



HAL
open science

Intérêt du dosage des IgE dirigées contre les antigènes recombinants d'*Aspergillus fumigatus* dans le diagnostic de l'aspergillose bronchopulmonaire allergique (ABPA)

Raphaël Lukaszewicz

► To cite this version:

Raphaël Lukaszewicz. Intérêt du dosage des IgE dirigées contre les antigènes recombinants d'*Aspergillus fumigatus* dans le diagnostic de l'aspergillose bronchopulmonaire allergique (ABPA). Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-02376172

HAL Id: dumas-02376172

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02376172>

Submitted on 22 Nov 2019

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.

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE ROUEN

ANNEE 2019

THESE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

Raphaël LUKASZEWICZ
Né le 5 janvier 1990 à Paris

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 16 OCTOBRE 2019

Intérêt du dosage des IgE dirigées contre
les antigènes recombinants *d'Aspergillus fumigatus*
dans le diagnostic de
l'Aspergillose Broncho-Pulmonaire Allergique (ABPA)

Président de Jury : Monsieur le Professeur Luc THIBERVILLE

Directeur de Thèse : Monsieur le Docteur Jérémie MARTINET

Membres du Jury : Monsieur le Professeur Antoine CUVELIER
Monsieur le Professeur Mathieu SALAUN
Monsieur le Docteur Guillaume MAHAY

ANNEE UNIVERSITAIRE 2018 - 2019

U.F.R. SANTÉ DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSESEURS : **Professeur Michel GUERBET**
Professeur Benoit VEBER
Professeur Guillaume SAVOYE

I - MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Gisèle APTER	Havre	Pédopsychiatrie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie plastique
Mr Jean-Marc BASTE	HCN	Chirurgie Thoracique
Mr Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal BENHAMOU	HCN	Médecine interne
Mr Jacques BENICHOU	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mme Sophie CANDON	HCN	Immunologie
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas CORNU	HCN	Urologie
Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie

Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan DARMONI communication	HCN	Informatique médicale et techniques de
Mr Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mr Stéphane DERREY	HCN	Neurochirurgie
Mr Frédéric DI FIORE	HCH-CB	Cancérologie
Mr Fabien DOGUET	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean DOUCET	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard DUBRAY	CB	Radiothérapie
Mr Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
Mr Pierre FREGER	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Dominique GUERROT	HCN	Néphrologie
Mr Olivier GUILLIN	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier HANNEQUIN	HCN	Neurologie
Mr Claude HOUDAYER	HCN	Génétique
Mr Fabrice JARDIN	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato – Vénérologie
Mme Bouchra LAMIA	Havre	Pneumologie
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile

Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry LEQUERRE	HB	Rhumatologie
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HB	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépto-gastro-entérologie
M. Benoit MISSET (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation Médicale Mr Jean-François
MUIR (<i>urnombre</i>)	HB	Pneumologie
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophtalmologie
Mr Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan PREVOST	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe RICHARD (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace ROMAN (<i>disponibilité</i>)	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépto-gastrologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive

Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
Mr Christian THUILLEZ (<i>surnombre</i>)	HB	Pharmacologie
Mr Hervé TILLY	CB	Hématologie et transfusion
M. Gilles TOURNEL	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier TROST	HCN	Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre VANNIER (<i>surnombre</i>)	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN	HB	Service Santé Réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HB	Rhumatologie
Mme Marie-Laure WELTER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Neurophysiologie
Mme Sophie CLAEYSSENS	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
Mr Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie cellulaire
Mr Thomas MOUREZ (<i>détachement</i>)	HCN	Virologie

Mr Gaël NICOLAS	HCN	Génétique
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia ROLLIN	HCN	Médecine du Travail
Mr Mathieu SALAUN	HCN	Pneumologie
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
Mr David WALLON	HCN	Neurologie
Mr Julien WILS	HCN	Pharmacologie

PROFESSEUR AGREGÉ OU CERTIFIÉ

Mr Thierry WABLE	UFR	Communication
Mme Mélanie AUVRAY-HAMEL	UFR	Anglais

II - PHARMACIE

PROFESSEURS

Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Roland CAPRON (PU-PH)	Biophysique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr François ESTOUR	Chimie Organique
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE (Professeur émérite)	Toxicologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Isabelle LEROUX - NICOLLET	Physiologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie VAUGEUIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mr Jérémy BELLIEN (MCU-PH)	Pharmacologie
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Camille CHARBONNIER (LE CLEZIO)	Statistiques
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB santé	Législation pharmaceutique et économie de la
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie

Mr Eric DITTMAR	Biophysique
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mme Dominique DUTERTE- BOUCHER	Pharmacologie
Mr Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie
Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Nejla EL GHARBI-HAMZA	Chimie analytique
Mme Marie-Laure GROULT	Botanique
Mr Hervé HUE	Biophysique et mathématiques
Mme Laetitia LE GOFF	Parasitologie – Immunologie
Mme Hong LU	Biologie
M. Jérémie MARTINET (MCU-PH)	Immunologie
Mme Marine MALLETER	Toxicologie
Mme Sabine MENAGER	Chimie organique
Mme Tiphaine ROGEZ-FLORENT	Chimie analytique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ	Pharmacie officinale
Mr Jean-François HOUIVET	Pharmacie officinale

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde GUERIN	Anglais
----------------------------	---------

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE

Mme Anaïs SOARES	Bactériologie
-------------------------	---------------

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mme Sophie MOHAMED	Chimie Organique
---------------------------	------------------

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
Mr Roland CAPRON	Biophysique
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation et économie de la santé
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie
Mr Loïc FAVENNEC	Parasitologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mr François ESTOUR	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX-NICOLLET	Physiologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Rémi VARIN	Pharmacie clinique
M. Jean-Marie VAUGEUIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR DES UNIVERSITES MEDECIN GENERALISTE

Mr Jean-Loup **HERMIL** (PU-MG) UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCE DES UNIVERSITES MEDECIN GENERALISTE

Mr Matthieu **SCHUERS** (MCU-MG) UFR Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTE

Mme Laëtitia **BOURDON** UFR Médecine Générale

Mr Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine Générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX** UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTES

Mr Pascal **BOULET** UFR Médecine générale

Mr Emmanuel **HAZARD** UFR Médecine Générale

Mme Marianne **LAINÉ** UFR Médecine Générale

Mme Lucile **PELLERIN** UFR Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN** UFR Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Serguei FETISSOV (med)	Physiologie (ADEN)
Mr Paul MULDER (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su RUAN (med)	Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil ADRIOUCH (med) 905)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine CLEREN (med)	Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain FRAINEAU (med)	Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline GAILDRAT (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas GUEROUT (med)	Chirurgie Expérimentale
Mme Rachel LETELLIER (med)	Physiologie
Mme Christine RONDANINO (med)	Physiologie de la reproduction
Mr Antoine OUVRARD-PASCAUD (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric PASQUET	Sciences du langage, orthophonie
Mr Youssan Var TAN	Immunologie
Mme Isabelle TOURNIER (med)	Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre Henri Becquerel

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

SJ - Saint Julien Rouen

Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A Monsieur le Professeur Luc Thiberville,
Vous me faites l'honneur de présider cette thèse.
Merci pour la formation dont j'ai pu bénéficier dans votre service, et pour le soutien que vous m'avez apporté au cours de mon cursus.

A Monsieur le Professeur Antoine Cuvelier,
Vous me faites l'honneur de juger cette thèse.
Merci pour vos remarques et conseils qui m'ont aidé à progresser au cours de mon internat.

A Monsieur le Professeur Mathieu Salaun,
Vous me faites l'honneur de juger cette thèse.
Merci pour le temps que vous avez pris avec moi sur le terrain pour réfléchir aux cas difficiles.

A Monsieur le Docteur Guillaume Mahay,
Vous me faites l'honneur de juger cette thèse.
Merci de m'avoir guidé tout au long mon internat, soutenu depuis le début dans mes projets, formé à l'Asthme, à de nombreux gestes techniques, et de m'avoir ouvert la voie aux champs des allergies respiratoires.

A Monsieur le Docteur Jérémie Martinet,
Vous me faites l'honneur de juger cette thèse.
Merci de m'avoir donné l'opportunité de réaliser ce travail, de m'avoir soutenu et aidé au cours de sa réalisation, et merci pour la formation dont j'ai pu bénéficier en allergologie moléculaire à vos côtés.

A l'ensemble des membres du Jury,
Veuillez accepter l'expression de ma sincère reconnaissance.

Table des matières

I.	L'Aspergilliose Broncho-Pulmonaire Allergique	18
1.	Introduction	18
2.	<i>Aspergillus fumigatus</i>	18
3.	<i>Aspergillus</i> et aspergilloses pulmonaires	20
4.	Epidémiologie de l'ABPA	22
5.	Physiopathologie	23
6.	Evolution des critères diagnostiques d'ABPA	24
a.	Première description de l'ABPA (1952)	24
b.	Critère de Rosenberg et Patterson (1977)	25
c.	Conférence de consensus pour les critères diagnostiques minimum chez les patients atteints de mucoviscidose (2003)	25
d.	Critères diagnostiques du groupe ISHAM (2013)	26
e.	Nouveaux critères diagnostiques (2016)	27
7.	Imagerie thoracique	29
a.	Radiologie standard	29
b.	Tomodensitométrie	29
8.	Sensibilisation à <i>Aspergillus fumigatus</i>	31
a.	Tests cutanés	31
b.	IgE spécifiques	31
9.	Prise en charge thérapeutique	35
a.	Mesures d'éviction	35
b.	Corticothérapie	35
c.	Traitement antifongique	36
d.	Omalizumab	37
e.	Mepolizumab	37
10.	Suivi biologique des patients atteints d'ABPA	39
II.	Contexte et objectif de l'étude	40
1.	Contexte	40
2.	Objectif de l'étude	40
III.	Matériels et méthodes	41
1.	Schéma de l'étude	41
2.	Recueil de données	41
3.	Définition des cas : groupe ABPA	41
4.	Définition des témoins : groupe sensibilisé à <i>Aspergillus fumigatus</i>	42
5.	Critères d'exclusions	42
6.	Données cliniques et spirométriques	42
7.	Données biologiques	43
a.	Dosage des IgE spécifiques <i>Aspergillus fumigatus</i> et des IgE dirigées contre les antigènes recombinants d' <i>Aspergillus fumigatus</i>	43
b.	Dosage des IgE totales	43
c.	Sérologie aspergillaire	43
d.	Dosage des polynucléaires éosinophiles	44
8.	Imagerie thoracique	44
9.	Analyses statistiques	44
IV.	Résultats	46
1.	Population étudiée	46
2.	Caractéristiques des patients	47

3.	Critères diagnostiques d'ABPA.....	49
4.	Etude de la réactivité IgE aux principales protéines recombinantes d'<i>Aspergillus</i>.....	50
5.	Performances diagnostiques pour chaque recombinant.....	52
6.	Analyse des sous-groupes asthme et BPCO.....	53
a.	Description du sous-groupe « asthme ».....	53
b.	Description du sous-groupe « BPCO »	54
c.	Comparaison des profils biologiques chez les patients ABPA	54
V.	Discussion.....	57
1.	Données épidémiologiques	57
2.	Population d'étude.....	57
3.	Intérêt de l'étude des réactivités IgE aux recombinants d'<i>Aspergillus fumigatus</i>	58
4.	Limites de l'étude	58
5.	Conclusions et perspectives	59
VI.	Références bibliographiques	60
VII.	Résumé.....	70

