pulmonary function tests. An increase of blood eosinophils is due to the fungal origin, (5). The hypersensitivity reaction will lead to an increase in total and specific *Aspergillus* IgE. Antigenic contact with immune cells will cause seroconversion and IgG positivity (6). Chest radiography is not specific in patients with cystic fibrosis because of the pre-existent structural abnormalities. However, transient opacities or infiltrates, most often found in the middle areas and in the upper lobes, can be related to ABPA especially if they resolve with corticosteroid therapy (7). Other signs are described in the literature such as the ring sign or the appearance of tram-track rails, which reflect the bronchial walls thickening, or the appearance of the finger-in-glove sign reflecting bronchocele. (8). CT scan makes it possible to specify the pulmonary lesions morphology and topography. Central bronchiectasis, defined by the middle 2/3 of the lung, when they are present are often described as suggestive of ABPA especially in the absence of distal bronchiectasis (7,9). However, a recent study found for this sign a sensitivity of 87% for only 19% of specificity (10). Varicose and sacciform bronchiectasis are more likely to be associated with ABPA, while cylindrical bronchiectasis are more frequently observed in the course of cystic fibrosis. (11). Atelectasis, pulmonary condensations and bronchoceles can also be found in ABPA (7). None of these signs, whether clinical or paraclinical, has perfect sensitivity or specificity. In CF patients, the diagnosis of ABPA remains difficult, and is based on a whole set of arguments. Indeed, pulmonary lesions visible on imaging may be related to the underlying structural alterations in CF. Therefore, the Cystic Fibrosis Foundation Consensus Conference (CFFC) developed diagnostic recommendations in 2003 (12). The lack of an early and adequate management of ABPA may lead to fibrotic lesions and irreversible decrease in

lung capacity (13). Thus, to prevent the progression of the disease therapy must be as early as possible (14). In the last few years, a radiological sign, described as 100% specific has been studied: High attenuation mucus plugs (15). This sign is defined in CT as HyperAttenuating Mucus (**HAM**) (10) and in MRI as Inverted Muroid Impaction Signal (**IMIS**) (16,17). Sensitivity of HAM in CT is around 19% in asthma (18) and 69% in cystic fibrosis (10). In CF, using MRI, IMIS is found in 94% of ABPA patients (16). However, few studies have reported HAM in CF population (10,19,20). This pathognomonic sign is not part of the 2003 CFFC diagnostic criteria of ABPA. The aim of our study is to determine the moment of onset of HAM during ABPA. If this sign is early, it could be useful in the diagnosis of ABPA, and would allow treatment to be initiated quickly, thus limiting disease progression to irreversible lung damage.

MATERIALS AND METHODS:

Study design and diagnostic criteria

The study was observational and retrospective within the University Hospital Center of Bordeaux between January 2015 and May 2020. All CT scans of CF patients performed during this period were screened and all ABPA biological data were collected.

Inclusion criteria

Subjects with cystic fibrosis proven by a sweat test or a genetic test and having performed annual serological and functional tests were included. Diagnosis of ABPA was established by a multidisciplinary evaluation and according to the CFFC criteria (Table 1). **T0** time was defined as the moment when the CFFC criteria were fulfilled. **T-1** time was the moment of a previous assessment before the criteria fulfilment. The study was approved by the Local Ethics Committee.

Exclusion and non-inclusion criteria

Patients without laboratory tests performed annually were not included. Lung transplanted cystic fibrosis patients as well as patients who had received specific ABPA treatments in the 3 months preceding the annual check-up were excluded from the study.

CT scan imaging parameters

CT of the chest were performed with a Somatom Definition 64 scanner (Siemens Healthcare). The volumetric CT Dose Index (CTDI vol) ranged from 1.1 to 3.2 mGy and the Dose Length Product (DLP) from 42 to 157 mGy.cm. Field of view diameter ranged from 20 to 28 cm and size-specific dose estimates of CTDI vol ranged from 1 to 2 mGy. Slice thickness was reconstructed at 0.625 section and 1mm interval. No contrast product injection was used. To assess the presence of HAM, CT volumes were reconstructed using a smooth standard algorithm (B30f) and displayed with a mediastinal windowing (width = 400HU; level = 50 HU). To assess the presence of other CT signs of ABPA (central bronchiectasis, mucus plugging, condensation/atelectasis), CT were reconstructed using a sharp algorithm (B70f) and displayed using a parenchymal windowing (width = 1500HU; level = -450HU).

Analysis of the presence of HAM using CT

Visual analysis of CT scan was performed by 2 Radiologists specialized for lung disease with 3 and 5 years of experience in thoracic imaging. CT images were interpreted independently, and then the assessment of the more experienced specialist was retained in case of discrepancy. Analysis was blinded for the patient ABPA status, clinical and laboratory data. In agreement with *Agarwal et al* (18), HAM was defined as a mucus plugging with increased attenuation localized in the central 2/3 of the lung. First was visual analysis, with mucus plugs appearing dense relative to the paravertebral muscles, relative to adjacent bronchoceles or within parenchymal condensations (Figure 1). As a second step, measurements of relative density compared to the paravertebral muscles and measurements of absolute value were done. The cut-off values were respectively a ratio of 1.3 and a value of 78 HU, these cut-offs showing the best sensitivity/specificity ratio (10). A minimum Region of Interest (ROI) of 7mm² within the visually dense bronchoceles was required as a criterion to avoid measurement errors (10). Early HAM (eHAM) was defined as the presence of HAM before the diagnostic criteria of CFFC were fulfilled. In addition, the severity of lung structural changes was assessed using the Bhalla score (21). On the most recent CT scan, the presence of mucoid impactions, central bronchiectasis and pulmonary condensations/atelectasis were also noted. Central bronchiectasis was defined within the proximal 2/3 of the lung fields. *Bhalla's* (21) definitions of mucoid impactions and condensations/atelectasis were used.

Technique used in the total IgE, specific IgE and IgG assays

Total and specific *Aspergillus fumigatus* IgE were assayed quantitatively via an ImmunoCAP technique performed by a Thermo Scientific ImmunoCAP 250 PHADIA automated device. Specific IgG were assayed by ELISA technique with an additional confirmatory test by Western Blot.

Statistical Analysis

Statistical analyses were performed by using XLSTAT software. Normality was assessed by using Shapiro-Wilk test. For continuous variables, if distribution was normal Student's t test was used, otherwise the Mann-Whitney test was applied. Regarding paired analysis, if distribution was normal, we used the Student's t test and, otherwise the Wilcoxon test of the signed ranks was used. The categorical variables were compared using Fisher's exact test. A p-value of less than 0.05 was considered significant. Diagnostic performance was measured by calculating sensitivity, specificity, positive predicted value, negative predicted value, and area under the receiver operating characteristic curve.

RESULTS

Population Characteristics

103 cystic fibrosis patients were identified, and their CT and laboratory data was collected. **28** (23.5%) patients had ABPA, **20** developed HAM during their follow-up and 8 never developed HAM (Figure 2). There was no significant difference between the two groups, either clinically, biologically, or in terms of computed tomography (Table 2). **9** (32.1%) displayed early HAM at time T-1 before the fulfilment of CFFC criteria. **No HAM was found in patients not diagnosed or treated for ABPA.** All patients with eHAM received specific treatment for ABPA with corticosteroid therapy or antifungals followed by the **disappearance of HAM in the follow up.**

Diagnostic performance of HAM

20/28 ABPA subjects presented HAM, i.e. a sensitivity of **71%** and a specificity of **100%** for a PPV of **100%** and a VPN of **90%**.

HAM kinetics appearance compared to total IgE kinetics

In CF patients, measurement of total serum IgE was performed at least once a year. Before the development of eHAM, at T-2 there was no significant difference in total IgE between the 9 ABPA+/eHAM+ patients and the 75 ABPA- (Table 3). The mean total IgE level at the time of eHAM onset at T-1 was **276 IU/ml**, 1 year later it was **523IU/ml** while the rate of 75 ABPA- remained stable **<100 IU/ml** (Figure 3). Mean time between eHAM and exceeding the threshold for total IgE of 500IU/ml was **1.6 years** (figure 4).

ABPA+/eHAM+ group comparison at T-1 and T0 (Table 4)

The follow up of eHAM+ patients (9/28) confirmed ABPA with the fulfilment of CFFC criteria. Median of total IgE increased from **278 to 600 IU/ml (p <0.01)** also with a significant increase in specific IgE from **4.3 to 9.2 IU/ml (p<0.04)** and a switch of IgG from intermediates to positive. In addition, structural pulmonary alterations worsened with a median Bhalla score decreasing from **15 to 12 (p<0.02)**.

ABPA+/eHAM+ group at T-1 comparison with the ABPA+/eHAM- group at T0 (Table 5)

Median of the total IgE level was significantly different between the eHAM+ group and eHAM- group with **278 IU/ml** and **997 IU/ml respectively (p<0.0001)**. In eHAM+ group at T-1, total IgE did not meet the minimum criteria of the CFFC.

Determining total IgE threshold to suspect HAM development (Figure 5)

Regarding the presence of HAM, we tried to determine the threshold of total IgE to suspect HAM development. A threshold of total IgE at **263 IU/ml** showed a sensitivity of **77.3%** and a specificity of **83.3%**, with VPP and VPN of **56.7%** and **92.9% respectively**.

DISCUSSION

eHAM in CF

28 patients (28/103) were considered as ABPA-positive during the collection period. **20** patients (20/28), have showed HAM at CT scan. Among them, **9** patients had early HAM. No HAM was found in ABPA-negative patients. The median total IgE at the time of eHAM onset was **276 IU/ml**, which significantly increases to reach a median of **600 IU/ml (p <0.01)** in the follow-up when the CFFC diagnostic criteria were fulfilled. Sensitivity and specificity of the presence of HAM to

diagnose ABPA were **71%** and **100%** respectively, for a PPV and a NPV of **100%** and **90%** respectively.

HAM a pathognomonic sign in ABPA

HAM is considered as a characteristic sign in ABPA with high specificity (10,18,22). Indeed, in our study the **9** patients with early HAM have, in the follow-up, increased their total IgE above 500IU/ml and fulfilled CFFC diagnostic criteria (12), confirming ABPA, which suggests that HAM can be an early specific sign of the disease. **Moreover, out of the 103 patients, no subject who was not diagnosed with ABPA and was not treated, developed HAM (10,18).**

HAM in CF, correlation with serologic parameters

Our study is the first to describe the time of onset of HAM during ABPA in CF and highlight precocity of this sign. By observing the serological evolution of ABPA patients in correlation with imaging, 2 different serological profiles have been identified. Serological profile of patient becoming suspect of ABPA but not completed all the criteria. These patients first become sensitized, Aspergillus sensitization (AS) is defined by having specific IgE and positive IgG. Total IgE remains low <500 IU / ml despite the absence of antifungal therapy or corticosteroid therapy and increased tardily. This profile was observed in the 9 patients with eHAM. Conversely, patients with rapid increasing of serological markers and total IgE without HAMs in the initial phase have been noticed. Indeed, it seems that different forms of ABPA development in cystic fibrosis exist, some rapid with easier diagnosis, other slower and less obvious, in this second the usefulness of imaging predominates to differentiate AS and ABPA. These observations should be reproduced in future larger studies. However, in asthma, studies proposed a classification of ABPA according to the degree of pulmonary involvement with different group: serological ABPAs without pulmonary lesions, ABPAs with pulmonary lesions type of bronchiectasis and ABPAs with HAM showing the highest level of serum total IgE (23,24).