Glossaire

ABPA : Aspergillose Broncho-Pulmonaire Allergique

ADN : acide désoxyribonucléique

Af : *Aspergillus fumigatus*

ARN : acide ribonucléique

AUC : area under ROC curve

BPCO : broncho-pneumopathie chronique obstructive

CD : cluster de différenciation

CFTR : cystic fibrosis transmembrane conductance regulator

CHU : centre hospitalier universitaire

CPT : Capacité Pulmonaire Totale

CVF : Capacité Vitale Forcée

DA : dermatite atopique

DCP : dyskinésie ciliaire primitive

DDB : dilatation des bronches

EIA : enzyme immunoassay (en français : dosage immuno-enzymatique)

ELISA : enzyme-linked immunosorbent assay

FeNO : fractional concentration of exhaled nitric oxide

FPI : fibrose pulmonaire idiopathique

GOLD : Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

HAM : High-attenuation mucus

HAS : Haute Autorité de Santé

H/F : Homme/Femme

HLA : human leukocyte antigen

IgE : immunoglobuline de type E

IgE Af : IgE spécifiques dirigées contre un extrait brut d'*Aspergillus fumigatus*

IgE rAsp : IgE dirigées contre les antigènes recombinants d'*Aspergillus fumigatus*

IgG : immunoglobuline de type G

IA : Invasive aspergillosis (aspergillose invasive)

IC : intervalle de confiance

IL : Interleukine

IMC : indice de masse corporelle

ISHAM : International Society for Human and Animal Mycology

MBPA : Mycose Broncho-Pulmonaire Allergique

NA : non available

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PCR : polymerase chain reaction

PO : per os

PR : polyarthrite rhumatoïde

rAsp : antigène recombinant d'*Aspergillus fumigatus*

RAST : RadioAllergoSorbant Test

RGO : Reflux gastro-œsophagien

ROC : Receiver operating characteristic

SAOS : syndrome d'apnée obstructive du sommeil

Th : lymphocyte T helper

TNF : Tumour Necrosis Factor

VEMS : volume expiratoire maximal en une seconde.

VIH : virus de l'immunodéficience humaine

I. L'Aspergillose Broncho-Pulmonaire Allergique

1. Introduction

L'aspergillose broncho-pulmonaire allergique (ABPA) est une maladie rare qui touche principalement les patients asthmatiques et atteints de mucoviscidose (1,2). Elle résulte de la colonisation des voies aériennes basses par un agent fongique ubiquitaire, *Aspergillus fumigatus* (Af), associée à une forte réponse humorale et cellulaire aux enzymes protéolytiques qu'il sécrète (3–5). Elle se manifeste notamment par des exacerbations d'asthme, des infiltrats radiologiques pulmonaires transitoires et récurrents, une éosinophilie sanguine et pulmonaire, et le développement de bronchectasies (6). L'évolution peut se faire vers l'altération de la fonction respiratoire, la destruction de l'architecture bronchique et l'apparition d'une fibrose pulmonaire irréversible (3,7). Le diagnostic est souvent difficile à poser, de par le caractère labile des manifestations cliniques, biologiques et radiologiques, et les critères diagnostiques sont régulièrement réactualisés (8–11). Le traitement n'est pas dénué d'effets indésirables, et repose essentiellement sur l'utilisation de corticoïdes et d'antifongiques (12).

2. *Aspergillus fumigatus*

Aspergillus est un champignon saprophyte filamenteux de type ascomycètes. On recense plus de 250 espèces différentes. L'espèce majoritaire est *fumigatus*, décrite pour la première fois en 1863 par Fresenius (13). *Aspergillus* (Figure 1) provient étymologiquement du terme *Aspergillum* en latin du fait de sa morphologie évocatrice d'un aspersoir (petit goupillon ou pomme d'arrosoir percée de trou) (14). C'est un organisme ubiquitaire qui peut être trouvé à la fois dans des environnements intérieurs et extérieurs. Il se développe idéalement dans un environnement humide à 37°C et à un pH situé entre 3.7 et 7.6, mais survit dans des conditions plus extrêmes avec des températures pouvant aller de 12 à 65°C (15). Son mode de reproduction est asexué, et passe par la production d'un grand nombre d'exospores par l'intermédiaire de ses filaments (Figure 1) (16). Ces spores sont petites (environ 3 µm) et très résistantes (Figure 2). Du fait de leur petite taille, elles se propagent facilement dans l'air et sont capables de se déposer dans les voies aériennes jusqu'au niveau de l'arbre bronchique. Une épaisse paroi hydrophobe (Figure 2) leur procure des capacités de thermorésistance importantes leur permettant de survivre dans des conditions très hostiles, avec des températures pouvant aller à plus de 70°C (15). Ainsi, en intérieur, *Aspergillus* est fréquemment retrouvée dans la cuisine, dans la terre des plantes en pot, et dans les salles de bains mal ventilées (17). En extérieur, il est ubiquitaire, et préférentiellement présent en zone

chaude et humide. Dans certaines régions où les conditions lui sont favorables, comme dans le Sud-Est de la France, la production de spores peut être continue (per-annuelle) (18).

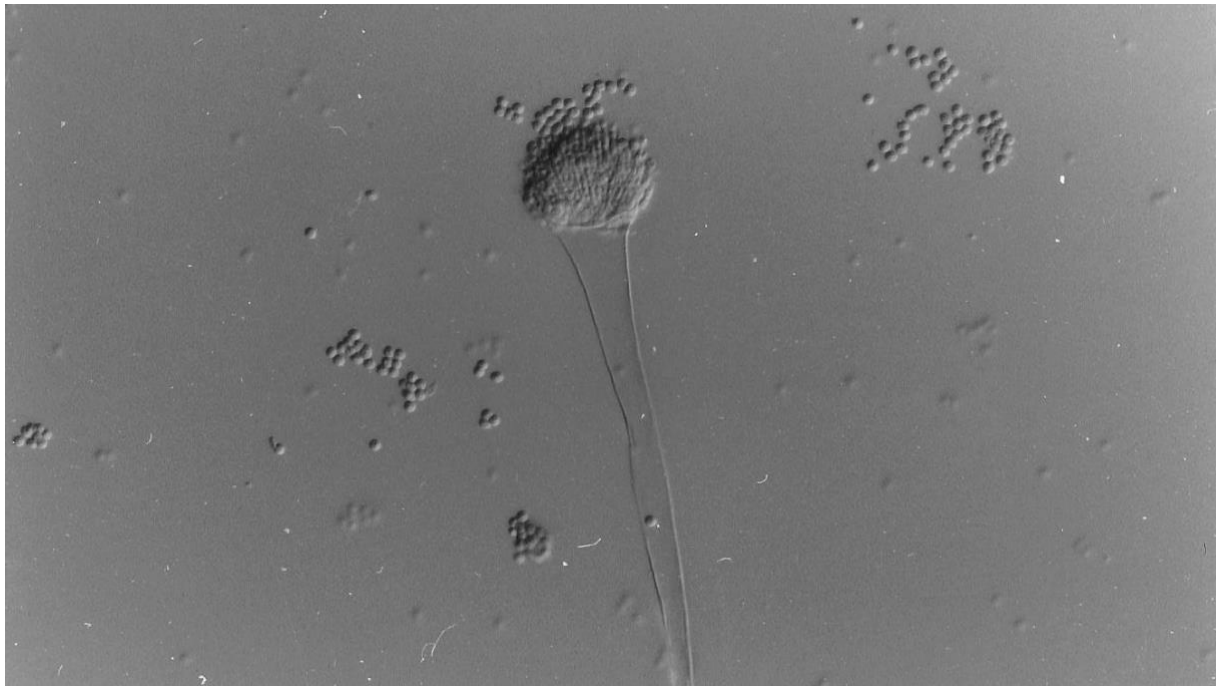


Figure 1 : Production de spores par *Aspergillus fumigatus*, vue microscopique, d'après Latgé (16)

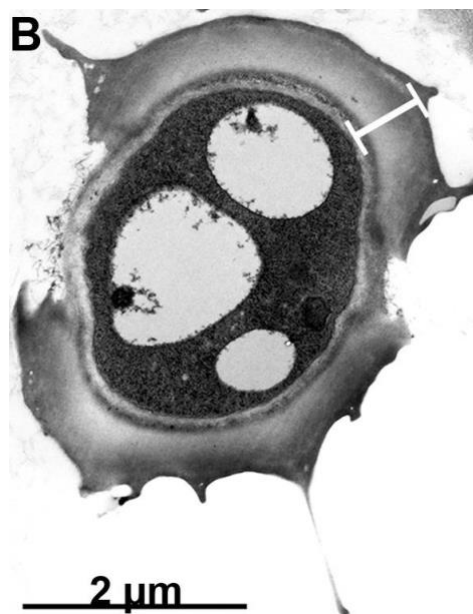


Figure 2 : Image en microscopie électronique en transmission montrant une spore et sa paroi épaisse, d'après Kwon-Chung (15)

3. *Aspergillus* et aspergilloses pulmonaires

Chez les sujets sains, *Aspergillus* est généralement inoffensif. Les spores qui pénètrent dans les voies aériennes respiratoires sont piégées dans le mucus présent au niveau du tractus respiratoire, puis expectorées. Les éléments fongiques restants activent le système immunitaire et sont éliminés (19). En cas de dysfonctionnement du système immunitaire, ou d'une altération de la structure bronchique, *Aspergillus* pourra être responsable d'un spectre de pathologies différentes (Figure 3) (20). Les aspergilloses sont ainsi classées en plusieurs grandes catégories : ABPA, aspergillose invasive, aspergilloses pulmonaire chroniques (21).

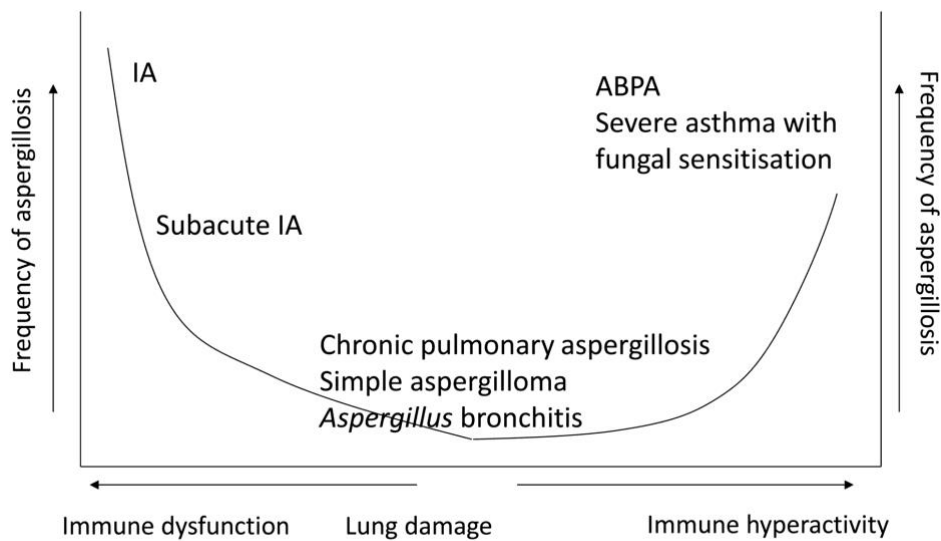


Figure 3 : Pathologies aspergillaires en fonction du statut immunitaire et du terrain pulmonaire sous-jacent, d'après Soubani (20).

Les formes invasives surviennent en contexte d'immunodépression, principalement chez les patients ayant une neutropénie profonde et prolongée comme par exemple lors des greffes de cellules souches hématopoïétiques, en cas d'infection à VIH évolutive, ou lors de prise de traitement immunodépresseur (dans le cadre de transplantation d'organe, chimiothérapie anticancéreuse, corticothérapie au long cours, anti-TNF α). L'évolution est rapide (quelques jours) et les manifestations cliniques sont liées à la dissémination vasculaire et l'invasion des tissus par les hyphes aspergillaires (20).

Les aspergilloses semi-invasives ou pulmonaire chroniques ont une évolution plus lente et insidieuse. Elles font généralement suite à une colonisation aspergillaire de l'arbre bronchique. La symptomatologie est moins bruyante. Elles apparaissent plutôt chez des patients ayant une immunodépression modérée en raison de la présence d'un diabète, d'un âge avancé, d'une

infection à VIH imparfaitement contrôlée. Il existe également une altération de l'arbre bronchique ou du parenchyme pulmonaire, pouvant être due à un asthme, une BPCO, ou du fait de l'existence de cavités secondaires à une infection tuberculeuse ou à mycobactérie atypique. Sa forme localisée, l'aspergillome, résulte d'une agglomération d'éléments aspergillaires dans une cavité préformée (Figure 4). Elle est souvent asymptomatique (22).

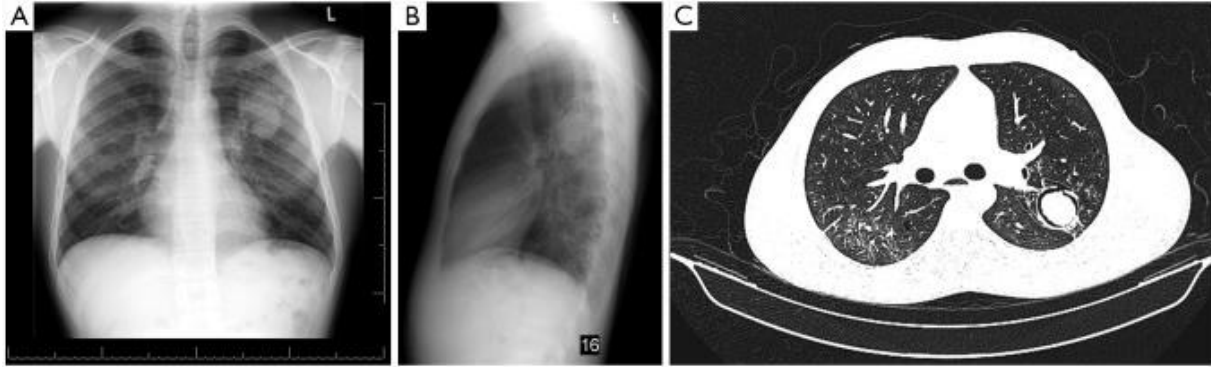


Figure 4 : Radiographie thoracique de face (A), de profil (B) et scanner thoracique (C) montrant un aspergillome simple, d'après Moodley (23).

Enfin, l'ABPA survient chez des sujets ayant plutôt un terrain atopique, associé à une pathologie pulmonaire sous-jacente tels que l'asthme, la mucoviscidose, et démontré plus récemment, la BPCO ou les séquelles de tuberculose. Elle met en jeu un mécanisme d'hypersensibilité aux antigènes d'*Aspergillus*. Lorsqu'une autre espèce fongique qu'*Aspergillus* est à l'origine de la maladie, on parle de MBPA (Mycose Broncho-Pulmonaire Allergique) (24).

4. Epidémiologie de l'ABPA

La prévalence de l'ABPA en France en 2016 serait d'environ 100 000 cas (145 cas pour 100 000 habitants) (25), et on peut s'attendre à une augmentation du nombre de cas au cours des prochaines décennies. En effet, la prévalence des allergies a considérablement augmenté au cours des 30 dernières années dans les pays industrialisés : elle était de l'ordre de 3% dans les années 1970, on l'estime aujourd'hui à 25-30%, et l'OMS prévoit qu'environ une personne sur deux sera atteinte d'une allergie en 2050 (26). La prévalence de l'asthme en France est de 6% chez l'adulte et 12,7% chez l'enfant (27,28). Concernant la mucoviscidose, la France compterait actuellement 6000 patients, avec une espérance de vie d'environ 40 ans (29) et qui s'allonge grâce aux nouveaux traitements. La prévalence de l'ABPA dans l'asthme est estimée à 12,9% (IC 95% : 7,9 - 18,9%) et varie de 2 à 32% selon les études (30). L'incidence de l'ABPA dans l'asthme est estimée au maximum à 4% selon certaines études (31). La prévalence de l'ABPA dans la mucoviscidose est estimée à 8,9% (IC 95% : 7,4 - 10,7) et varie entre 3 et 25% selon les publications (30). Son incidence peut atteindre 11% dans cette population (9). L'utilisation de critères diagnostiques différents pour l'ABPA selon les publications, et de valeurs seuils différentes pour définir une positivité des critères biologiques, est responsable de cette forte hétérogénéité dans les résultats (32). La prévalence de la BPCO en France est estimée à environ 7,5% en 2003, et compte parmi les plus faibles d'Europe (33). En revanche, il n'existe pas actuellement de données épidémiologiques concernant les patients BPCO atteints d'ABPA.

5. Physiopathologie

La physiopathologie de l'ABPA est complexe et n'est pas complètement élucidée. Comme expliqué précédemment, les propriétés intrinsèques d'*Aspergillus* lui permettent de pénétrer facilement dans les voies aériennes jusqu'au niveau de l'arbre bronchique où les conditions sont favorables à sa survie et son développement. Les pathologies broncho-pulmonaires, tels que l'asthme, la mucoviscidose, la BPCO ou les séquelles de tuberculose, sont propices à la colonisation. La diminution de la clairance muco-ciliaire entraîne une accumulation d'*Aspergillus* dans les bronches. Celui-ci libère alors des protéases qui vont altérer la barrière épithéliale et entraîner une inflammation, qui dans un contexte atopique va s'orienter vers une réponse à prédominance Th2. Une sensibilisation à *Aspergillus*, puis dans certains cas une allergie, va apparaître (34). Ainsi, dans les populations à risque (asthme, mucoviscidose), environ 30 à 40% des patients vont développer une sensibilisation à *Aspergillus*, et environ 10% vont développer une ABPA (30). Il existe un terrain familial et des prédispositions génétiques au développement de l'ABPA (35). En effet, les patients avec un haplotype HLA DR2 et/ou DR5, et l'absence d'HLA DQ2, ont un risque plus important de développer une ABPA (36). Par ailleurs, la présence de mutations du gène CFTR chez les patients asthmatiques (et non atteints de mucoviscidose) est plus fréquemment associée à l'apparition d'une ABPA (37). Au plan immunitaire, l'ABPA met en jeu des mécanismes de l'immunité innée et adaptative via la production d'IgE (hypersensibilité de type I) et d'IgG (hypersensibilité de type III). La réponse lymphocytaire Th2 CD4+ en réaction aux allergènes aspergillaires est à l'origine d'une production de cytokines IL3, IL4 et IL5 qui vont stimuler le recrutement d'éosinophiles et la production d'IgE, ce qui va entretenir l'inflammation (9) (Figure 5). Lors d'un nouveau contact avec *Aspergillus*, l'allergène en se fixant aux IgE présents sur les mastocytes va entraîner leur dégranulation. L'histamine sécrétée par les mastocytes va alors provoquer une bronchoconstriction et une augmentation de la production de mucus. Cliniquement, cela se manifestera par une exacerbation de la pathologie pulmonaire sous-jacente, avec apparition d'une dyspnée sifflante, d'une toux, et d'expectoration muqueuse.

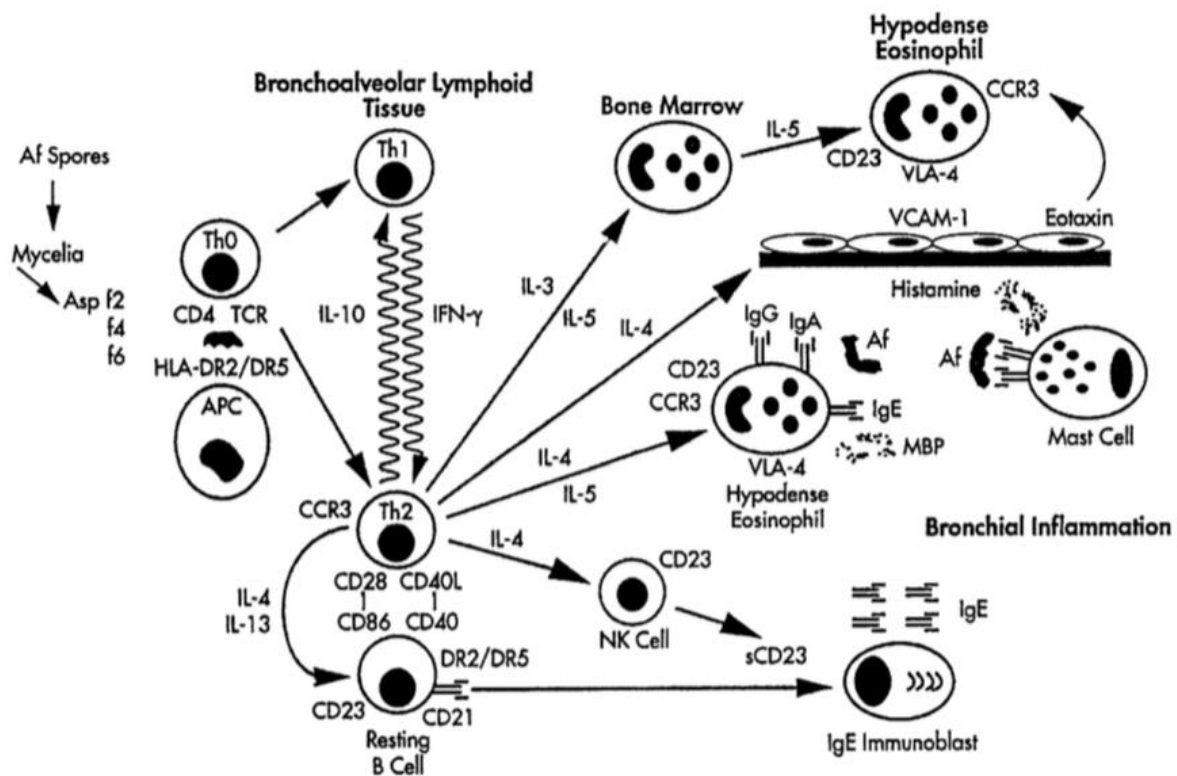


Figure 5 : Schématisation de la physiopathologie de l'ABPA, d'après Stevens (9). Les antigènes (Asp) issus de la protéolyse d'*Aspergillus fumigatus* sont captés au niveau de la muqueuse bronchique par les cellules dendritiques (APC) qui activent les lymphocytes T CD4+ du tissu lymphoïde bronchoalvéolaire et les orientent vers une réponse Th2. La sécrétion de cytokines IL-4, IL-5 et IL-13 stimule la production d'IgE (par les plasmocytes) et d'éosinophiles (par la moelle osseuse) dont le taux sérique augmente alors qu'ils viennent s'accumuler au site d'inflammation bronchique causant des dégâts tissulaires. Les IgE fixés aux mastocytes entraînent leur dégranulation histaminique au contact des allergènes aspergillaires, ce qui conduit à une bronchoconstriction et à la sécrétion de mucus bronchique.