HAM is linked to higher levels of total IgE in asthma but not in CF

Clinical significance of HAM in the cystic fibrosis population has never been studied, to our knowledge, however, in patients with asthma, several studies have shown that ABPA patients with HAM had a higher initial total IgE level than other patients and a greater risk of relapse after treatment (18,22,23). In our study, when considering the presence of HAM as standard reference, the threshold of total IgE to suspect HAM development was low (**263 IU/ml**) below the 500 IU/ml

threshold accepted as major criterion in the CFFC diagnostic consensus for ABPA. These results do not seem to be contradictory for several reasons: **1.** The cystic fibrosis population is younger, mainly pediatric and has its own characteristics, principally with an obvious decrease in mucociliary clearance, which is likely to promote the appearance of HAM compared to patients with asthma. (25). This element is also corroborated by the literature (26) pointing out the high sensitivity of HAM in cystic fibrosis ABPA subjects, up to 69% (10), while it remains rare in patients with asthma, around 20% (22). **2.** Diagnosis of ABPA is much earlier in cystic fibrosis population. This is explained by a very close follow-up both clinically, biologically, and via CT (27). This hypothesis is supported by the total IgE levels which are much higher in studies focusing on asthma than in our study (22). **3.** The fact that the late forms of ABPA with HAM are associated with frequent relapses leads us to believe that when this sign is early, quickly implemented treatment will allow for a better control of the disease.

Early HAM manifestations confirmation

9 patients presented eHAM, the median total IgE at T-1 was **276 IU/ml**, which significantly increases to reach a median of **600 IU/ml** ($p < 0.01$) in the follow-up when the CFFC diagnostic criteria were fulfilled. In our study, a total IgE level greater than **263 IU/ml is associated with the presence of HAM** in more than 50% of cases. Since HAM was described as a pathognomonic sign of ABPA (10,18,22), this would allow an early confirmation of ABPA before CFFC criteria fulfilment.

HAM sign is almost non-existent in the currently accepted consensus criteria.

In the diagnostic criteria proposed by ISHAM in 2013, HAM is not highlighted (24). Only minor, imprecise criterion described as "Radiological abnormalities consistent with ABPA" could possibly encompass this sign. HAM is more specifically mentioned as a sign for radiological classification of ABPA. These criteria are in fact relevant for a population of patients with asthma, in whom screening begins with serological tests, with imaging coming in a second step. In the 2003 criteria of the CFFC, HAM is only being implied in "radiographic changes" as a minor criterion (12). Indeed, for the annual check-up in CF patients, many centres combine chest CT scans and PFTs (28). Moreover, the use of ultra-low dose CT imaging allows to reduce radiation exposure in the follow-up of these young patients (29). Thus, the routine use of CT in CF makes it easier to look for early development of HAM in ABPA. A study also showed very good MRI diagnostic performance in the diagnosis of ABPA using IMIS, which is transposed from CT HAM, with 94%

sensitivity and 100% specificity (16). Taking altogether, HAM in CF patients should be considered as an important criterion when ABPA is suspected.

Limitations of the study

Retrospective design is the main weakness of our study, leading to a lack of usable data and a low number of subjects that could be included. It is a first step to highlight the early manifestations of HAM observed in regularly monitored subjects, as well as on the resulting therapeutic possibilities. These results should be confirmed by a larger prospective study.

CONCLUSION

ABPA is a difficult condition to diagnose, especially in cystic fibrosis patients. In the absence of early treatment, irreversible pulmonary fibrosis can occur. On a targeted population, with clinical-biological suspicion but total IgE <500IU/ml, CT scan can confirm ABPA using pathognomonic and early manifestations of HAM allowing appropriate early treatment.

TABLES

Table 1

Minimal ABPA diagnostic criteria according to the Cystic Fibrosis Foundation Consensus Conference.

All of following major criteria:

- I. Acute or subacute clinical deterioration with no other cause.
- II. Total serum IgE > 500 IU/ml.
- III. Cutaneous hypersensitivity to *Aspergillus* or in vitro demonstration of IgE antibody to *Aspergillus*.

And one of the following minor criteria:

- I. Precipitating *Aspergillus* antibodies or in vitro demonstration of IgG antibodies to *Aspergillus*.
 - II. Radiographic changes such as infiltrates, mucus plugs or bronchiectasis, unresolved after antibiotic and physical therapy.
-

Table 2

ABPA+ Participant characteristics

Patient characteristics	HAM+ patients n=20	HAM- patients n=8	p-value
Age (y)	13 (13, 18)	16 (9, 20)	0.39
Body Mass Index (kg/m ²)	18.4 (2.1)	18.4 (3.5)	0.98
Delta F 508 Homozygous	13/20	5/8	1.00
Tobacco smoker (y/n)	0/20	1/8	0.29
Pulmonary function tests			
FEV1 (% of predicted value)	76.9 (23.5)	58.7 (11.2)	0.06
FEV1/FVC	74.3 (11.4)	63.2 (8.3)	0.06
RV (% of predicted value)	147.8 (77.3)	200.8 (47.0)	0.17
TLC (% of predicted value)	101.0 (18.7)	99.0 (9.0)	0.82
Comorbidities			
Hepatobiliary disease (y/n)	7/20	2/8	1.00
Exocrine pancreatic insufficiency (y/n)	19/20	7/8	0.50
Diabetes mellitus (y/n)	0/20	1/8	0.29
Inhaled treatment			
Corticosteroid (y/n)	13/20	6/8	1.00
B2 mimetic (y/n)	17/20	7/8	1.00
Leukotriene (y/n)	1/19	0/8	1.00
Mucolytic (y/n)	20/20	6/8	0.07
Oral treatment			
Antihistaminic (y/n)	4/20	3/8	0.37
Corticosteroid (y/n)	5/20	0/8	0.28
Antifungals therapy (y/n)	4/20	1/8	1.00
biological evaluation			
Aspergillus colonization	18/20	7/8	1.00
Specific anti-Aspergillus fumigatus IgG			
Positive (>10IU/mL)	13/20	3/8	0.23
Intermediate (>5 and <10IU/mL)	4/20	2/8	1.00
Negative (<5IU/mL)	3/20	3/8	0.36
Total IgE level	589 (264, 634)	463 (185, 941)	0.80
Specific anti-Aspergillus fumigatus IgE	7.8 (3.6, 13.4)	6.9 (2.1, 24.4)	0.84
Eosinophil count (Giga/L)	570 (270, 700)	410 (290, 640)	0.57
Past elevation of eosinophils (y/n)	15/20	4/8	0.37
CT imaging evaluation			
Central bronchiectasis (y/n)	19/20	6/8	0.19
Number of segments reached	9.9 (4.2)	9.7 (4.9)	0.91
Mucoid impactions	19/20	7/8	0.50
Condensations or atelectasis	14/20	3/8	0.20
Bhalla score	13.7 (2.5)	15.3 (2.9)	0.17

Age, total IgE, specific IgE and eosinophils do not have a normal distribution, the values are expressed as median with the 25th and 75th percentile in the brackets. Other quantitative variables expressed as average with standard deviation in the brackets. Qualitative variables expressed in number of patients.

FEV1: Forced Expiratory Volume in 1 second. FVC: Forced Vital Capacity. RV: Residual Volume. TLC: Total Lung Capacity

Table 3

Comparison of ABPA+/eHAM+ patients at T-2 and ABPA- patients

Patient characteristics	eHAM+ patients n=9	ABPA- patients=75	p-value
Age (y)	11.5 (8.5, 12)	18 (14, 28)	0.001
Delta F 508 Homozygous	5/9	37/75	0.70
Pulmonary function tests			
FEV1 (% of predicted value)	82.5 (74, 98)	85 (72, 98)	0.85
Biological evaluation			
Specific anti-Aspergillus fumigatus IgG			
Positive (>10IU/mL)	2/9	19/75	0.82
Intermediate (>5 and <10IU/mL)	2/9	14/75	0.80
Negative (<5IU/mL)	4/9	35/75	0.87
Total IgE	93 (37, 139)	56 (25, 170)	0.20
Specific anti-Aspergillus fumigatus IgE	1.1 (0.1, 2.9)	0.1 (0, 0.5)	0.02
CT scan evaluation			
Bhalla score	14 (13, 16)	15 (13, 18)	0.49

Age, FEV1, total and specific IgE do not have a normal distribution; values are expressed as median with the 25th and 75th percentile in the brackets. Qualitative variables expressed in number of patients.

FEV1: Forced Expiratory Volume in 1 second.

Table 4

Comparison of ABPA+/eHAM+ patients at T-1 and at T0

Patient characteristics	eHAM+ patients at T-1 n=9	eHAM+ patients at T0 n=9	p-value
Age (y)	12.5 (9.5, 13)	14 (13, 15)	0.007
Pulmonary function tests			
FEV1 (% of predicted value)	78.3 (13.8)	69.7 (18.3)	0.18
Biological evaluation			
Specific anti-Aspergillus fumigatus IgG			
Positive (>10IU/mL)	6/9	9/9	0.15
Intermediate (>5 and <10IU/mL)	3/9	0/9	0.04
Negative (<5IU/mL)	0/9	0/9	1.00
Total IgE	278 (158, 354)	600 (504, 670)	0.01
Specific anti-Aspergillus fumigatus IgE	4.3 (2.5)	9.2 (6.2)	0.04
CT scan evaluation			
Bhalla score	15 (13, 16)	12 (12, 13)	0.02

Age, total IgE and Bhalla score do not have a normal distribution, values are expressed as median with the 25th and 75th percentile in the brackets. Other quantitative variables expressed as average with standard deviation in the brackets. Qualitative variables expressed in number of patients.

FEV1: Forced Expiratory Volume in 1 second.

Table 5

Comparison of ABPA+/eHAM+ patients at T-1 and ABPA+/eHAM- patients at T0

Patient characteristics	HAMp+ patients n=9	HAMp- patients n=19	p-value
Age (y)	12.5 (9.5, 13)	12.5 (9.7, 18)	0.95
Delta F 508 Homozygous	5/9	13/19	0.68
Pulmonary function tests			
FEV1 (% of theoretical value)	78.4 (13.8)	72.7 (18.9)	0.46
Laboratory tests			
Specific anti-Aspergillus fumigatus IgG			
Positive (>10IU/mL)	6/9	16/19	0.35
Intermediate (>5 and <10IU/mL)	3/9	0/19	0.03
Negative (<5IU/mL)	0/9	3/19	0.53
Total IgE	278 (158, 354)	997 (633, 1793)	<0.0001
Specific anti-Aspergillus fumigatus IgE	3.7 (2.7, 8.1)	19 (10.5, 29.1)	0.01
CT scan evaluation			
Bhalla score	14 (1.2)	14 (3.4)	0.54

Age, total and specific IgE do not have a normal distribution, values are expressed as median with the 25th and 75th percentile in the brackets. Other quantitative variables expressed as average with standard deviation in the brackets. Qualitative variables expressed in number of patients.

FEV1: Forced Expiratory Volume in 1 second.