6. Evolution des critères diagnostiques d'ABPA

a. Première description de l'ABPA (1952)

En avril 1952, Hinson, Moon et Plummer décrivent pour la première fois une entité particulière d'aspergillose pulmonaire chez trois patients, caractérisée par la présence d'un asthme, d'une sensibilisation à *Aspergillus fumigatus*, de bouchons muqueux dans les expectorations, d'infiltrats radiologiques fluctuants, et une hyperéosinophilie sanguine. Il s'agit de la première description de l'aspergillose broncho-pulmonaire allergique. Ils la distinguent de deux autres formes d'aspergillose pulmonaire : la colonisation, et l'infection à *Aspergillus fumigatus* (38).

b. Critère de Rosenberg et Patterson (1977)

Quelques centaines de cas d'ABPA ont été rapportés jusque dans les années 1970 (39–41). La première corrélation entre des concentrations d'IgE sériques élevées et le diagnostic d'ABPA est faite en 1973. En outre, le terrain asthmatique, la présence d'une hyperéosinophilie sanguine et d'infiltrats pulmonaires fluctuants, sont confirmés. Une part d'hypersensibilité non-immédiate (phénomène d'Arthus) avec la mise en jeu d'IgG anti-*Aspergillus* est également suspectée (42). La présence de ces anticorps peut être détectée par le test d'Ouchterlony : la rencontre des anticorps avec les antigènes correspondants lors de la diffusion sur gel d'agarose entraîne la formation d'un précipité visible. On parle alors de précipitine. En avril 1977, Rosenberg et Patterson publient 20 nouveaux cas d'ABPA, et proposent les premières recommandations pour le diagnostic et le traitement. Les critères diagnostiques sont alors réactualisés, et intègrent désormais le dosage d'IgE totales et la présence de précipitines (8) :

Critères primaires (1-6 : diagnostic probable. 1-7 : diagnostic certain) :

- 1 – Obstruction bronchique intermittente
- 2 – Eosinophilie sanguine
- 3 – Test cutané (hypersensibilité immédiate) positif à *Aspergillus*
- 4 – Précipitines aspergillaires (IgG) sériques positives
- 5 – IgE totales élevées
- 6 – Antécédent d'infiltrat pulmonaire radiologique, transitoire ou fixe.
- 7 – Bronchectasies proximales

Critères secondaires (optionnels) :

- 1 – Présence de bouchons muqueux dans les expectorations.
- 2 – Positivité retardée (6-12h) au test cutané pour *Aspergillus*.

c. Conférence de consensus pour les critères diagnostiques minimum chez les patients atteints de mucoviscidose (2003).

En 1965, Mearns et al. rapportent pour la première fois l'observation de deux patients atteints de mucoviscidose et qui présentent les caractéristiques d'une ABPA telle que décrit par Hinson. On retrouve la présence d'infiltrats pulmonaires transitoires, une éosinophilie sanguine, une hypersensibilité immédiate au test cutané, la présence de précipitines sériques et l'isolement d'*Aspergillus* dans les expectorations (43). C'est en 2003 que se tient la

Conférence de Consensus établissant les critères diagnostiques minimum pour les patients atteints de mucoviscidose. Contrairement à l'asthme, on retrouve dans la mucoviscidose des infiltrats pulmonaires, des bronchectasies, et des obstructions bronchiques intermittentes en rapport avec des infections bactériennes chroniques ou récurrentes. Le recours régulier aux cures de corticothérapie influence le taux d'IgE totales et l'éosinophilie sanguine. Faisant ce constat, les auteurs proposent une adaptation des critères de Rosenberg et Patterson dans le cadre de la mucoviscidose (9) :

- 1 – Aggravation aiguë ou subaiguë de l'état clinique (augmentation de la toux, râles sibilants, intolérance à l'effort, augmentation de la fréquence ou de la quantité des expectorations, chute du VEMS à la spirométrie), sans autre cause apparente.
- 2 – IgE totales sériques > 500 UI/mL.
- 3 – Réactivité cutanée immédiate au test épicutané pour *Aspergillus* OU présence d'IgE spécifiques pour *Af*.
- 4 – Présence de précipitines pour *Af* OU présence d'IgG anti-*Af* OU anomalie radiographique (infiltrats ou bouchon muqueux) ou tomodensitométrie (bronchectasies) récente, persistante malgré une cure d'antibiothérapie et des séances de kinésithérapie respiratoire.

d. Critères diagnostiques du groupe ISHAM (2013)

Un groupe de travail sur l'ABPA est formé, et collabore étroitement avec les médecins et chercheurs de l'ISHAM (International Society for Human and Animal Mycology) pour faire évoluer les pratiques. On constate que les différents critères proposés par Patterson et Rosenberg n'ont pas tous le même poids dans le diagnostic d'ABPA. Les IgG anti-*Af* ne semblent pas avoir une grande spécificité pour l'ABPA, et peuvent être retrouvées dans d'autres formes comme l'aspergillose pulmonaire chronique, à des taux généralement plus élevés (44). Parallèlement, les technologies ont évolué, avec des améliorations dans les techniques de dosage des IgE, qui deviennent plus simples et plus précises. Historiquement, la méthode de dosage utilisée était l'analyse radio-immunologique, qui engendrait un certain nombre de contraintes liées à l'utilisation des produits radioactifs. Depuis, les techniques d'immunofluorescence enzymatique sont apparues, et un nouveau seuil de positivité pour les IgE spécifiques a été suggéré : 0.35 kU/L. Pour les IgE totales, un seuil à 500 kU/L entraînait un trop grand nombre de sur-diagnostic et a dû être revu à la hausse. Ainsi, au regard des données de la littérature et de l'évolution des technologies, les critères pour le diagnostic d'ABPA évoluent de nouveau en 2013 (10) :

Conditions pré-requises : asthme ou mucoviscidose

2 critères obligatoires :

Réactivité cutanée immédiate au test épicutané pour Af OU taux sérique d'IgE spécifiques Af > 0.35 kUA/L

Taux sérique d'IgE totales > 1000 UI/mL*

2 critères additionnels parmi les trois suivants :

Présence de précipitines pour Af OU présence d'IgG anti-Af

Antécédent d'opacité pulmonaire à la radiographie compatible avec une ABPA.

Antécédent d'éosinophilie sanguine > 500 cellules / μ L, chez un patient naïf de corticoïde.

(*en cas d'IgE totales < 1000 UI/mL mais > 500 UI/mL, le diagnostic d'ABPA pouvait être retenu si l'ensemble des trois critères additionnels étaient présents).

e. Nouveaux critères diagnostiques (2016)

La sensibilisation à *Aspergillus fumigatus*, qui est un critère obligatoire pour le diagnostic d'ABPA, est associée à une altération plus importante des fonctions respiratoires chez les patients BPCO (45). La prévalence d'*Aspergillus fumigatus* isolée dans les expectorations est plus élevée chez les patients BPCO sévère nécessitant une hospitalisation pour exacerbation aigüe (46). Enfin, une sensibilisation à l'extrait d'*Aspergillus fumigatus* et/ou à l'un des recombinants (rAsp f1, f2, f3, f4, f6) est rapportée jusque dans 18% des patients BPCO versus 4% chez les sujets témoins (fumeur ou ancien fumeur), et la présence de bronchectasie est surreprésentée chez ces patients sensibilisés à l'un des recombinants (cf. ci-dessous, section I. 8. b.) (47). Enfin, en faisant abstraction des pathologies pulmonaires sous-jacentes pré-requises, plusieurs descriptions compatibles avec une ABPA ont été rapportées chez des patients souffrants de BPCO (48–50). L'ensemble de ces observations vont tendre à élargir le champ des pré-requis pour le diagnostic d'ABPA aux patients atteints de BPCO. De même, les séquelles de tuberculoses pulmonaires pourraient constituer un terrain favorable au développement d'une ABPA. Il a été rapporté que la prévalence de la sensibilisation à *Aspergillus fumigatus* était plus élevée dans ce groupe de patients. La présence d'un trouble ventilatoire obstructif à la spirométrie, d'IgE totales > 1000 UI/mL et de précipitines positives y semblait également surreprésenté (51). Au plan biologique, les IgG anti-Af au seuil de 27 mgA/L ont démontré une meilleure sensibilité que les précipitines (89% vs. 27%) pour le diagnostic d'ABPA comparé à l'asthme sensibilisé à *Aspergillus fumigatus* (52). Il en va de

même pour les IgE spécifiques vis-à-vis d'*Af*, dont la sensibilité est supérieure à celle des tests épicutanés (100% vs. 88-94%) (53). A la lumière de ces constats, Agarwal suggèrent en décembre 2016 une évolution des critères diagnostiques :

Conditions pré-requises : asthme, mucoviscidose, broncho-pneumopathie chronique obstructive, séquelle post-tuberculeuse.

2 critères obligatoires :

Taux sérique d'IgE spécifiques *Aspergillus fumigatus* > 0.35 kUA/L

Taux sérique d'IgE totales > 1000 UI/mL*

2 critères additionnels parmi les trois suivants :

Taux sérique d'IgG spécifiques *Aspergillus fumigatus* > 27 mgA/L.

Antécédent d'imagerie thoracique (radiographie thoracique ou scanner thoracique) compatible avec une ABPA.

Antécédent d'éosinophilie sanguine > 500 cellules / μ L.

(*en cas d'IgE totales < 1000 UI/mL mais > 500 UI/mL, le diagnostic d'ABPA pouvait être retenu si l'ensemble des trois critères additionnels étaient présents).

7. Imagerie thoracique

a. Radiologie standard

Historiquement, la radiographie est caractérisée par la présence d'infiltrats pulmonaires transitoires et de bronchectasies (Figure 6) (38).

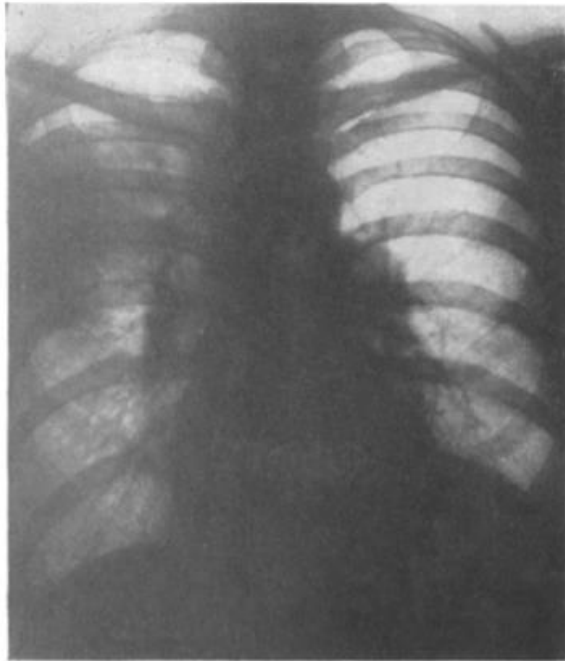


FIG. 13.—Case 6: consolidation in the right upper lobe (20.10.47).

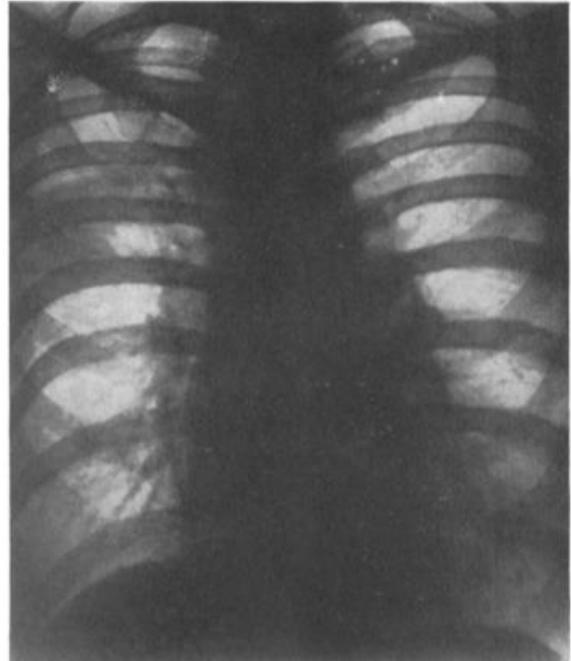


FIG. 14.—Case 6: three weeks later the consolidation has almost resolved (12.11.47).

Figure 6 : radiographie thoracique, première description d'ABPA (Hinson, 1952) (38)

La radiographie peut être normale dans 50% des cas. Lorsqu'une anomalie est présente, il s'agit le plus souvent d'opacités fugaces (24%), d'opacités linéaires avec un aspect « en doigts de gant » (23%) correspondant aux impactions de sécrétions muqueuses dans des bronches dilatées entourées de parenchyme sain, ou encore d'images « en rails » ou des clartés annulaires correspondant aux bronchectasies (25%) (54,55).

b. Tomodensitométrie

La tomodensitométrie thoracique haute résolution est l'examen de choix pour caractériser les anomalies radiologiques au cours de l'ABPA. Elle permet entre autres de repérer efficacement les bronchectasies (sensibilité 98%, spécificité 99%) (56), celles-ci étant parfois indétectables sur la radiographie standard, notamment au début de la maladie. Les bronchectasies (Figure 7A) ont plus fréquemment une distribution diffuse, une localisation proximale, concernent

généralement les lobes supérieurs, et sont volontiers de forme variqueuse ou kystique, bien que tout type de forme ou de localisation peuvent être rencontrés (57). Les impactions mucoïdes (Figure 7B), retrouvées dans près de la moitié des cas (50-59%), correspondent à une accumulation et une concentration du mucus dans les bronches dilatées (55,58). Ce mucus, chargé de sel de calcium, d'ions fer et de manganèse, peut en se desséchant apparaître plus dense au scanner que le muscle squelettique para-spinal (Figure 8). On parle alors de mucus hyperdense ou HAM (high-attenuation mucus) (59). Bien que présent seulement dans 20 à 30% des cas, cet élément scannographique peut être considéré comme pathognomonique de l'ABPA (sensibilité : 40%, spécificité : 100%) lorsqu'il est présent (53,54,58). Parmi les anomalies radiologiques, on retrouve également des atelectasies dans 10 à 15% des cas (55). Les nodules centro-lobulaires avec aspect d'arbre en bourgeon (Figure 7B) ont une prévalence assez variable selon les études, et l'aspect d'atténuation en mosaïque (hétérogénéité des densités parenchymateuses) est présente dans environ 20% des cas (Figure 7C) (55,58). Enfin, le scanner peut être normal dans 20% des cas, raison pour laquelle il constitue un critère non-obligatoire dans les dernières mises-à-jour des critères diagnostiques d'ABPA (58).

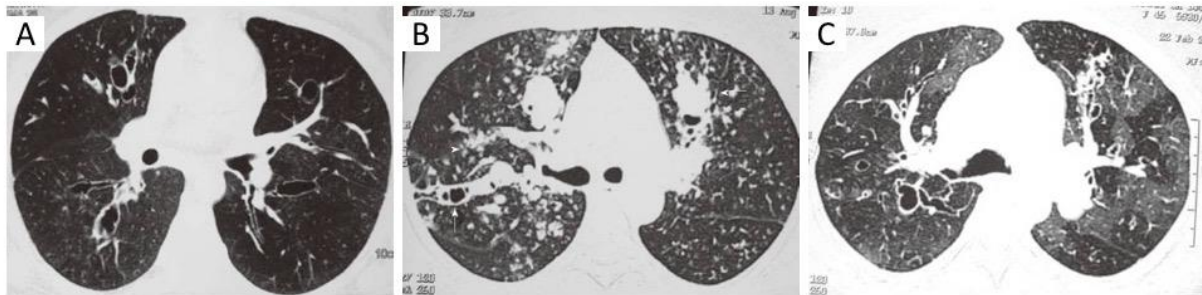


Figure 7 : coupes de scanner thoracique montrant des bronchectasies centrales (A), des impactions mucoïdes (B, flèche), un aspect d'arbre en bourgeon (B, tête de flèche), un aspect d'atténuation en mosaïque (C), d'après Agarwal (55).

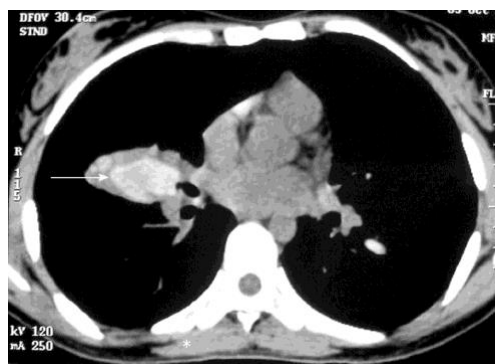


Figure 8 : coupe de scanner thoracique montrant un aspect de mucus hyperdense (flèche). La densité est plus élevée que celle du muscle squelettique para-spinal (astérisque) (60).

8. Sensibilisation à *Aspergillus fumigatus*

L'ABPA fait intervenir les mécanismes d'hypersensibilité immédiate IgE-médiée (type I dans la classification de Gell et Coombs). Le diagnostic de la sensibilisation à *Aspergillus fumigatus* passe donc par la réalisation des tests cutanés ou par le dosage des IgE spécifiques.

a. Tests cutanés

Les prick-tests (ou tests épicutanés) sont utilisés depuis les années 1960-1970 pour le diagnostic de la sensibilisation à un allergène (61,62). Le principe consiste à mettre en contact l'allergène (Af) avec les anticorps de classe IgE qui lui sont spécifiques. Une goutte de la solution contenant l'allergène est déposée sur la peau (au niveau de l'avant-bras) et l'allergène est introduit dans l'épiderme par effraction cutanée à l'aide d'une petite aiguille. Les IgE sont présentes à la surface des mastocytes cutanés. Lorsque l'allergène est reconnu par l'IgE, il entraîne la libération des granules chargées en histamine contenues dans les mastocytes. L'histamine ainsi libérée entraîne une réaction cutanée locale à partir de 5 minutes : papule, érythème et prurit. La lecture du test se fait 20 minutes après la réalisation de l'effraction cutanée par mesure de la papule et de l'érythème. Un témoin positif (solution contenant de l'histamine) et un témoin négatif (solution contenant le diluant uniquement) sont réalisés dans le même temps. Le test est positif lorsque la papule est supérieure à 3 mm de diamètre ou supérieure à plus de la moitié du diamètre du témoin positif, associée à la présence d'un érythème, et en l'absence de réaction du témoin négatif. On peut alors conclure à la présence d'une sensibilisation à l'allergène testé (63).

b. IgE spécifiques

Initialement découverte en 1921 sous le nom de « réagine » par Prausnitz et Kustner (Institut d'Hygiène de l'Université de Wrocław, Pologne) (64), la structure et l'activité des IgE ont été décrites pour la première fois en 1967 (65). Leur dosage se faisait par technique radio-immunologique appelée RAST pour « RadioAllergoSorbant Test », aujourd'hui abandonnée au profit des techniques ELISA (immuno-enzymatique) permettant de se défaire des contraintes liées à l'utilisation des produits radioactifs. Le principe de la technique est schématisé ci-dessous (Figure 9).

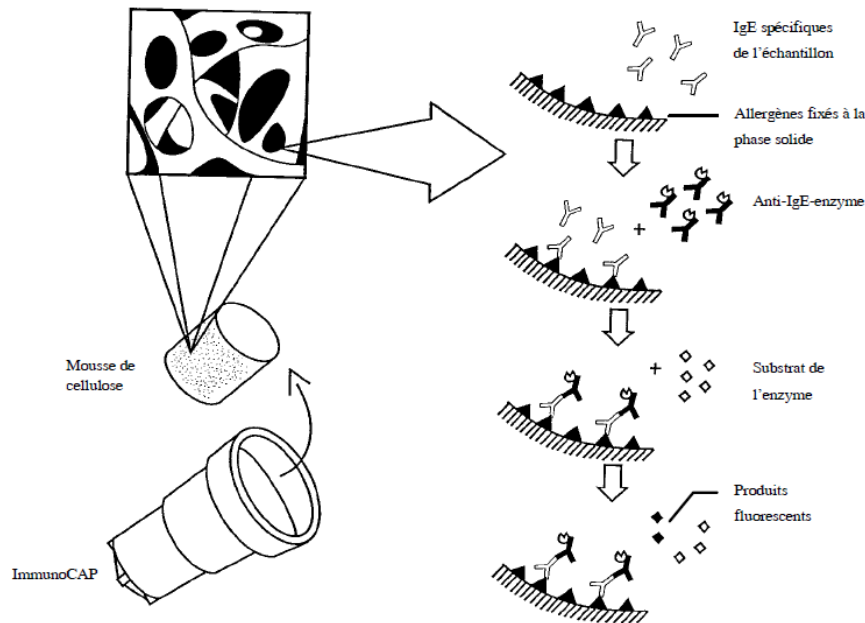


Figure 9 : dosage des IgE par techniques ELISA (immuno-enzymatique), d'après ThermoFischer®

Les IgE sériques spécifiques de l'antigène présent sur le support solide (polymère encapsulé dans une matrice hydrophobique) se fixent à celui-ci. Après lavage, elles sont révélées par la mise en contact avec des anticorps anti-IgE couplés à une enzyme, dont l'activité génère une fluorescence en présence de son substrat. L'intensité de la fluorescence est ensuite mesurée et le résultat quantitatif est rendu en kU/L (66,67). La spécificité des IgE dosées est donc étroitement liée aux caractéristiques de l'allergène fixé au support solide.

Il existe différentes façons d'obtenir un allergène. Les IgE spécifiques d'*Aspergillus fumigatus* reflètent l'activité allergénique totale d'Af puisqu'elles sont dirigées contre un extrait de la moisissure contenant donc un mélange de protéines allergéniques. Dans les années 1970, les techniques d'immunoélectrophorèses permettent de séparer les différents composants d'une source allergénique, et d'identifier ainsi le spectre des molécules antigéniques (68). On parle alors d'allergène purifié (natif). Dans le cas de l'ABPA, on en dénombre vingt-trois à ce jour (Figure 10) (69). Ils portent la dénomination internationale (World Health Organisation/International Union of Immunological Societies) « Asp f », les trois premières lettres faisant référence au genre (*Aspergillus*) et la quatrième lettre correspond à l'espèce (*fumigatus*), suivi d'un chiffre (généralement dans l'ordre de découverte). Alors que les modes de préparation des extraits allergéniques varient d'un laboratoire à l'autre, la production d'allergènes purifiés est plus standardisée et permet une meilleure comparabilité des résultats. En identifiant chaque structure allergénique, l'étude des allergènes purifiés permet de

s'intéresser au potentiel allergisant de chaque protéine individuellement. Ainsi, certaines protéines ont été retrouvées dans des sources allergéniques différentes, ce qui a permis d'améliorer la compréhension des allergies croisées.