FIGURES

Figure 1

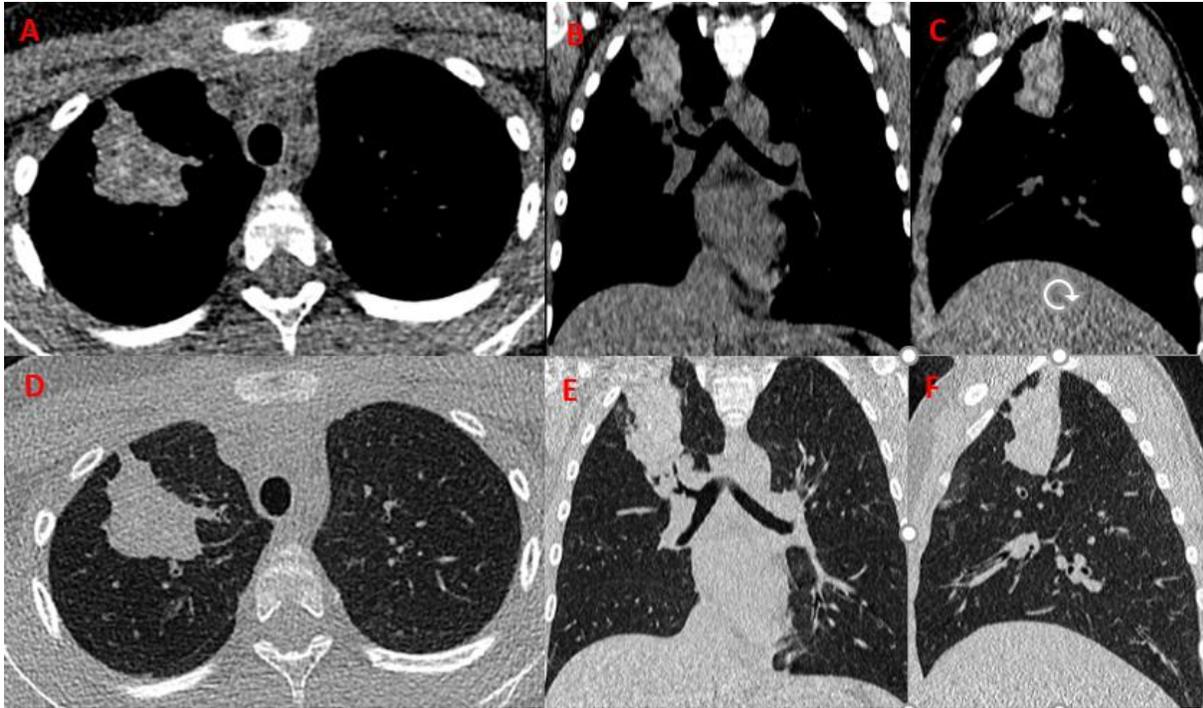


Figure 1: A, B, C, CT imaging with mediastinal window, respectively in axial, coronal, and sagittal planes of a 9-year-old patient with ABPA. Presence of early HAM in parenchymal condensation of the right apex. Total IgE was 182 IU/ml. D, E, F, Corresponding imaging with parenchymal window, HAM are not visible.

Figure 2

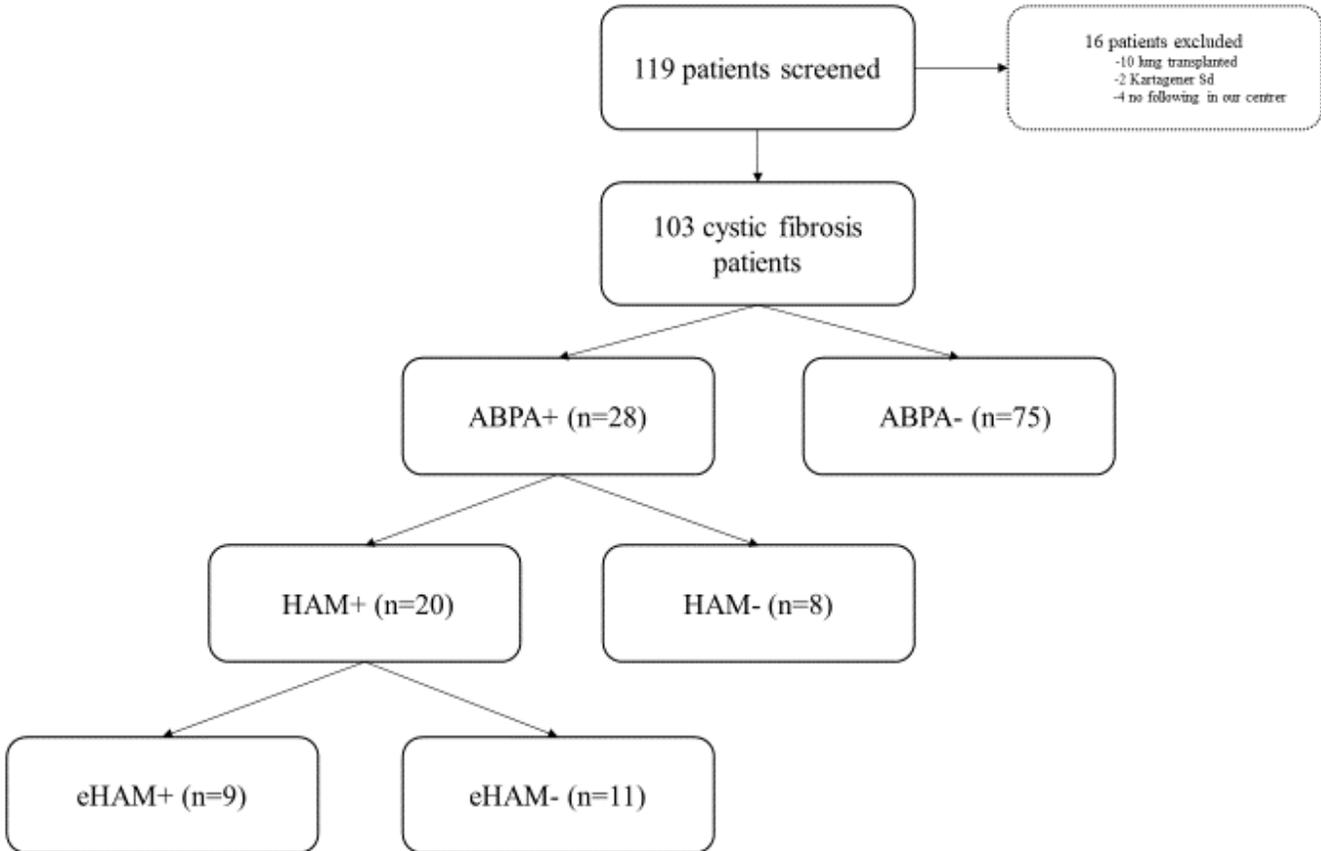


Figure 2: Study flow chart.

Figure 3

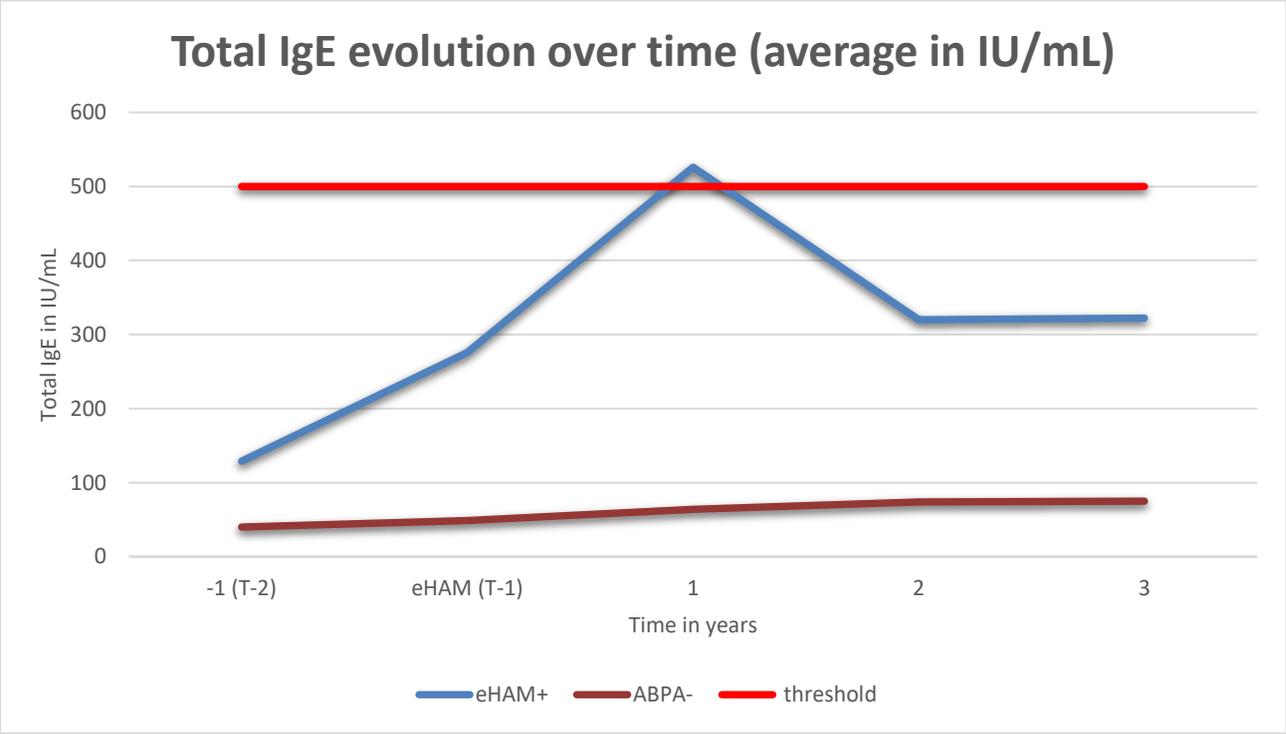


Figure 3: Mean total IgE development over time in the 9 eHAM+ patients compared to the 75 patients without ABPA. We notice a peak in total IgE the year following the discovery of HAM.

Figure 4:

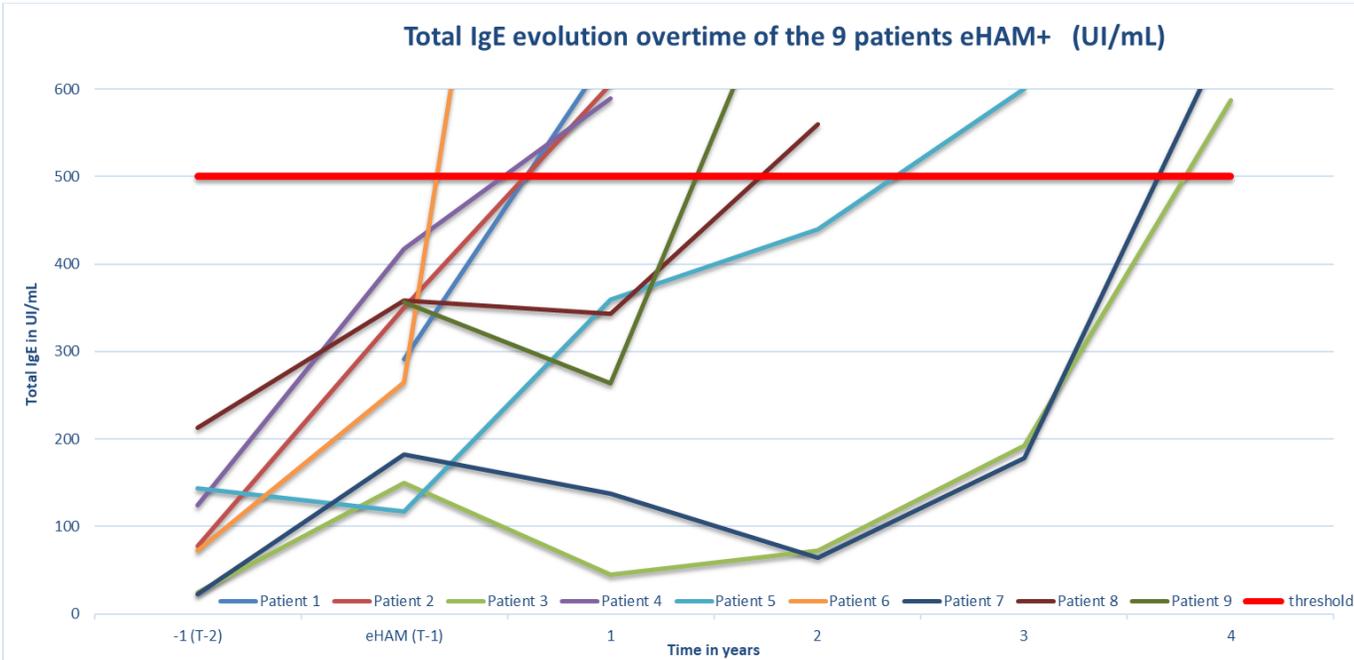


Figure 4: Serum level evolution of total IgE of the 9 HAMP+ patients. **At T-1** when eHAM appears, all patients have total IgE <500IU/ml, **4 years later** they all exceeded 500IU/ml (CFFC Threshold).