Search Results: 23

Species	Allergen	Biochemical name	MW(SDS-PAGE)	Route of Allergen Exposure	Date Created	Modified Date
<i>Aspergillus fumigatus</i> (Common mold)						
	Asp f 1	Mitogillin family	18 kDa	Airway	21-08-2003	2019-07-11
	Asp f 2		37 kDa	Airway	21-08-2003	2019-07-11
	Asp f 3	Peroxisomal protein	19 kDa	Airway	21-08-2003	2019-07-11
	Asp f 4		30 kDa	Airway	26-08-2003	2019-07-11
	Asp f 5	Metalloprotease	40 kDa	Airway	26-08-2003	2019-07-11
	Asp f 6	Mn superoxide dismutase	26.5 kDa	Airway	26-08-2003	2019-07-11
	Asp f 7		12 kDa	Airway	26-08-2003	2019-07-11
	Asp f 8	Ribosomal protein P2	11 kDa	Airway	26-08-2003	2019-07-11
	Asp f 9		34 kDa	Airway	26-08-2003	2019-07-11
	Asp f 10	Aspartate protease	34 kDa	Airway	26-08-2003	2019-07-11
	Asp f 11	Peptidyl-prolyl isomerase	24 kDa	Airway	26-08-2003	2019-07-11
	Asp f 12	Heat shock protein P90	90 kDa	Airway	26-08-2003	2019-07-11
	Asp f 13	Alkaline serine protease	34 kDa	Airway	26-08-2003	2019-07-11
	Asp f 15		16 kDa	Airway	26-08-2003	2019-07-11
	Asp f 16		43 kDa	Airway	26-08-2003	2019-07-11
	Asp f 17		27 kDa	Airway	26-08-2003	2019-07-12
	Asp f 18	Vacuolar serine protease	34 kDa	Airway	26-08-2003	2019-07-11
	Asp f 22	Enolase	46 kDa	Airway	26-08-2003	2019-07-11
	Asp f 23	L3 ribosomal protein	44 kDa	Airway	26-02-2006	2019-07-12
	Asp f 27	Cyclophilin	18 kDa	Airway	26-02-2006	2019-07-11
	Asp f 28	Thioredoxin	13 kDa	Airway	26-02-2006	2019-07-12
	Asp f 29	Thioredoxin	13 kDa	Airway	26-02-2006	2019-07-12
	Asp f 34	PhiA cell wall protein	20 kDa	Airway	05-06-2007	2019-07-11

Figure 10 : allergènes identifiés chez *Aspergillus fumigatus* (69)

Parmi ces allergènes purifiés, certains sont décrits comme « majeurs ». Un allergène majeur est un antigène purifié contre lequel au moins 50% des patients testés présentent des IgE spécifiques et qui entraîne l'apparition de tests cutanés immédiatement positifs à une concentration très faible, chez au moins 90% des sujets ayant une maladie allergique en relation avec cet allergène (70). L'identification des allergènes majeurs a eu des retombées thérapeutiques avec notamment le développement de l'immunothérapie allergénique (anciennement appelée « désensibilisation »). Pour *Aspergillus fumigatus*, l'antigène majeur est Asp f1.

Dans les années 1980-1990, l'avènement de la biologie moléculaire et des techniques de génie génétique a permis de produire, à partir des séquences des allergènes purifiés natifs, un grand nombre d'allergènes dit « recombinants » (Figure 11) (68). Dans la nomenclature, ils sont désignés par la lettre « r » (exemple pour *Aspergillus fumigatus* : rAsp).

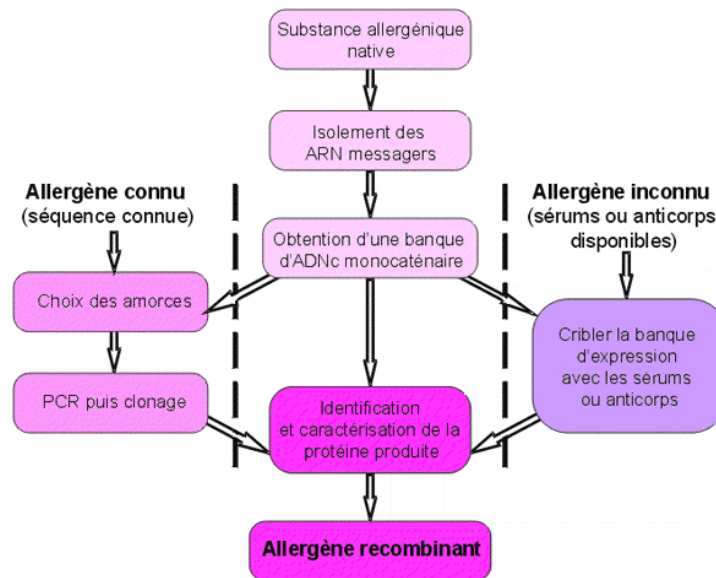


Figure 11 : schématisation de la production d'allergène recombinant (71)

Cinq allergènes recombinants sont actuellement commercialisés pour la recherche d'IgE en routine : r Asp f1, r Asp f2, r Asp f3, r Asp f4 et r Asp f6. Asp f1, allergène majeur d'Af, est une protéine de 18 kDa appartenant à la famille des mitogillin (72). Asp f1 ne contient pas à ce jour de séquences connues pour être communes avec d'autres agents fongiques et est donc spécifique d'*Aspergillus fumigatus* (73). Asp f2 et f4 sont des protéines respectivement de 37 et 30 kDa, dont les fonctions doivent encore être précisées (74,75). Quant à Asp f3, une protéine de 19 kDa appartenant à la famille « protein peroxysomal » (76), et Asp f6, protéine de 26,5 kDa appartenant à la famille « manganese superoxide dismutase » (77), elles présentent toutes les deux des réactions croisées avec d'autres espèces fongiques. Les antigènes Asp f6, Mala s11 et Alt a 14 se retrouvent dans la manganese superoxide dismutase de *Aspergillus fumigatus*, *Malassazia sympodialis* et *Alternaria alternata* (78–82), alors que Asp f3 partage des fragments protéiques communs avec des antigènes de *Candida albicans*, *Candida boidinii*, *Penicillium citrinum* et *Malassezia furfur* (78,83–85).

Comme vu précédemment, il existe un continuum entre les différents types d'aspergilloses, continuum qui dépend de l'état immunitaire du malade. Au sein même des patients présentant une hypersensibilité via un mécanisme Th2, la distinction entre l'ABPA et la sensibilisation à

Aspergillus reste parfois difficile à établir, comme l'atteste la mise à jour régulière des critères diagnostiques. L'étude des allergènes purifiés, dont la production à grande échelle est permise par la technique des recombinants, va permettre d'identifier les protéines d'*Aspergillus* impliquées dans la pathogénèse de l'ABPA. En précisant le pouvoir allergisant de chaque composant protéique d'*Aspergillus* via l'étude des « recombinants », nous pourrions mieux comprendre la physiopathologie de l'ABPA, avec pour effet un diagnostic plus précis, et de possibles retombées thérapeutiques à venir avec l'immunothérapie allergénique.

Le dosage d'IgE anti-antigène recombinant d'*Af* a déjà montré un intérêt diagnostique pour distinguer les patients présentant une simple sensibilisation à *Aspergillus fumigatus* des patients ayant une authentique ABPA compliquant un asthme ou une mucoviscidose. Les résultats entre les études, bien que discordants, semblent montrer que rAsp f1 et f3 ont une bonne sensibilité pour le diagnostic d'ABPA (96.7% dans l'asthme et 93.3% dans la mucoviscidose), alors que rAsp f4 ou f6 ont une bonne spécificité (99.2% dans l'asthme et 93.9% dans la mucoviscidose) (86).

9. Prise en charge thérapeutique

a. Mesures d'éviction

Le traitement de première intention de toute allergie repose sur l'éviction des allergènes. En milieu intérieur, la lutte contre les moisissures passe par le contrôle hygrométrique. Les mesures visant à diminuer l'humidité relative dans les pièces, tels que la ventilation, la mise en place d'un double vitrage, et le bannissement des humidificateurs, permettent de diminuer la concentration des agents fongiques. Une attention particulière doit être portée aux salles d'eau comme la cuisine et la salle de bain. *Aspergillus* ayant une activité saprophyte, il faut veiller à éradiquer les sources de matières organiques en décomposition, notamment dans la cuisine, avec le nettoyage régulier des surfaces, le maintien des aliments dans des emballages fermés, et la désinfection des poubelles (87). Cependant, *Aspergillus* étant un agent ubiquitaire, des mesures d'éviction efficaces peuvent s'avérer difficile à mettre en place.

b. Corticothérapie

Parmi les traitements médicamenteux, la corticothérapie est proposée en première ligne. Elle permet de contrôler l'ensemble de la réponse inflammatoire et immunitaire consécutive aux stimulations antigéniques d'*Aspergillus* et ainsi réduire le nombre d'exacerbation (34). Plusieurs schémas thérapeutiques ont été proposés, différant par la posologie et la durée d'administration. Ils ont pour point commun de débiter à de fortes doses de corticoïdes

pendant plusieurs semaines, puis de réduire progressivement la posologie en veillant au contrôle de la maladie et à l'absence d'effets secondaires. En 2016, une étude randomisée portant sur une centaine d'asthmatique atteint d'ABPA a montré qu'un schéma à 0.5 mg/kg/j pendant 2 semaines, suivi de 0.5 mg/kg/j un jour sur deux pendant 8 semaines, puis diminution de 5 mg toutes les 2 semaines pour un total de 3 à 5 mois, était aussi efficace qu'un schéma à 0.75 mg/kg/j pendant 6 semaines, suivi de 0.5 mg/kg/j pendant 6 semaines, puis diminution de 5 mg toutes les 6 semaines pour un total de 8 à 10 mois. Le nombre d'exacerbation était similaire après un an de traitement (critère de jugement principal) : respectivement de 50% et 41% (p : 0.592). En revanche le nombre d'effets secondaires était significativement plus important dans le groupe à forte dose (0.75 mg/kg/j), avec notamment plus de syndrome de Cushing (29% vs. 80%, p : 0.0001), hypertension, hyperglycémie et prise de poids (8% vs. 24%, p : 0.0001) (88). A noter qu'environ 13% des patients atteints d'ABPA ne sont pas répondeurs à la corticothérapie et nécessitent une augmentation des doses (11).

c. Traitement antifongique

Afin de limiter ses effets secondaires, et obtenir une épargne cortisonique tout en conservant un contrôle des exacerbations, un traitement antifongique peut être associé à la corticothérapie (34). L'utilisation d'azolés permet de diminuer la charge fongique dans les voies aériennes et ainsi réduire les doses de corticoïdes nécessaires au contrôle de l'inflammation. Dans l'asthme compliqué d'ABPA, deux études prospectives ont démontré l'efficacité de l'adjonction d'Itraconazole (200 mgx2/j pendant 16 semaines) sur la réduction de la corticothérapie orale, la tolérance à l'effort, la diminution des infiltrats pulmonaires et du taux sérique d'IgE totales (12,89,90). Pour les patients atteints de mucoviscidose compliquée d'ABPA, l'Itraconazole permettait également une réduction de la corticothérapie orale, la stabilisation de la fonction pulmonaire et une diminution du nombre d'exacerbations (91,92). Le Voriconazole et le Posaconazole pourraient également constituer une alternative (93,94). Dans l'asthme modéré à sévère avec sensibilisation à *Aspergillus fumigatus*, le Voriconazole permettrait de réduire le nombre d'exacerbations sévères et améliore la qualité de vie (95). Son évaluation dans l'ABPA est actuellement en cours (96).