Figure 5

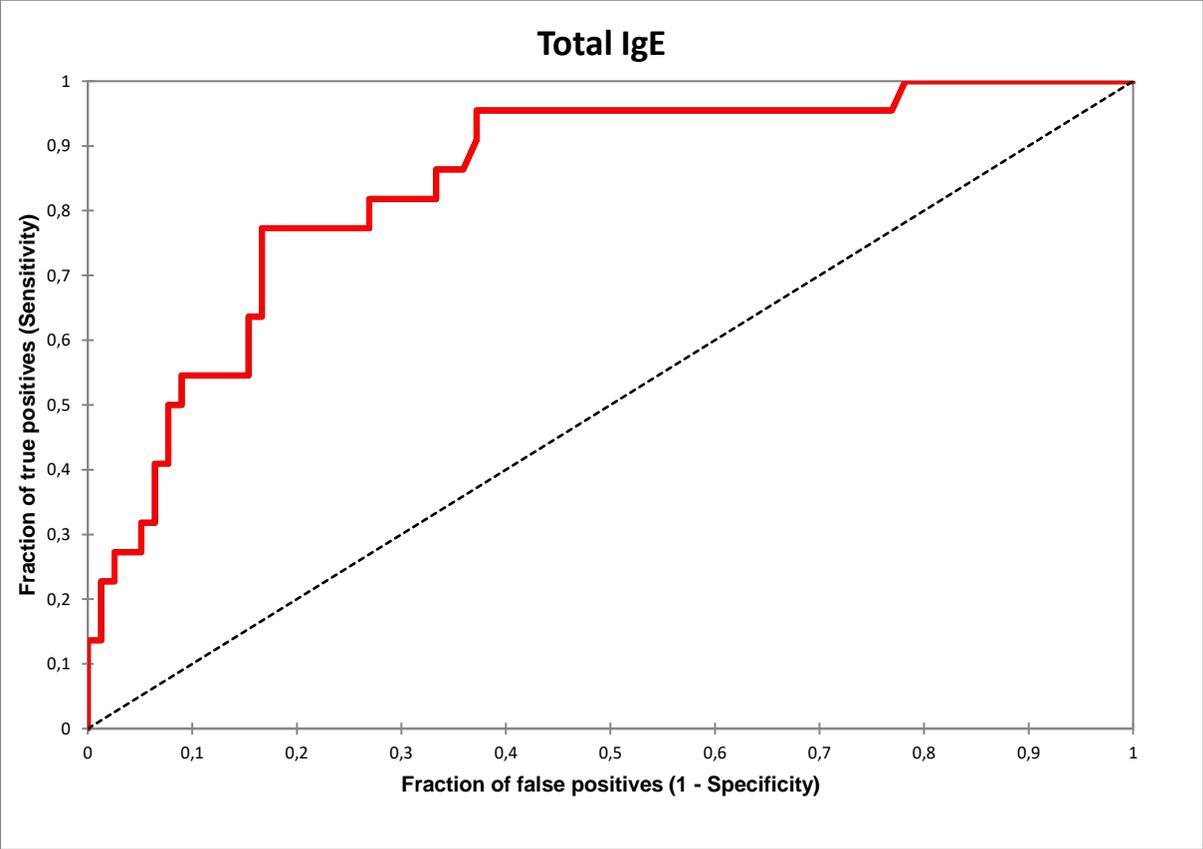


Figure 5: ROC curve for the quantitative evaluation of the IgE threshold from which HAMs are found on the scanner. The threshold for total IgE was **263 IU/ml** with a Se of **77.3%** and a Sp of **83.3%**, a VPP of **56.7%** and a VPN of **92.9%**.

ADDITIONAL DATA:**Supplementary Table 1**

Comparison of ABPA+/eHAM+ patients at T-1 and ABPA+/HAM- patients at T0

Patient characteristics	eHAM+ patients n=9	HAM- patients n=8	p-value
Age (y)	13.0 (4.6)	16.1 (4.4)	0.18
Delta F 508 Homozygous	5/9	5/8	1.00
Pulmonary function tests			
FEV1 (% of predicted value)	78 (14)	68 (17)	0.20
Biological evaluation			
Specific anti-Aspergillus fumigatus IgG			
Positive (>10IU/mL)	6/9	6/8	1.00
Intermediate (>5 and <10IU/mL)	3/6	0/8	0.21
Negative (<5IU/mL)	0/9	2/8	0.21
Total IgE	278 (158, 354)	941 (608, 1189)	<0.0001
Specific anti-Aspergillus fumigatus IgE	3.7 (2.7, 8.1)	13.3 (2.6, 27.9)	0.001
CT scan evaluation			
Bhalla score	14 (1.2)	14 (1.9)	0.90

Total and specific IgE do not have a normal distribution, values are expressed as median with the 25th and 75th percentile in the brackets. Other quantitative variables expressed as average with standard deviation in the brackets. Qualitative variables expressed in number of patients.

FEV1: Forced Expiratory Volume in 1 second.

Supplementary Table 2

Comparison of ABPA+/eHAM+ patients at T-1 and ABPA+/HAM+ at T0

Patient characteristics	HAMP+ patients n=9	HAM+ patients n=11	p-value
Age (y)	12.5 (9.5, 13)	12 (9, 14)	0.83
Delta F 508 Homozygous	5/9	8/11	0.64
Pulmonary function tests			
FEV1 (% of predicted value)	78.4 (13.8)	76.9 (19.7)	0.85
Biological evaluation			
Specific anti-Aspergillus fumigatus IgG			
Positive (>10IU/mL)	6/9	10/11	0.28
Intermediate (>5 and <10IU/mL)	3/9	0/11	0.07
Negative (<5IU/mL)	0/9	1/11	1.00
Total IgE	278 (158, 354)	1038 (633, 2731)	<0.0001
Specific anti-Aspergillus fumigatus IgE	3.7 (2.7, 8.1)	19 (10.5, 25.4)	0.007
CT scan evaluation			
Bhalla score	15 (13, 16)	14 (12, 16)	0.32

Age, total and specific IgE and Bhalla score do not have a normal distribution; values are expressed as median with the 25th and 75th percentile in the brackets. Other quantitative variables expressed as average with standard deviation in the brackets. Qualitative variables expressed in number of patients.

FEV1: Forced Expiratory Volume in 1 second.

Supplementary Table 3

Patient population with cystic fibrosis

Patient characteristics	ABPA+ patients n=28	ABPA- patients n=75	p-value
Age (y)	14 (13, 18)	18 (14, 28)	0.006
Delta F 508 Homozygous	17/26	37/75	0.27
Biological evaluation			
Specific anti-Aspergillus fumigatus IgG			
Positive (>10IU/mL)	15/26	19/75	0.01
Intermediate (>5 and <10IU/mL)	6/28	14/75	1.00
Negative (<5IU/mL)	6/28	35/75	0.007
Total IgE	372 (210, 634)	56 (25, 170)	<0.0001
Specific anti-Aspergillus fumigatus IgE	6.8 (3.6, 14.4)	0.1 (0, 0.5)	<0.0001
CT scan evaluation			
Bhalla	15 (13, 16)	15 (13, 18)	0.90
HAM	20/28	0/75	<0.0001

Age, total and specific IgE and Bhalla score do not have a normal distribution, values are expressed as median with the 25th and 75th percentile in the brackets. The qualitative variables are expressed in number of patients.

1. Hinson KFW, Moon AJ, Plummer NS. Broncho-pulmonary Aspergillosis *. Thorax. déc 1952;7(4):317-33.
2. Pepys J. Allergic Hypersensitivity to Fungi. Postgrad Med J. août 1959;35(406):436-69.
3. de Almeida MB, Bussamra MHF, Rodrigues JC. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in paediatric cystic fibrosis patients. Paediatric Respiratory Reviews. mars 2006;7(1):67-72.
4. Mastella G, Rainisio M, Harms HK, Hodson ME, Koch C, Navarro J, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis. A European epidemiological study. Eur Respir J. sept 2000;16(3):464.
5. Kurup VP, Mauze S, Choi H, Seymour BW. A murine model of allergic bronchopulmonary aspergillosis with elevated eosinophils and IgE. :7.
6. Delhaes L, Freaux E, Pinel C. Serum markers for allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis: State of the art and further challenges. Med Mycol. nov 2010;48(O1):S77-87.
7. Thia LP, Balfour Lynn IM. Diagnosing allergic bronchopulmonary aspergillosis in children with cystic fibrosis. Paediatric Respiratory Reviews. mars 2009;10(1):37-42.
8. Mintzer RA, Rosenberg M. The Spectrum of Radiologic Findings in Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis. 127:7.
9. Janahi I, Rehman A, Al-Naimi A. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with cystic fibrosis. Ann Thorac Med. 2017;12(2):74.
10. Refait J, Macey J, Bui S, Fayon M, Berger P, Delhaes L, et al. CT evaluation of hyperattenuating mucus to diagnose allergic bronchopulmonary aspergillosis in the special condition of cystic fibrosis. Journal of Cystic Fibrosis. juill 2019;18(4):e31-6.
11. Reiff DB, Wells AU, Carr DH, Cole PJ, Hansell DM. CT findings in bronchiectasis: limited value in distinguishing between idiopathic and specific types. American Journal of Roentgenology. août 1995;165(2):261-7.
12. Stevens DA, Moss RB, Kurup VP, Knutsen AP, Greenberger P, Judson MA, et al. Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis in Cystic Fibrosis—State of the Art: Cystic Fibrosis Foundation Consensus Conference. CLIN INFECT DIS. oct 2003;37(s3):S225-64.
13. Wark AB, Gibson G. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: New concepts of pathogenesis and treatment. :7.
14. Wark PAB, Hensley MJ, Saltos N, Boyle MJ, Toneguzzi RC, Epid GDC, et al. Anti-inflammatory effect of itraconazole in stable allergic bronchopulmonary aspergillosis: A randomized controlled trial. Journal of Allergy and Clinical Immunology. mai 2003;111(5):952-7.
15. Patterson KC, Strek ME. Diagnosis and Treatment of Pulmonary Aspergillosis Syndromes. Chest. nov 2014;146(5):1358-68.
16. Dournes G, Berger P, Refait J, Macey J, Bui S, Delhaes L, et al. Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis in Cystic Fibrosis: MR Imaging of Airway Mucus Contrasts as a Tool for Diagnosis. Radiology. oct 2017;285(1):261-9.

17. Sodhi KS, Gupta P, Shrivastav A, Saxena AK, Mathew JL, Singh M, et al. Evaluation of 3 T lung magnetic resonance imaging in children with allergic bronchopulmonary aspergillosis: Pilot study. *European Journal of Radiology*. févr 2019;111:88-92.
18. Agarwal R, Gupta D, Aggarwal AN, Saxena AK, Chakrabarti A, Jindal SK. Clinical Significance of Hyperattenuating Mucoid Impaction in Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis. *Chest*. oct 2007;132(4):1183-90.
19. Morozov A, Applegate KE, Brown S, Howenstine M. High-attenuation mucus plugs on MDCT in a child with cystic fibrosis: potential cause and differential diagnosis. *Pediatric Radiology*. 8 mai 2007;37(6):592-5.
20. Ocelli A, Soize S, Ranc C, Giovannini-Chami L, Bailly C, Leloutre B, et al. Bronchocele density in cystic fibrosis as an indicator of allergic broncho-pulmonary aspergillosis: A preliminary study. *European Journal of Radiology*. août 2017;93:195-9.
21. Bhalla M, Turcios N, Aponte Vet al (1991) Cystic fibrosis: scoring system with thin-section CT. *Radiology* 179:783–788
22. Phuyal S, Garg MK, Agarwal R, Gupta P, Chakrabarti A, Sandhu MS, et al. High-Attenuation Mucus Impaction in Patients With Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis: Objective Criteria on High-Resolution Computed Tomography and Correlation With Serologic Parameters. *Current Problems in Diagnostic Radiology*. mai 2016;45(3):168-73.
23. Agarwal R, Khan A, Gupta D, Aggarwal AN, Saxena AK, Chakrabarti A. An Alternate Method of Classifying Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis Based on High-Attenuation Mucus. *Kreindler JL, éditeur. PLoS ONE*. 15 déc 2010;5(12):e15346.
24. 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*. août 2013;43(8):850-73.
25. Elborn JS. Cystic fibrosis. *The Lancet*. nov 2016;388(10059):2519-31.
26. Dournes G, Refait J, Laurent F. Does mucus impaction represent an uncommon feature of allergic broncho-pulmonary aspergillosis in children? *European Journal of Radiology*. août 2019;117:219-20.
27. Borowitz D, Robinson KA, Rosenfeld M, Davis SD, Sabadosa KA, Spear SL, et al. Cystic Fibrosis Foundation Evidence-Based Guidelines for Management of Infants with Cystic Fibrosis. *The Journal of Pediatrics*. déc 2009;155(6):S73-93.
28. de Jong PA, Nakano Y, Lequin MH, Mayo JR, Woods R, Pare PD, et al. Progressive damage on high resolution computed tomography despite stable lung function in cystic fibrosis. *European Respiratory Journal*. 1 janv 2004;23(1):93-7.
29. Loeve M, Lequin MH, de Bruijne M, Hartmann IJC, Gerbrands K, van Straten M, et al. Cystic Fibrosis: Are Volumetric Ultra-Low-Dose Expiratory CT Scans Sufficient for Monitoring Related Lung Disease? *Radiology*. oct 2009;253(1):223-9.

4. Discussion supplémentaire :

4.1 Apport de l'étude

4.1.1 Connaissances sur l'HAM dans la mucoviscidose

Le signe de l'HAM est connu depuis sa première description par Goyal en **1992**. (67) Chez les adultes asthmatiques ce signe a été l'objet de plusieurs publications notamment en Inde par l'équipe d'Agarwal (18,25,68,74). En revanche on sait peu de chose sur ce signe en ce qui concerne la population pédiatrique atteinte de mucoviscidose. Cette population est pourtant très différente de la population asthmatique. En effet c'est seulement en **2007** qu'est publié par Morozov et al le premier Case Report concernant un signe d'HAM chez un enfant atteint de mucoviscidose (89). Cette publication décrivait le cas d'une petite fille de 8 ans qui présentait une toux depuis 1 mois et demi sans amélioration malgré de multiples lignes d'antibiothérapie. Il est intéressant de noter que déjà, dans ce premier cas décrit, le signe de l'HAM était apparu alors que les critères d'ABPA n'étaient pas présents. Les IgE totales étaient de 177 UI/ml 6 semaines après le scanner et de 224 UI/ml 3 mois après. Le diagnostic d'ABPA a été confirmé par la bronchoscopie qui a confirmé la présence de bouchons de mucus puis leur mise en culture révélant la croissance d'*A. fumigatus*. Le diagnostic était ensuite renforcé par la disparition des signes cliniques et des lésions scanographiques après traitement oral par corticoïdes et Itraconazol. Dans ce premier cas déjà c'est le scanner et la découverte de HAM qui a permis un diagnostic d'ABPA puis la mise en place d'un traitement adapté. Le TDM a été réalisé car la patiente présentait à la radiographie une atélectasie complète du lobe supérieur gauche persistante après plusieurs lignes d'antibiothérapie. Cependant d'après notre expérience, le signe de l'HAM le plus souvent n'est pas associé à une atélectasie (voir figure 7 et 8). On sait également que le signe de l'HAM n'est pas visible en radiographie (10). Ce cas corrobore notre étude mettant en avant la place indispensable du scanner dans le diagnostic précoce d'ABPA lorsqu'il existe une suspicion clinique et/ou biologique d'ABPA mais que les critères ne sont pas réunis.

En **2016** a été publiée la 1^{ère} étude préliminaire comparative évaluant la densité des bronchocèles entre un groupe de 5 sujets ABPA+ versus 8 sujets ABPA- (62). Les bronchocèles du groupe ABPA+ avaient une densité spontanée significativement plus denses que celles du groupe ABPA- [98 HU (26–135) vs 28 HU (10–36) ; p = 0,02]. Tous les patients avec bronchocèles >36 HU étaient ABPA+.

En **2019** l'étude de *Refait et al* met en évidence les très bonnes performances diagnostiques du signe de l'HAM et sa nette supériorité aux autres signes scanographiques. La spécificité est de 100% et la sensibilité de 69%. A partir d'une courbe ROC est calculé la valeur seuil optimale de 78 UH avec un rapport (Se/Sp = 71%/98%)(10).

Il est à noter qu'en **2003** lors de la publication des critères diagnostiques de la CFFC, qui font toujours référence aujourd'hui, aucun cas d'HAM n'avaient été reporté chez les sujets atteints de mucoviscidose. Cet élément explique que le signe de l'HAM n'apparaisse pas dans ces critères.



Figure 9 : Exemple de bronchocèles denses de petite taille (flèche blanches), même si certaines bronchocèles volumineuses peuvent être vues en radiographie, le signe de l'HAM n'est lui jamais visible (cas tiré de notre étude).

4.1.2 Evolution de l'épidémiologie de l'ABPA/AS dans la mucoviscidose

Dans la méta-analyse de 2015 de Maturu et Agarwal :

-Sur 41 études, la prévalence de la SA allait de 20 à 65% avec une prévalence groupée de **39.1%** (95% IC: 33.3–45.1).

-Sur 64 études, la prévalence de l'ABPA variait de 3 à 25% avec une prévalence groupée de **8,9%** (95% IC: 7.4–10.7).

Cette grande variabilité est principalement due à l'hétérogénéité des critères diagnostiques utilisés. On peut penser que ces chiffres sont plutôt **sous-estimés** et seront amenés à évoluer pour plusieurs raisons. La pathologie est de mieux en mieux connue et caractérisée. Elle est mieux dépistée chez les sujets atteints de mucoviscidose, ils sont suivis dans des centres experts où l'ABPA est systématiquement recherchée. Les critères de la CFFC sont spécifiques au patient atteint de mucoviscidose et seront amenés à évoluer à la vue des nouvelles découvertes génétiques, biologiques et d'imagerie.

De plus notre étude a montré que la frontière entre SA et ABPA est mince puisqu'en utilisant les critères actuels de la CFFC, on découvre des patients ayant seulement des critères de SA mais porteurs de HAM. Il est d'ailleurs montré dans de nombreuses études que les sujets avec SA auraient une moins bonne fonction pulmonaire et un risque de dégradation de cette fonction plus importante que les sujets sans SA (90–92). La limite entre SA et ABPA reste donc encore floue avec des critères qui auront à s'affiner dans les prochaines années et dans lesquels l'imagerie devrait avoir toute sa place.

4.1.3 Evolution de la prévalence du signe HAM

L'HAM a été décrit initialement comme un signe très rare d'ABPA chez les sujets atteints de mucoviscidose (89). La prévalence de ce signe a cependant été probablement **sous-estimée** pour plusieurs raisons. D'abord il est de découverte récente, puisque décrit chez un patient atteint de mucoviscidose pour la première fois par Morozov en 2007 (89). Ensuite car il était assez rare chez les asthmatiques puisque retrouvé dans seulement 18.7% des ABPA (18). Les patients atteints de mucoviscidose sont essentiellement des jeunes chez qui on essaie de limiter l'exposition aux rayons X. Le suivi scanographique de ces patients est donc limité au maximum avec en général un scanner tous les 2 ou 3 ans, dans le but d'évaluer l'évolution de la charge lésionnelle par le score de Bhalla. La découverte d'HAM lors de ces scanners de réévaluation était donc assez souvent fortuite. De plus on rappelle que les HAM ne sont pas visibles en radiographie. Dans notre centre nous avons réalisé régulièrement des TDM mais aussi des IRM avec parmi les objectifs la recherche de

HAM/IMIS et on s'aperçoit que ce signe n'est pas si rare comme le montre la sensibilité du TDM de 82% (10) et de l'IRM de 94% (16). Ce signe serait donc en fait beaucoup plus fréquent dans la population atteinte de mucoviscidose que dans celle des asthmatiques, encore faut-il le connaître et le rechercher au bon moment (93).

4.1.4 Pratique en routine

L'évolution importante de l'apport de l'IRM dans la pathologie pulmonaire ainsi que le développement de scanners ultra low dose (ULD) est un facteur qui pourrait modifier la place future de ces techniques d'imagerie dans le suivi de la mucoviscidose et dans la recherche d'ABPA. Il persiste cependant à ce jour quelques limites à prendre en compte. L'apport du scanner ULD n'a, à notre connaissance, jamais été évalué dans la recherche d'ABPA et notamment dans la recherche d'HAM. Concernant l'IRM on retiendra toujours le problème de disponibilité de cette technique. Pour la recherche d'HAM, d'après les résultats de notre étude, il nous paraît intéressant d'indiquer le scanner ou l'IRM lors de la suspicion clinique et biologique d'ABPA, chez les sujets ne remplissant pas les critères CFFC. En pratique cette situation correspondait dans notre étude aux patients avec tous les critères hormis celui des IgE totales qui étaient inférieures à 500UI/ml.

4.1.5 Faut-il traiter toute découverte de HAM ?

Les bronchocèles denses peuvent être précoces dans le développement de l'ABPA. Certaines études menées chez les asthmatiques ont déjà mis en évidence que les sujets ABPA avec des HAM avaient plus de risque de voir diminuer leurs capacités pulmonaires que les sujets ABPA sans HAM et avaient plus de risque de rechute (18,94). Les bronchocèles denses sont réversibles sous traitement adapté par corticoïdes et/ou antifongiques. Cependant les broncheectasies sont considérées comme irréversibles. Leur physiopathologie est décrite comme un cercle vicieux mêlant inflammation chronique, hypersécrétion bronchique, diminution de la clairance mucociliaire et occlusion bronchique (95). Les bronchocèles faisant partie de cette chaîne, elles participent au développement des broncheectasies. Ces éléments sont en faveur de la nécessité d'un

traitement précoce de ces lésions afin de limiter leur évolution vers les bronchectasies et autres lésions de fibrose irréversible menant à une diminution des capacités pulmonaires.

4.2 Limites

4.2.1 Faible population

4.2.1.1 Signe rare ou pas assez recherché

Les deux principales limites de notre étude sont le caractère rétrospectif et le faible nombre de patients chez qui l'HAM précoce a été retrouvée. Il existe probablement une sous-estimation du nombre d'HAM précoce. En effet les scanners réalisés dans notre étude étaient le plus souvent réalisés dans un objectif de bilan lésionnel pulmonaire périodique en lien avec la mucoviscidose. Leur réalisation était donc indépendante du profil sérologique du patient. Or tous les patients avec des HAM précoces présentaient les critères diagnostiques de la CFFC hormis les IgE totales qui étaient basses. Cet état représente un moment bien précis de l'évolution du profil sérologique du patient au cours du développement de la maladie. Dans bon nombre de cas il n'y avait pas eu de scanner réalisé au moment où ce profil sérologique était observé. Ainsi les patients pouvaient avoir leur scanner l'année suivante avec cette fois des IgE totales ayant passé le seuil des 500 UI/ml, on observait alors l'HAM mais celle-ci n'était pas définie comme précoce même si elle était peut-être déjà présente l'année précédente. On peut penser que si on réalise le scanner avec pour objectif la recherche d'HAM chez des sujets sélectionnés, c'est-à-dire ceux chez qui les IgE spécifiques et les IgG spécifiques sont positives mais les IgE totales faibles, on obtiendra une sensibilité supérieure à celle retrouvée dans notre étude. C'est un premier pas qui a mis en lumière la précocité de l'HAM ce qui n'avait jamais été montré jusqu'à maintenant. Des études supplémentaires et notamment prospectives devront être mises en œuvre pour confirmer ces hypothèses.