Une étude parue en mars 2018 évalue prospectivement l'efficacité et la tolérance d'une monothérapie par Prednisolone versus Itraconazole dans le traitement de l'ABPA compliquant un asthme. Après six semaines de traitement en phase aiguë de la maladie, il apparaît que la corticothérapie est plus efficace que l'Itraconazole sur le critère composite d'efficacité (amélioration de la toux, de la dyspnée, de la radiographie thoracique et diminution du taux sérique d'IgE totales). Elle présente cependant plus d'effets secondaires. Le nombre de

rémissions complètes et d'exacerbations à distance de l'arrêt du traitement est similaire entre les deux groupes (97).

d. Omalizumab

L'Omalizumab est un anticorps monoclonal humanisé qui se fixe de manière sélective sur les IgE (Figure 12). Ce traitement a démontré son efficacité dans l'asthme sévère allergique avec une réduction du nombre d'exacerbations, un meilleur contrôle de l'asthme, une amélioration de la qualité de vie, ainsi qu'une épargne cortisonique (98). Avec un recul de 15 ans, sa tolérance est bonne dans cette indication. Sa sécurité d'emploi a également été démontrée dans l'ABPA (99). Le premier cas de traitement d'une ABPA par Omalizumab remonte à 2007 (100). Une revue systématique de la littérature portant sur 102 patients (mucoviscidose, asthme et antécédent de tuberculose) a montré que l'Omalizumab présente un profil de tolérance acceptable dans le traitement de l'ABPA. Il pourrait donc constituer une alternative thérapeutique intéressante en réduisant les symptômes, le FeNO, le taux d'exacerbation, l'utilisation des corticoïdes systémiques, mais serait sans effet significatif sur la fonction ventilatoire (101). Bien que plusieurs études rétrospectives suggèrent une efficacité de l'Omalizumab dans les sous-groupes de patients atteints d'ABPA, les données restent encore éparses, parfois contradictoires, et sont insuffisantes pour recommander son utilisation pour cette indication (101).

e. Mepolizumab

Le Mepolizumab est un anticorps monoclonal dirigé contre l'interleukine 5. Il est indiqué dans l'asthme sévère éosinophilique et a démontré son efficacité sur la réduction du nombre d'exacerbations, l'amélioration de la fonction respiratoire et du contrôle de l'asthme (102). Concernant l'ABPA, trois cas d'utilisation du Mepolizumab ont été rapportés à ce jour. Il s'agissait de femmes présentant un asthme éosinophilique sévère compliqué d'une ABPA. Elles étaient âgées de 60 à 67 ans, et présentaient une perte du contrôle de l'asthme lors de l'arrêt du traitement antifongique et de la corticothérapie, ou si la corticothérapie était abaissée à moins de 5 mg/j. L'introduction du Mepolizumab a permis une amélioration de la symptomatologie dans les trois cas, bien qu'un traitement par Prednisolone à faible dose et/ou Itraconazole ait été poursuivi après plusieurs mois de suivi (103–105).

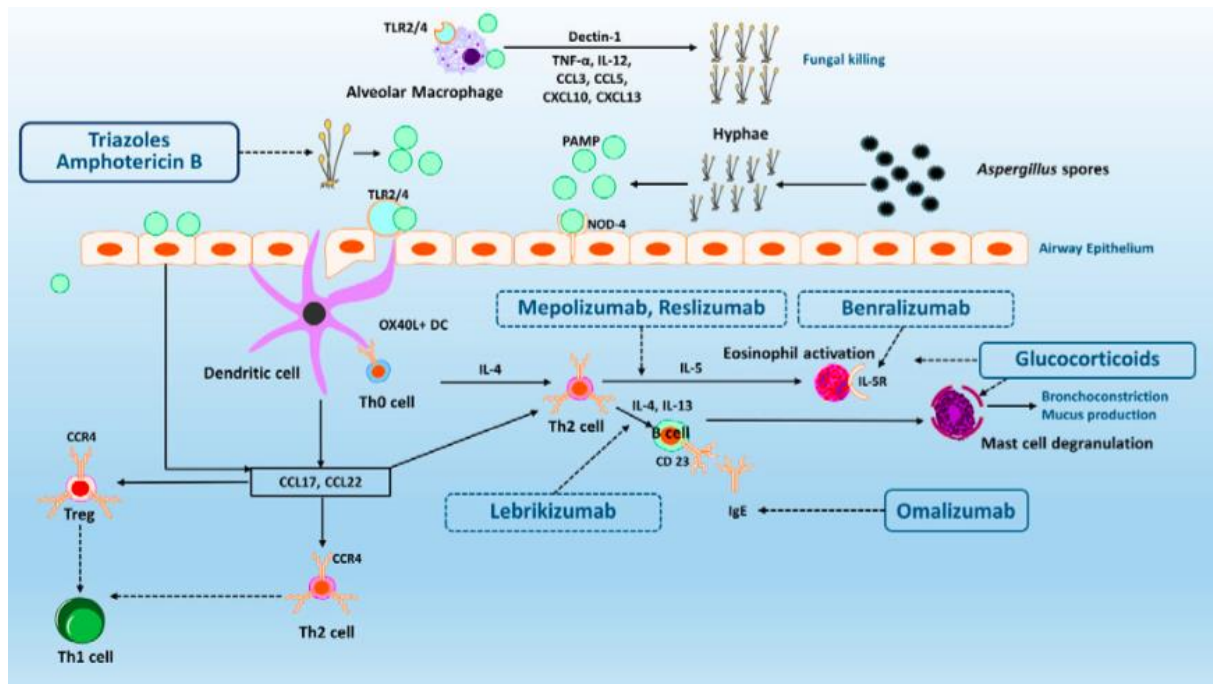


Figure 12 : Mécanisme d'action des traitements dans l'ABPA, d'après Agarwal (11). Les azolés agissent au niveau de l'épithélium bronchique, en réduisant la charge fongique. Le Benralizumab détruit les éosinophiles en se fixant sur les récepteurs à l'IL5 (IL-5R). Le Mepolizumab empêche l'activation éosinophilique par l'IL5 en se fixant à celui-ci. L'Omalizumab, en se liant aux IgE, les empêche de se fixer aux mastocytes et limite ainsi les conséquences de l'histamino-libération. Les corticoïdes, par leur action immunomodulatrice et anti-inflammatoire, réduisent le taux d'éosinophile et les symptômes de la bronchoconstriction.

10. Suivi biologique des patients atteints d'ABPA

En 2010, l'étude d'une cinquantaine de patients asthmatiques présentant une ABPA a montré que le taux d'IgE totales diminuait en moyenne de 38.8% après 6 semaines de corticothérapie systémique. Cette baisse était d'autant plus importante que le taux initial d'IgE totales était élevé (supérieur à 2500 UI/mL). En revanche, ces résultats n'étaient pas prédictifs d'une réponse cliniquement significative (106).

En 2015, Agarwal et al. évaluaient dans une étude monocentrique l'utilité des IgE (totales et spécifiques d'*Aspergillus fumigatus*) dans le suivi des ABPA compliquant un asthme à 8 semaines de l'initiation d'une corticothérapie. Les IgE totales diminuaient d'au moins 35% dans 85% des cas, et il y avait une amélioration clinique et radiologique lorsque cette diminution atteignait plus de 50%. En revanche, les IgE spécifiques augmentaient de 1.4% dans la moitié des cas. Pour les patients présentant une exacerbation sous traitement, on observait une ascension de plus de 50% des IgE totales dans 92% des cas. L'élévation des IgE spécifiques était moins fréquente (38% des cas). Cette étude a permis de confirmer l'intérêt des IgE totales dans le suivi de la réponse au traitement chez les patients présentant une ABPA. Ce seuil de 50% d'augmentation des IgE totales a donc été proposé comme un critère immunologique d'exacerbations (107).

Récemment, l'évaluation du suivi des IgG anti-*Af* dans la réponse au traitement et la prédiction des exacerbations n'a pas montré de résultat significatif, avec des variations qui restent irrégulières selon les évolutions (52).

Les données concernant l'évolution des IgE dirigées contre les antigènes recombinants d'*Aspergillus fumigatus* (r Asp f1, r Asp f2, r Asp f3, r Asp f4 et r Asp f6) au cours du traitement de l'ABPA sont quasi inexistantes dans la littérature médicale. Dans une étude suisse de 2005, une analyse de sous-groupes montre une diminution de r Asp f4 et/ou r Asp f6 lors de l'initiation d'une corticothérapie dans une population de 11 patients atteints de mucoviscidose et d'ABPA, et une réascension de ceux-ci lors de l'arrêt du traitement, ce qui est probablement en lien avec l'action immuno-suppressive de la corticothérapie (108).

A ce jour, la HAS ne recommande pas la répétition des tests sériques dans le suivi des maladies allergiques respiratoires en raison d'un manque de relation étroite entre les résultats chiffrés de ces tests et l'expression clinique (109). Ces recommandations datent de 2005 et sont actuellement en cours de révision.

II. Contexte et objectif de l'étude.

1. Contexte

L'Aspergillose Broncho-Pulmonaire Allergique est une pathologie pulmonaire rare, source de décompensation respiratoire, mettant en jeu des mécanismes allergiques. Elle concerne historiquement les patients atteints d'asthme ou de mucoviscidose, et depuis 2016, sa recherche est étendue aux patients atteints de Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive. L'ABPA, lorsqu'elle est suspectée, doit être recherchée et prise en charge afin de prévenir les décompensations respiratoires et améliorer le contrôle de la pathologie sous-jacente. Le diagnostic de l'ABPA repose sur les critères proposés par le groupe ISHAM en 2013 (10), et révisés par Agarwal en 2016 (11). Il nécessite la recherche des IgE totales, des IgE spécifiques *Aspergillus fumigatus*, la réalisation d'une radiographie ou d'un scanner thoracique, des IgG *Aspergillus fumigatus* et le dosage des éosinophiles sanguins (11). Ces critères diagnostiques présentent plusieurs limites en pratique clinique. Les anomalies radiographiques peuvent être labiles, et une imagerie thoracique normale ne permet donc pas d'exclure le diagnostic. Quant aux bronchectasies proximales, elles peuvent être absentes au début de la maladie (2). Les éosinophiles sanguins sont variables dans le temps, et sont abaissés par la corticothérapie. Les IgE spécifiques *Aspergillus fumigatus* constituent le critère le plus sensible pour le diagnostic d'ABPA (53). Cependant, lorsqu'elles sont positives, elles ne permettent pas de distinguer une simple sensibilisation d'une vraie allergie.

L'avènement de l'allergologie moléculaire, avec le dosage des IgE dirigées contre les antigènes recombinants d'*Aspergillus fumigatus* (rAsp f1, f2, f3, f4, f6), a ouvert une voie pour tenter d'affiner le diagnostic d'ABPA. Les publications sur l'utilisation des recombinants restent cependant peu nombreuses, et il n'y a pas de données concernant les patients BPCO. Par ailleurs, les profils de sensibilisation peuvent varier en fonction des régions géographiques, et une grande partie des études concernant l'ABPA ont été menées en Asie.

2. Objectif de l'étude

Cette étude a pour objectif d'évaluer rétrospectivement l'intérêt du dosage des IgE dirigées contre les antigènes recombinants d'*Aspergillus fumigatus* (rAsp f1, f2, f3, f4, f6) dans le diagnostic de l'Aspergillose Broncho-Pulmonaire Allergique au CHU de Rouen.

III. Matériels et méthodes

1. Schéma de l'étude

Nous avons réalisé une enquête cas-témoins à partir d'une cohorte rétrospective de patients sensibilisés à *Aspergillus fumigatus* et suivis au CHU de Rouen. L'étude référencée sous le numéro E2019-51 a été approuvée par le Comité d'Ethique du CHU de Rouen pour la Recherche sur Données Existantes et/ou hors Loi Jardé. Les résultats du dosage d'IgE dirigées contre les antigènes recombinants d'*Aspergillus fumigatus* (rAsp) chez les patients pour qui une ABPA a été diagnostiquée au moment du prélèvement étaient comparés à ceux d'un groupe contrôle de patients sensibilisés à *Aspergillus fumigatus* sans ABPA.