4.2.1.2 Technique irradiante chez population pédiatrique

Notre étude étant rétrospective, les scanners qui ont été relu avaient été réalisés dans le cadre d'un bilan périodique en général réalisé tous les 2 ou 3 ans. Des acquisitions à dose standard avaient donc été réalisées. Ceci est une limite à la réalisation plus répétée des examens pour traquer l'HAM

précoce. Cependant les nouvelles techniques de scanner ULD et le développement de l'IRM pulmonaire devraient pallier ce problème d'exposition aux rayonnements ionisants.

4.3 Perspectives

4.3.1 TDM ultra low dose

Plusieurs études semblent suggérer qu'il existerait une faible augmentation du risque de cancer chez les enfants exposés aux rayonnements ionisants par TDM même à faible dose (96,97). L'augmentation du risque est cependant corrélée à la dose reçue. C'est pourquoi les principes de justification de l'acte et de réduction de dose (ALARA : As Low As Reasonably Achievable) sont fondamentaux chez l'enfant. Dans ce contexte le TDM ultra low dose permettrait de diminuer l'irradiation jusqu'à **75%** par rapport à une acquisition standard. De plus il a été montré qu'il était suffisant pour l'évaluation des lésions pulmonaires dans la mucoviscidose. Cependant dans les études réalisées, les lésions qui ont été décrites en TDM ULD sont les broncheectasies, l'épaississement des parois bronchiques, les impactions bronchiques et les opacités via la réalisation du score de Brody (98). Aucune étude n'a à notre connaissance étudié les performances du scanner ULD dans la détection des bronchocèles denses.

4.3.2 IRM pulmonaire

Depuis quelques années, l'IRM fait l'objet de recherches cliniques pour valider de nouvelles applications. Ce regain d'intérêt vient de la volonté de diminuer l'exposition de la population pédiatrique aux rayonnements ionisants, en particulier ceux qui devront être surveillés régulièrement et dont l'espérance de vie progresse rapidement comme dans la mucoviscidose. La surveillance par tomodensitométrie chez les patients atteints de mucoviscidose semble, selon certaines publications, pouvoir être effectuée par l'IRM via des séquences à très court temps d'écho comme la séquence PETRA (pointwise encoding time reduction with radial acquisition). Les performances de l'IRM seraient alors proches du scanner dans la caractérisation de la charge lésionnelle pulmonaire. *Dournes et al* ont par exemple comparé le score de Helbich-Bhalla par

scanner à celui calculé par IRM via les séquences T1, T2 et PETRA, sans utiliser de produit de contraste gadoliné. Il était retrouvé avec les séquences PETRA une très bonne concordance (ICC =0.97) non influencée par le degré de charge lésionnelle, alors les séquences T1 et T2 sous-estimaient les lésions par rapport au scanner. La reproductibilité intra et inter-observateur étaient également très bonnes (ICC=0.86-0.98) (70). Il a aussi été développé des algorithmes permettant une quantification automatique du volume des anomalies de signal IRM. Ces volumes seraient corrélés à la charge lésionnelle pulmonaire et à la fonction pulmonaire. *Benlala et al* ont en effet calculé automatiquement, sur 30 sujets atteints de mucoviscidose, différents pourcentages de volumes d'anomalies de signal, augmenté (HSV), diminué (LSV) et total (TSV) et le même procédé en scanner (HAV et LAV). Les corrélations scanner et IRM étaient bonnes avec %MRHSV et %CT-HAV ($\rho=0.70$; $p < 0.001$) et %MR-LSV et %CT-LAV ($\rho=0.60$; $p < 0.001$). Les mesures automatiques IRM étaient corrélées au PFTs et au score de Bhalla ($p<0.05$) tandis que le %MR-TSV était différent entre les sujets avec et sans exacerbation ($p = 0.01$) à T0 et 12 mois plus tard. La variation de %MR-HSV était corrélée à la variation de FEV1% ($\rho = - 0.49$; $p = 0.008$). La reproductibilité était quasi parfaite (ICCs > 0.95)(99). En plus de l'évaluation morphologique très satisfaisante que propose l'IRM permettant ainsi la quantification de la charge lésionnelle et les mesures automatiques d'anomalies de signal, elle a également l'avantage de pouvoir apporter une caractérisation tissulaire. En effet, le contraste n'est pas mono-paramétrique comme à la TDM du fait des différentes pondérations disponibles. Un exemple concret est l'étude des bronchocèles qui en temps normal se présentent en hypersignal T2 et hyposignal T1 témoignant de leur contenu muqueux mais qui dans le cadre de l'ABPA, peuvent se présenter en hyposignal T2 et hypersignal T1 caractéristique (IMIS), en rapport avec leur contenu en calcium, fer et manganèse. L'IRM est donc aussi performante dans la recherche des bronchocèles denses grâce à l'IMIS, équivalent IRM des HAM et pathognomonique de la maladie (16). L'IRM fonctionnelle a été également étudiée dans la mucoviscidose. Elle permet par l'intermédiaire d'un produit de contraste, d'étudier la perfusion pulmonaire. Les défauts de perfusion seraient corrélés à l'atteinte structurale (100). Leur réversibilité après traitement antibiotique, qui serait liée à la levée de la vasoconstriction réflexe secondaire au trouble ventilatoire, pourrait être également un paramètre de suivi de la réponse thérapeutique (101). C'est une modalité d'imagerie non irradiante, dont les performances s'améliorent constamment et qui, même si elle reste du domaine de la recherche pour le moment, pourrait devenir dans les prochaines années un examen de routine dans la surveillance des patients atteints de mucoviscidose.

4.3.3 Les nouveaux marqueurs biologiques pour différencier AS et ABPA

Plusieurs marqueurs biologiques ont été publiés pour tenter d'améliorer la sensibilité et la spécificité du diagnostic de SA versus ABPA. La plupart ne sont pas utilisés en routine et restent pour le moment du domaine de la recherche car les études restent assez contradictoires. Parmi ces marqueurs on citera les rAsp f, TARC, MDC et tests d'activation des basophiles (6). Bien qu'il n'existe pas encore de consensus quant à la place de ces tests dans le diagnostic de SA ou d'ABPA, ce sont des éléments qui seront peut-être un jour intégrés dans les futurs critères diagnostiques.

4.3.4 Recherche d'HAM/IMIS chez une population ciblée

Dans le premier article décrivant une HAM chez un sujet touché par la mucoviscidose en 2006 *Morozov et al* (89) proposait la réalisation d'un scanner chez les enfants suspects d'ABPA qui ne remplissaient pas les critères que si le critère mineur radiographique était présent. Ce critère implique la présence de bronchocèles, infiltrats ou bronchectasies qui sont visibles en radiographie et qui ne régressent pas après kinésithérapie et antibiothérapie. Ce sont donc déjà des stades avancés. De plus des bronchocèles isolées de petite taille peuvent ne pas être vues en radiographie standard (figure 9). Dans notre étude à chaque fois que la bronchocèle dense précoce a été détectée c'était chez des sujets ayant tous les critères sérologiques hormis les IgE totales. Ainsi nous pensons qu'il serait utile de réaliser également le scanner chez le sujet suspect avec IgE spécifiques et IgG positifs et de ne pas le réserver aux seuls sujets avec critère mineur radiographique. En effet, d'après notre étude, chez ces patients sélectionnés lorsque le seuil d'IgE totales de **263 UI/ml** est franchi la sensibilité d'HAM au scanner est de **77%** permettant un diagnostic précoce d'ABPA.

5. Conclusion

L'ABPA reste encore aujourd'hui un diagnostic difficile chez les sujets atteints de mucoviscidose. Néanmoins sa physiopathologie et les signes permettant de la reconnaître sont de mieux en mieux compris. Les nouveaux biomarqueurs tels que les Antigènes recombinants rAsp, les marqueurs MDC et TARC, le test d'activation des basophiles semblent prometteurs mais doivent encore trouver leur place au sein des sérologies et tests cutanés réalisés en routine. La place de l'imagerie devrait également être mieux définie car c'est la seule modalité disposant d'un signe pathognomonique d'ABPA. De plus l'évolution rapide du scanner sur le point de l'irradiation et de l'IRM sur l'évaluation morphologique du poumon en feront des éléments indispensables dans l'objectif d'un diagnostic toujours plus précis et précoce.

Bibliographie

1. Hinson KFW, Moon AJ, Plummer NS. Broncho-pulmonary Aspergillosis *. Thorax. déc 1952;7(4):317-33.
2. Pepys J. Allergic Hypersensitivity to Fungi. Postgrad Med J. août 1959;35(406):436-69.
3. de Almeida MB, Bussamra MHF, Rodrigues JC. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in paediatric cystic fibrosis patients. Paediatric Respiratory Reviews. mars 2006;7(1):67-72.
4. Mastella G, Rainisio M, Harms HK, Hodson ME, Koch C, Navarro J, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis. A European epidemiological study. Eur Respir J. sept 2000;16(3):464.
5. Kurup VP, Mauze S, Choi H, Seymour BW. A murine model of allergic bronchopulmonary aspergillosis with elevated eosinophils and IgE. :7.
6. Delhaes L, Frealle E, Pinel C. Serum markers for allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis: State of the art and further challenges. Med Mycol. nov 2010;48(O1):S77-87.
7. Thia LP, Balfour Lynn IM. Diagnosing allergic bronchopulmonary aspergillosis in children with cystic fibrosis. Paediatric Respiratory Reviews. mars 2009;10(1):37-42.
8. Mintzer RA, Rosenberg M. The Spectrum of Radiologic Findings in Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis. 127:7.
9. Janahi I, Rehman A, Al-Naimi A. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with cystic fibrosis. Ann Thorac Med. 2017;12(2):74.
10. Refait J, Macey J, Bui S, Fayon M, Berger P, Delhaes L, et al. CT evaluation of hyperattenuating mucus to diagnose allergic bronchopulmonary aspergillosis in the special condition of cystic fibrosis. Journal of Cystic Fibrosis. juill 2019;18(4):e31-6.
11. Reiff DB, Wells AU, Carr DH, Cole PJ, Hansell DM. CT findings in bronchiectasis: limited value in distinguishing between idiopathic and specific types. American Journal of Roentgenology. août 1995;165(2):261-7.
12. Stevens DA, Moss RB, Kurup VP, Knutsen AP, Greenberger P, Judson MA, et al. Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis in Cystic Fibrosis—State of the Art: Cystic Fibrosis Foundation Consensus Conference. CLIN INFECT DIS. oct 2003;37(s3):S225-64.
13. Wark AB, Gibson G. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: New concepts of pathogenesis and treatment. :7.
14. Wark PAB, Hensley MJ, Saltos N, Boyle MJ, Toneguzzi RC, Epid GDC, et al. Anti-inflammatory effect of itraconazole in stable allergic bronchopulmonary aspergillosis: A randomized controlled trial. Journal of Allergy and Clinical Immunology. mai 2003;111(5):952-7.
15. Patterson KC, Strek ME. Diagnosis and Treatment of Pulmonary Aspergillosis Syndromes. Chest. nov 2014;146(5):1358-68.

16. Dournes G, Berger P, Refait J, Macey J, Bui S, Delhaes L, et al. Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis in Cystic Fibrosis: MR Imaging of Airway Mucus Contrasts as a Tool for Diagnosis. *Radiology*. oct 2017;285(1):261-9.
17. Sodhi KS, Gupta P, Shrivastav A, Saxena AK, Mathew JL, Singh M, et al. Evaluation of 3 T lung magnetic resonance imaging in children with allergic bronchopulmonary aspergillosis: Pilot study. *European Journal of Radiology*. févr 2019;111:88-92.
18. Agarwal R, Gupta D, Aggarwal AN, Saxena AK, Chakrabarti A, Jindal SK. Clinical Significance of Hyperattenuating Mucoid Impaction in Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis. *Chest*. oct 2007;132(4):1183-90.
19. Agarwal R, Garg M, Gupta D, Khan A, Aggarwal A. Pictorial essay: Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Indian J Radiol Imaging*. 2011;21(4):242.
20. Elborn JS. Cystic fibrosis. *The Lancet*. nov 2016;388(10059):2519-31.
21. Antunes J, Fernandes A, Miguel Borrego L, Leiria-Pinto P, Cavaco J. Cystic fibrosis, atopy, asthma and ABPA. *Allergologia et Immunopathologia*. sept 2010;38(5):278-84.
22. Balfour-Lynn IM. « CF asthma »: what is it and what do we do about it? *Thorax*. 1 août 2002;57(8):742-8.
23. Liang K-L, Su M-C, Jiang R-S. Comparison of the Skin Test and ImmunoCAP System in the Evaluation of Mold Allergy. *Journal of the Chinese Medical Association*. janv 2006;69(1):3-6.
24. O'Driscoll BR, Powell G, Chew F, Niven RM, Miles JF, Vyas A, et al. Comparison of skin prick tests with specific serum immunoglobulin E in the diagnosis of fungal sensitization in patients with severe asthma. *Clinical & Experimental Allergy*. nov 2009;39(11):1677-83.
25. Maturu VN, Agarwal R. Prevalence of *Aspergillus* sensitization and allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis: systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Allergy*. déc 2015;45(12):1765-78.
26. Desoubreaux MD. Apport de la protéomique dans l'amélioration de l'exploration de l'aspergillose pulmonaire invasive à partir d'un modèle murin. [Thèse de Doctorat d'Université, Sciences de la Vie et Santé]. Tours: Université François Rabelais; 2013.
27. Kanj A, Abdallah N, Soubani AO. The spectrum of pulmonary aspergillosis. *Respiratory Medicine*. août 2018;141:121-31.
28. Fillaux J, Brémont F, Murriss M, Cassaing S, Tétu L, Segonds C, et al. Aspergillus Sensitization or Carriage in Cystic Fibrosis Patients: The Pediatric Infectious Disease Journal. juill 2014;33(7):680-6.
29. Hohl TM, Feldmesser M. *Aspergillus fumigatus* : Principles of Pathogenesis and Host Defense. *Eukaryotic Cell*. nov 2007;6(11):1953-63.
30. Muro M, Mondejar-López P, Moya-Quiles MR, Salgado G, Pastor-Vivero MD, Lopez-Hernandez R, et al. HLA-DRB1 and HLA-DQB1 genes on susceptibility to and protection from allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with cystic fibrosis: HLA and ABPA in cystic fibrosis. *Microbiol Immunol*. mars 2013;57(3):193-7.
31. Kauffman HF. Immunopathogenesis of allergic bronchopulmonary aspergillosis and airway remodeling. *Front Biosci*. 2003;8(5):e190-196.

32. Ladarola P, Lungarella G, Martorana PA, Viglio S, Guglielminetti M, Korzus E, et al. Lung Injury and Degradation of Extracellular Matrix Components by *Aspergillus Fumigatus* Serine Proteinase. *Experimental Lung Research*. janv 1998;24(3):233-51.
33. Hogaboam CM, Blease K, Mehrad B, Steinhauer ML, Standiford TJ, Kunkel SL, et al. Chronic Airway Hyperreactivity, Goblet Cell Hyperplasia, and Peribronchial Fibrosis during Allergic Airway Disease Induced by *Aspergillus fumigatus*. *The American Journal of Pathology*. févr 2000;156(2):723-32.
34. Chauhan B, Santiago L, Hutcheson PS, Schwartz HJ, Spitznagel E, Castro M, et al. Evidence for the involvement of two different MHC class II regions in susceptibility or protection in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. oct 2000;106(4):723-9.
35. Reece E, McClean S, Grealley P, Renwick J. The prevalence of *Aspergillus fumigatus* in early cystic fibrosis disease is underestimated by culture-based diagnostic methods. *Journal of Microbiological Methods*. sept 2019;164:105683.
36. Bakare N, Rickerts V, Bargon J, Just-Nubling G. Prevalence of *Aspergillus fumigatus* and other fungal species in the sputum of adult patients with cystic fibrosis. Häufigkeit von *Aspergillus fumigatus* und anderen Pilzen im Sputum von erwachsenen Mukoviszidose-Patienten. *Mycoses*. févr 2003;46(1-2):19-23.
37. Latge J-P. *Aspergillus fumigatus* and Aspergillosis. *clin microbiol rev*. 1999;12:41.
38. Bourrain J-L. Méthodologie des tests à lecture immédiate. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. août 2009;136(8-9):661-7.
39. Valletta EA, Braggion C, Mastella G. Sensitization to *Aspergillus* and Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis in a Cystic Fibrosis Population. *Pediatric Asthma, Allergy & Immunology*. janv 1993;7(1):43-9.
40. Sanfo N, Ciree A, Giraut C, Diot P, Watier H, Marchand-Adam S, et al. Antigènes recombinants d'*Aspergillus fumigatus* : existe-t-il des corrélations cliniques, biologiques et radiologiques chez les patients présentant une hypersensibilité aspergillaire ? *Revue des Maladies Respiratoires*. janv 2019;36:A42.
41. Daurat V. Actualisation des actes de biologie médicale relatifs au diagnostic des infections à *Aspergillus*. Haute Autorité de Santé. 2017;123.
42. Vanderzee J, Degroot H, Vanswieten P, Jansen H, Aalberse R. Discrepancies between the skin test and IgE antibody assays: Study of histamine release, complement activation in vitro, and occurrence of allergen-specific IgG. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. août 1988;82(2):270-81.
43. Calabria CW, Dietrich J, Hagan L. Comparison of serum-specific IgE (ImmunoCAP) and skin-prick test results for 53 inhalant allergens in patients with chronic rhinitis. *allergy asthma proc*. 1 juill 2009;30(4):386-96.
44. de Vos G. Skin Testing Versus Serum-Specific IgE Testing: Which Is Better for Diagnosing Aeroallergen Sensitization and Predicting Clinical Allergy? *Curr Allergy Asthma Rep*. mai 2014;14(5):430.
45. Knutsen AP, Noyes B, Warriar MR, Consolino J. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in a patient with cystic fibrosis: diagnostic criteria when the IgE level is less than 500 IU/mL. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. nov 2005;95(5):488-93.

46. Becker JW, Burke W, McDonald G, Greenberger PA, Henderson WR, Aitken ML. Prevalence of Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis and Atopy in Adult Patients With Cystic Fibrosis. *Chest*. juin 1996;109(6):1536-40.
47. Schwartz R, Hollick G. Allergic bronchopulmonary aspergillosis with low serum immunoglobulin E. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. oct 1981;68(4):290-4.
48. Hartl D, Latzin P, Zissel G, Krane M, Krauss-Etschmann S, Griese M. Chemokines Indicate Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis in Patients with Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 juin 2006;173(12):1370-6.
49. Latzin P, Hartl D, Regamey N, Frey U, Schoeni MH, Casaulta C. Comparison of serum markers for allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis. *European Respiratory Journal*. 1 janv 2008;31(1):36-42.
50. Gernez Y, Dunn CE, Everson C, Mitsunaga E, Gudiputi L, Krasinska K, et al. Blood basophils from cystic fibrosis patients with allergic bronchopulmonary aspergillosis are primed and hyper-responsive to stimulation by aspergillus allergens. *Journal of Cystic Fibrosis*. déc 2012;11(6):502-10.
51. Gernez Y, Waters J, Mirković B, Lavelle GM, Dunn CE, Davies ZA, et al. Blood basophil activation is a reliable biomarker of allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis. *Eur Respir J*. janv 2016;47(1):177-85.
52. Brasfield D, Hicks G, Soong S, Peters J, Tiller R. Evaluation of scoring system of the chest radiograph in cystic fibrosis: a collaborative study. *American Journal of Roentgenology*. juin 1980;134(6):1195-8.
53. WeatherlyMR, Palmer CG, Peters ME et al (1993)Wisconsin cystic fibrosis chest radiograph scoring system. *Pediatrics* 91:488–495.
54. Cleveland RH, Stamoulis C, Sawicki G, Kelliher E, Zucker EJ, Wood C, et al. Brasfield and Wisconsin scoring systems have equal value as outcome assessment tools of cystic fibrosis lung disease. *Pediatr Radiol*. mai 2014;44(5):529-34.
55. Zucker EJ, Barnes ZA, Lungren MP, Shpanskaya Y, Seekins JM, Halabi SS, et al. Deep learning to automate Brasfield chest radiographic scoring for cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis*. janv 2020;19(1):131-8.
56. Helbich TH, Heinz-Peer G, Eichler I, Wunderbaldinger P, Götz M, Wojnarowski C, et al. Cystic Fibrosis: CT Assessment of Lung Involvement in Children and Adults. *Radiology*. nov 1999;213(2):537-44.
57. Stern RC. The Diagnosis of Cystic Fibrosis. *The New England Journal of Medicine*. 1997;5.
58. Bhalla M, Turcios N, Aponte V et al (1991) Cystic fibrosis: scoring system with thin-section CT. *Radiology* 179:783–788.
59. Brody AS, Klein JS, Molina PL, Quan J, Bean JA, Wilmott RW. High-resolution computed tomography in young patients with cystic fibrosis: Distribution of abnormalities and correlation with pulmonary function tests. *The Journal of Pediatrics*. juill 2004;145(1):32-8.
60. Borowitz D, Robinson KA, Rosenfeld M, Davis SD, Sadoska KA, Spear SL, et al. Cystic Fibrosis Foundation Evidence-Based Guidelines for Management of Infants with Cystic Fibrosis. *The Journal of Pediatrics*. déc 2009;155(6):S73-93.

61. Agarwal R. High attenuation mucoid impaction in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *WJR*. 2010;2(1):41.
62. Occelli A, Soize S, Ranc C, Giovannini-Chami L, Bailly C, Leloutre B, et al. Bronchocele density in cystic fibrosis as an indicator of allergic broncho-pulmonary aspergillosis: A preliminary study. *European Journal of Radiology*. août 2017;93:195-9.
63. Stammberger H, Jakse R, Beaufort F. Aspergillosis of the Paranasal Sinuses: X-Ray Diagnosis, Histopathology, and Clinical Aspects. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. mai 1984;93(3):251-6.
64. Slavin RG, Bedrossian CW, Hutcheson PS, Pittman S, Salinas-Madrigal L, Tsai CC, et al. A pathologic study of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. avr 1988;81(4):718-25.
65. Chan-Yeung M, Chase WH, Trapp W, Grzybowski S. Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis. *Chest*. janv 1971;59(1):33-9.
66. Phuyal S, Garg MK, Agarwal R, Gupta P, Chakrabarti A, Sandhu MS, et al. High-Attenuation Mucus Impaction in Patients With Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis: Objective Criteria on High-Resolution Computed Tomography and Correlation With Serologic Parameters. *Current Problems in Diagnostic Radiology*. mai 2016;45(3):168-73.
67. Goyal R, White CS, Templeton PA, et al. High attenuation mucous plugs in allergic bronchopulmonary aspergillosis: CT appearance. *J Comput Assist Tomogr* 1992; 16:649–650.
68. Agarwal R, Khan A, Gupta D, Aggarwal AN, Saxena AK, Chakrabarti A. An Alternate Method of Classifying Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis Based on High-Attenuation Mucus. *Kreindler JL, éditeur. PLoS ONE*. 15 déc 2010;5(12):e15346.
69. Franzen D, Boldt A, Sennekamp H. Bildgebende Diagnostik der allergischen bronchopulmonalen Aspergillose: Vergleich von hochauflösender Computertomographie und Kernspintomographie. *Pneumologie*. 17 nov 2003;57(11):648-54.
70. Dournes G, Menut F, Macey J, Fayon M, Chateil J-F, Salel M, et al. Lung morphology assessment of cystic fibrosis using MRI with ultra-short echo time at submillimeter spatial resolution. *Eur Radiol*. nov 2016;26(11):3811-20.
71. Rosenberg M. Clinical and Immunologic Criteria for the Diagnosis of Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis. *Ann Intern Med*. 1 avr 1977;86(4):405.
72. Greenberger PA. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. nov 2002;110(5):685-92.
73. Greenberger PA. When to suspect and work up allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. juill 2013;111(1):1-4.
74. 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*. août 2013;43(8):850-73.
75. Patterson R. Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis: Staging as an Aid to Management. *Ann Intern Med*. 1 mars 1982;96(3):286.

76. Charpin D, Oppliger A, rapporteurs. Moisissures dans le bâti. Rapport d'Expertise Collective ; 2016. ANSES.
77. Sapet A, Normand AC, Oudyi M, Le Bel NS-, Piarroux R, Dubus JC. Is the home environment an important factor in the occurrence of fungal events in cystic fibrosis? *Journal of Cystic Fibrosis*. sept 2015;14(5):E16-8.
78. Pricope D, Deneuille E, Frain S, Chevrier S, Belaz S, Roussey M, et al. Exposition domiciliaire aux moisissures : quel impact sur le statut aspergillaire du patient atteint de mucoviscidose ? *Journal de Mycologie Médicale*. juin 2015;25(2):136-42.
79. Rocchi S, Richaud-Thiriez B, Barrera C, Grenouillet F, Dalphin J-C, Millon L, et al. Evaluation of mold exposure in cystic fibrosis patients' dwellings and allergic bronchopulmonary risk. *Journal of Cystic Fibrosis*. mars 2015;14(2):242-7.
80. Agarwal R, Aggarwal AN, Dhooria S, Singh Sehgal I, Garg M, Saikia B, et al. A randomised trial of glucocorticoids in acute-stage allergic bronchopulmonary aspergillosis complicating asthma. *Eur Respir J*. févr 2016;47(2):490-8.
81. Stevens DA, Schwartz HJ, Lee JY, Moskovitz BL, Jerome DC, Catanzaro A, et al. A Randomized Trial of Itraconazole in Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis. *N Engl J Med*. 16 mars 2000;342(11):756-62.
82. Elphick HE, Southern KW. Antifungal therapies for allergic bronchopulmonary aspergillosis in people with cystic fibrosis. *Cochrane Cystic Fibrosis and Genetic Disorders Group, éditeur. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]*. 8 nov 2016 [cité 20 janv 2020]; Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD002204.pub4>
83. Burgel PR, Paugam A, Hubert D, Martin C. *Aspergillus fumigatus* in the cystic fibrosis lung: pros and cons of azole therapy. *IDR*. sept 2016;Volume 9:229-38.
84. Laoudi Y, Paolini J-B, Grimfed A, Just J. Nebulised corticosteroid and amphotericin B: an alternative treatment for ABPA? *European Respiratory Journal*. 1 avr 2008;31(4):908-9.
85. Godet C, Couturaud F, Ragot S, Laurent F, Brun AL, Bergeron A, et al. Aspergillose bronchopulmonaire allergique : évaluation d'un traitement d'entretien par Ambisome® nébulisé. *Revue des Maladies Respiratoires*. mai 2017;34(5):581-7.
86. Perisson C, Destruys L, Grenet D, Bassinet L, Derelle J, Sermet-Gaudelus I, et al. Omalizumab treatment for allergic bronchopulmonary aspergillosis in young patients with cystic fibrosis. *Respiratory Medicine*. déc 2017;133:12-5.
87. Jat KR, Walia DK, Khairwa A. Anti-IgE therapy for allergic bronchopulmonary aspergillosis in people with cystic fibrosis. *Cochrane Cystic Fibrosis and Genetic Disorders Group, éditeur. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]*. 18 mars 2018 [cité 9 févr 2020]; Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD010288.pub4>
88. Voskamp AL, Gillman A, Symons K, Sandrini A, Rolland JM, O'Hehir RE, et al. Clinical Efficacy and Immunologic Effects of Omalizumab in Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. mars 2015;3(2):192-9.
89. Morozov A, Applegate KE, Brown S, Howenstine M. High-attenuation mucus plugs on MDCT in a child with cystic fibrosis: potential cause and differential diagnosis. *Pediatric Radiology*. 8 mai 2007;37(6):592-5.

90. Kanthan SK, Bush A, Kemp M, Buchdahl R. Factors effecting impact of *Aspergillus fumigatus* sensitization in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* sept 2007;42(9):785-93.
91. 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.* juin 1997;155(6):1902-7.
92. Nicolai T, Arleth S, Spaeth A, Bertele-Harms R-M, Harms HK. Correlation of IgE antibody titer to *Aspergillus fumigatus* with decreased lung function in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 1990;8(1):12-5.
93. Dournes G, Refait J, Laurent F. Does mucus impaction represent an uncommon feature of allergic broncho-pulmonary aspergillosis in children? *European Journal of Radiology.* août 2019;117:219-20.
94. Lu H, Mao B, Wei P, Jiang S, Wang H, Li C, et al. The clinical characteristics and prognosis of ABPA are closely related to the mucus plugs in central bronchiectasis. *Clin Respir J.* 5 déc 2019;crj.13111.
95. Bush A, Floto RA. Pathophysiology, causes and genetics of paediatric and adult bronchiectasis. *Respirology.* nov 2019;24(11):1053-62.
96. Mathews JD, Forsythe AV, Brady Z, Butler MW, Goergen SK, Byrnes GB, et al. Cancer risk in 680 000 people exposed to computed tomography scans in childhood or adolescence: data linkage study of 11 million Australians. *BMJ.* 21 mai 2013;346(may21 1):f2360-f2360.
97. Brenner DJ, Elliston CD, Hall EJ, Berdon WE. Estimated Risks of Radiation-Induced Fatal Cancer from Pediatric CT. *American Journal of Roentgenology.* févr 2001;176(2):289-96.
98. Loeve M, Lequin MH, de Bruijne M, Hartmann IJC, Gerbrands K, van Straten M, et al. Cystic Fibrosis: Are Volumetric Ultra-Low-Dose Expiratory CT Scans Sufficient for Monitoring Related Lung Disease? *Radiology.* oct 2009;253(1):223-9.
99. Benlala I, Point S, Leung C, Berger P, Woods JC, Raheison C, et al. Volumetric quantification of lung MR signal intensities using ultrashort TE as an automated score in cystic fibrosis. *Eur Radiol* [Internet]. 15 mai 2020 [cité 14 juill 2020]; Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/s00330-020-06910-w>
100. Eichinger M, Puderbach M, Fink C, Gahr J, Ley S, Plathow C, et al. Contrast-enhanced 3D MRI of lung perfusion in children with cystic fibrosis—initial results. *Eur Radiol.* oct 2006;16(10):2147-52.
101. Wielpütz MO, Puderbach M, Kopp-Schneider A, Stahl M, Fritzsche E, Sommerburg O, et al. Magnetic Resonance Imaging Detects Changes in Structure and Perfusion, and Response to Therapy in Early Cystic Fibrosis Lung Disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 avr 2014;189(8):956-65.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.

Version validée et mise à jour par le Conseil National de l'Ordre des Médecins (05.01.2012)

Les bronchocèles denses : un signe scanographique précoce d'aspergillose broncho pulmonaire allergique chez les patients atteints de mucoviscidose.

Introduction : L'Aspergillose Broncho Pulmonaire Allergique (ABPA) est une maladie touchant les asthmatiques et les sujets atteints de mucoviscidose. Sans traitement précoce adapté elle entraîne des lésions pulmonaires de fibrose irréversible. Dans la mucoviscidose le diagnostic est difficile et repose sur un faisceau d'arguments. Un signe scanographique est pourtant pathognomonique : la bronchocèle dense (Hyperattenuating Mucus : HAM). Le moment d'apparition de l'HAM au cours de la maladie n'est pas connu, notre hypothèse est que ce signe serait précoce et permettrait un diagnostic et un traitement en début d'évolution de la pathologie.

Matériel et Méthode : Nous avons réalisé une étude rétrospective sur 103 patients atteints de mucoviscidose entre Janvier 2015 et Mai 2020. Les données sérologiques, scanographiques et fonctionnelles ont été recueillies. Les bronchocèles denses ont été recherchées chez tous les patients. Les bronchocèles denses présentes avant l'apparition des critères diagnostiques de la CFFC étaient définies comme précoces (HAMp).

Résultats : 28 patients ont développé une ABPA pendant la période de recueil. 20 patients (71%) ont présenté des HAM au scanner. Parmi eux, 9 sujets avaient des bronchocèles denses précoces, avec une médiane d'IgE totales de 278UI/ml qui s'est élevée à 600UI/ml ($p < 0.01$) au moment où les critères se sont positivés confirmant l'ABPA. Les IgE spécifiques ont également augmenté de 4.3 à 9.2 UI/ml ($p < 0.04$) et le score de Bhalla s'est aggravé passant de 15 à 12 ($p < 0.02$). Aucune bronchocèle dense n'était retrouvée chez des patients non ABPA.

Conclusion : Chez les patients atteints de mucoviscidose les bronchocèles denses sont pathognomoniques d'ABPA et peuvent apparaître précocement. Ce signe devrait donc avoir une place importante dans les critères diagnostiques de la maladie.

High-attenuation mucus plugs : an early CT sign of allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis patients

Background: High attenuation mucus plugs (HAM) on CT have been considered recently as a characteristic sign of Allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA). The onset of HAM development in ABPA remains unknown. The Cystic Fibrosis Foundation Consensus Conference (CFFC) has developed criteria for the diagnosis of ABPA in cystic fibrosis (CF). We hypothesised that HAM might be present before the fulfilment of CFFC diagnostic criteria allowing for an early stage diagnosis and treatment in CF patients.

Materials and Methods: This was a retrospective study including 103 patients with CF between January 2015 and May 2020. Serological, CT and functional data were collected. Presence of HAM was evaluated in all patients. Early HAM (eHAM) was defined as the presence of HAM before the diagnostic criteria of CFFC were fulfilled. Comparison of means was assessed using Student's t-test or Mann-Whitney test and proportions using the Fisher exact test. Diagnostic performance was assessed by calculating sensitivity (Se), specificity (Sp), positive predicted value (PPV) and negative predicted value (NPV).

Results: 28 patients (28/103) were considered as ABPA-positive during the collection period. 20 patients (20/28), have showed HAM at CT scan. Among them, 9 patients had early HAM. No HAM was found in ABPA-negative patients. The median total IgE at the time of eHAM onset was 276 IU/ml, which significantly increases to reach a median of 600 IU/ml ($p < 0.01$) in the follow-up when the CFFC diagnostic criteria were fulfilled. Sensitivity and specificity of the presence of HAM to diagnose ABPA were 71% and 100% respectively, for a PPV and NPV of 100% and 90% respectively.

Conclusion: In patients with cystic fibrosis, HAM are pathognomonic of ABPA and may appear early. This sign should therefore be regarded as an important criterion in the diagnosis of the disease.

DISCIPLINE : Radiodiagnostic et imagerie médicale

MOTS CLES : Bronchocèles denses, ABPA, mucoviscidose.

UNIVERSITE DE BORDEAUX- 146 rue Léo Saignat 33076 BORDEAUX CEDEX