2. Recueil de données

Toutes les données recueillies provenaient d'une cohorte de patients présentant une sensibilisation à *Aspergillus fumigatus* prouvée biologiquement (IgE spécifique *Aspergillus fumigatus* positive) entre janvier 2018 et février 2019 au CHU de Rouen. Concernant les patients ayant eu deux prélèvements positifs ou plus sur cette période, seules les données issues d'un seul des prélèvements étaient retenues pour l'analyse. Le choix se faisait dans l'ordre suivant : prélèvement ayant permis le diagnostic d'ABPA, prélèvement avec le taux d'IgE *Aspergillus fumigatus* le plus élevé. Pour chaque patient, nous avons collecté les informations concernant les antécédents, l'anamnèse, les données de l'examen physique, les résultats des examens biologiques, radiologiques et spirométriques, ainsi que les thérapeutiques en cours. Toutes les données ont été recueillies à partir du système informatique de l'hôpital. Les critères d'ABPA étaient systématiquement recherchés pour chaque patient.

3. Définition des cas : groupe ABPA

Etaient inclus dans le groupe ABPA tous les patients naïfs du diagnostic d'ABPA et remplissant pour la première fois les critères diagnostiques d'ABPA proposés par Agarwal en 2016 (11) :

- Conditions préalables : asthme, mucoviscidose, broncho-pneumopathie chronique obstructive, séquelle post-tuberculeuse.
- 2 critères obligatoires :
 - Taux sérique d'IgE spécifique *Aspergillus fumigatus* > 0.35 kUA/L
 - Taux sérique d'IgE totales > 1000 UI/mL*
- 2 critères parmi les trois critères additionnels suivants :

- Taux sérique d'IgG spécifique *Aspergillus fumigatus* > 27 mgA/L.
- Antécédent d'imagerie thoracique (radiographie thoracique ou scanner thoracique) compatible avec une ABPA.
- Antécédent d'éosinophilie sanguine > 500 cellules / μ L.

*en cas d'IgE totales < 1000 UI/mL mais > 500 UI/mL, le diagnostic d'ABPA pouvait être retenu si l'ensemble des trois critères additionnels étaient présents.

4. Définition des témoins : groupe sensibilisé à *Aspergillus fumigatus*

Les patients inclus dans le groupe témoin présentaient une sensibilisation à *Aspergillus fumigatus*, avec un taux d'IgE spécifique *Aspergillus fumigatus* > 0.35 kUA/L, et une pathologie pulmonaire sous-jacente (asthme, mucoviscidose, broncho-pneumopathie chronique obstructive, séquelle post-tuberculeuse), mais ne remplissaient pas les autres critères diagnostiques pour une ABPA tels que définit précédemment (11).

5. Critères d'exclusions

Etaient exclus de l'étude les patients qui avaient avant la réalisation du prélèvement sanguin, un antécédent d'ABPA traité ou en cours de traitement, une autre forme d'aspergillose (aspergillome, aspergillose pulmonaire chronique, aspergillose pulmonaire invasive et semi-invasive), ou une pathologie évolutive susceptible d'augmenter le taux d'éosinophile sanguin (parasitoses, granulomatose éosinophilique avec polyangéite, syndrome hyperéosinophilique, pneumopathies à éosinophiles, hémopathie maligne), un traitement en cours susceptible d'interférer avec le dosage des polynucléaires éosinophiles (corticothérapie orale > 10 mg/j d'équivalent Prednisone, biothérapie par Mepolizumab ou Benralizumab), toute pathologie évolutive susceptible d'interférer avec le dosage des IgE totales (syndrome hyper IgE), un traitement en cours susceptible d'interférer avec le dosage des IgE totales (Omalizumab), un traitement en cours susceptible d'interférer avec le dosage d'IgE *Aspergillus fumigatus* ou avec la sérologie aspergillaire (immunothérapie allergénique aux moisissures, traitement antifongique tels que Itraconazole, Voriconazole, Isavuconazole, Posaconazole), les patients mineurs, les patients suivis en dehors du CHU de Rouen.

6. Données cliniques et spirométriques

Les données cliniques, tels que l'anamnèse, la nature de la pathologie pulmonaire sous-jacente (asthme, BPCO, mucoviscidose, séquelle tuberculeuse) basée sur l'évaluation du clinicien, l'examen physique, étaient obtenues à partir des comptes rendus de consultation de

pneumologie ou d'hospitalisation en pneumologie. Les patients exacerbateurs fréquents étaient définis par la présence d'au moins deux exacerbations de la pathologie pulmonaire sous-jacente sur les 12 derniers mois précédant le prélèvement sanguin (110). La consultation ou l'hospitalisation était soit concomitante du dosage des IgE Af, soit avait lieu dans le mois suivant le dosage. Les résultats de la spirométrie étaient obtenus, soit directement à partir du compte rendu de l'épreuve fonctionnelle respiratoire lorsqu'il était disponible sur le système informatique de l'hôpital, soit à partir des comptes rendus de consultation.

7. Données biologiques

a. Dosage des IgE spécifiques *Aspergillus fumigatus* et des IgE dirigées contre les antigènes recombinants d'*Aspergillus fumigatus*

Les prélèvements sanguins étaient conservés à +4°C et analysés dans les 7 jours au laboratoire d'Immunologie-Allergologie du CHU de Rouen. Les échantillons surnuméraires étaient stockés à -20°C dans la sérothèque du laboratoire. Le dosage des IgE spécifiques d'extrait brut d'*Aspergillus fumigatus* (IgE Af) et des IgE dirigées contre les antigènes recombinants d'*Aspergillus fumigatus* (IgE rAsp f1, rAsp f2, rAsp f3, rAsp f4, rAsp f6) a été réalisé grâce au système ImmunoCAP® (Thermo Fisher Scientific, Uppsala, Suède) et correspondent respectivement aux codes m3, m218, m219, m220, m221 et m222 du catalogue Thermo Fischer. Le seuil minimal pour détecter la présence d'IgE Af et des IgE rAsp dans les échantillons plasmatiques était de 0.1 kUA/L. Le dosage des IgE rAsp était effectué sur le même prélèvement sanguin que le dosage des IgE Af, soit le jour même, soit lors d'une analyse complémentaire à partir de la sérothèque du laboratoire.

b. Dosage des IgE totales

Les prélèvements sanguins étaient conservés à +4°C et analysés dans les 7 jours au laboratoire d'Immunologie-Allergologie du CHU de Rouen. Le dosage des IgE totales était réalisé sur le même prélèvement sanguin que le dosage des IgE Af et rAsp. Le seuil minimal de détection est de 2 kU/L. Le seuil maximal du dosage des IgE totales est fixé à 5000 kU/L, aucun résultat n'étant rendu avec une valeur supérieure à celle-ci.

c. Sérologie aspergillaire

Les prélèvements sanguins étaient conservés à +4°C et analysés dans les 21 jours au laboratoire de Parasitologie du CHU de Rouen. Dans notre centre, le taux d'IgG spécifique d'*Aspergillus fumigatus* était considéré comme positif si le taux d'IgG anti-Af mesuré par

dosage immuno-enzymatique EIA ® (Bio-Rad Laboratories, Inc.), en technique ELISA, était supérieur à 10 UA/mL, ou s'il y avait une positivité en Western Blot pour au moins deux éléments protéiques parmi les suivants : p16, p18-20, p22 et p30. Il n'existe pas à notre connaissance d'étalon international pour la mesure des IgG anti-aspergillaires ni d'équivalence entre les mesures faites sur les automates utilisant le système EIA Bio-Rad ® et les automates utilisant le système ImmunoCAP Thermo Fischer ® qui ont servi à déterminer le seuil de 27 mgA/L pour le diagnostic d'ABPA selon les critères proposés par Agarwal (11).

d. Dosage des polynucléaires éosinophiles

L'analyse était réalisée dans les 4 heures après le prélèvement au laboratoire d'Hématologie du CHU de Rouen. L'antécédent d'éosinophilie sanguine > 500 cellules / μ L était recherché chez les patients à l'état stable, en dehors de tout contexte infectieux intercurrent, sur un prélèvement réalisé soit le même jour que le dosage des IgE Af, soit sur un prélèvement antérieur au dosage des IgE Af. En cas de plusieurs antécédents d'éosinophilie sanguine > 500 cellules / μ L, on retenait en priorité le taux le plus élevé sur l'année précédant le dosage des IgE Af. Un ratio éosinophiles/leucocytes sanguins était calculé afin de pouvoir comparer les groupes pour l'éosinophilie quelle que soit la leucocytose.

8. Imagerie thoracique

L'antécédent d'imagerie thoracique compatible avec une ABPA était recherché à partir d'une tomodensitométrie thoracique récente (moins de 3 ans), ou à défaut, à partir d'une radiographie thoracique. Toutes les tomodensitométries étaient interprétées par un radiologue et relues par un pneumologue. L'imagerie était considérée comme évocatrice d'une ABPA en présence d'anomalies associant des bronchectasies, des impactions mucoïdes, du mucus hyperdense, des nodules ou condensations labiles, et notamment si ces anomalies étaient à prédominance apicale et/ou proximale (58).

9. Analyses statistiques

Un appariement individuel a été effectué a priori pour les facteurs de confusion portant sur le sexe et la pathologie pulmonaire sous-jacente (cf. « conditions préalables » des critères diagnostiques de l'ABPA) avec un ratio de 1:1 (un cas pour un témoin). Une stratification a été effectuée a priori pour les autres facteurs de confusion : l'âge, le sexe, l'indice de masse corporel, le VEMS, l'antécédent d'asthme en cas de BPCO, et l'antécédent d'allergie à un pneumallergène (autre que *Aspergillus fumigatus*).

Les résultats des IgE rAsp f1, f2, f3, f4, f6 étaient comparés entre le groupe des cas et des témoins. La sensibilité et la spécificité était calculée pour chaque rAsp individuellement, et pour une association de rAsp telle que décrit dans la littérature : association rAsp f1-f3 et f4-f6 (86). Ces analyses ont été réalisées à la fois pour un seuil de positivité fixé à 0.1 kUA/L (seuil de détection de l'automate), et pour un seuil de positivité fixé à 0.35 kUA/L par analogie au seuil défini par les critères ISHAM (10) pour la positivité des IgE Af dans le diagnostic d'ABPA. Enfin un seuil de positivité tentant d'approcher des performances diagnostiques optimales en termes de sensibilité et spécificité était recherché à partir de l'analyse des courbes ROC et du calcul de l'AUC. De même, une association de rAsp offrant les meilleures performances diagnostiques était recherchée. Une analyse en sous-groupe était réalisée pour chaque pathologie pulmonaire sous-jacente.

Les données ont été évaluées par les tests de normalité d'Agostino-Pearson et Kolmogorov-Smirnov. Les résultats sont exprimés en nombre et pourcentage, moyenne et déviation standard (DS) pour les valeurs à distribution normale, en médiane et interquartiles (1e et 3e interquartile) pour les valeurs à distribution non-normale. Les comparaisons ont été effectuées à l'aide du test t de Student pour les variables à distribution normale et test de Wilcoxon-Mann-Whitney pour les variables à distribution non normale. Une analyse des courbes ROC et un calcul de sensibilité et spécificité a été réalisé pour évaluer la performance pour le diagnostic d'ABPA. Le niveau de significativité retenu pour les différents tests était fixé à 0.05. Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel GraphPad Prism 6® pour Mac OS X ® (GraphPad Software, La Jolla, CA, USA).

IV. Résultats

1. Population étudiée

Sur 460 prélèvements sanguins avec un dosage d'IgE *Aspergillus fumigatus* positif (≥ 0.1 kU/L), neuf concernaient des patients pour lesquels les critères d'ABPA étaient remplis pour la première fois (figure 13). Parmi ces 9 patients, tous avaient un trouble ventilatoire obstructif (asthme ou BPCO). Aucun patient n'était atteint de mucoviscidose, ni porteur de séquelle post-tuberculeuse. L'incidence annuelle de l'ABPA au CHU de Rouen était de 2.78% (9/326) dans la population de patients faisant la preuve d'une sensibilisation à *Aspergillus fumigatus* au cours d'un prélèvement biologique.

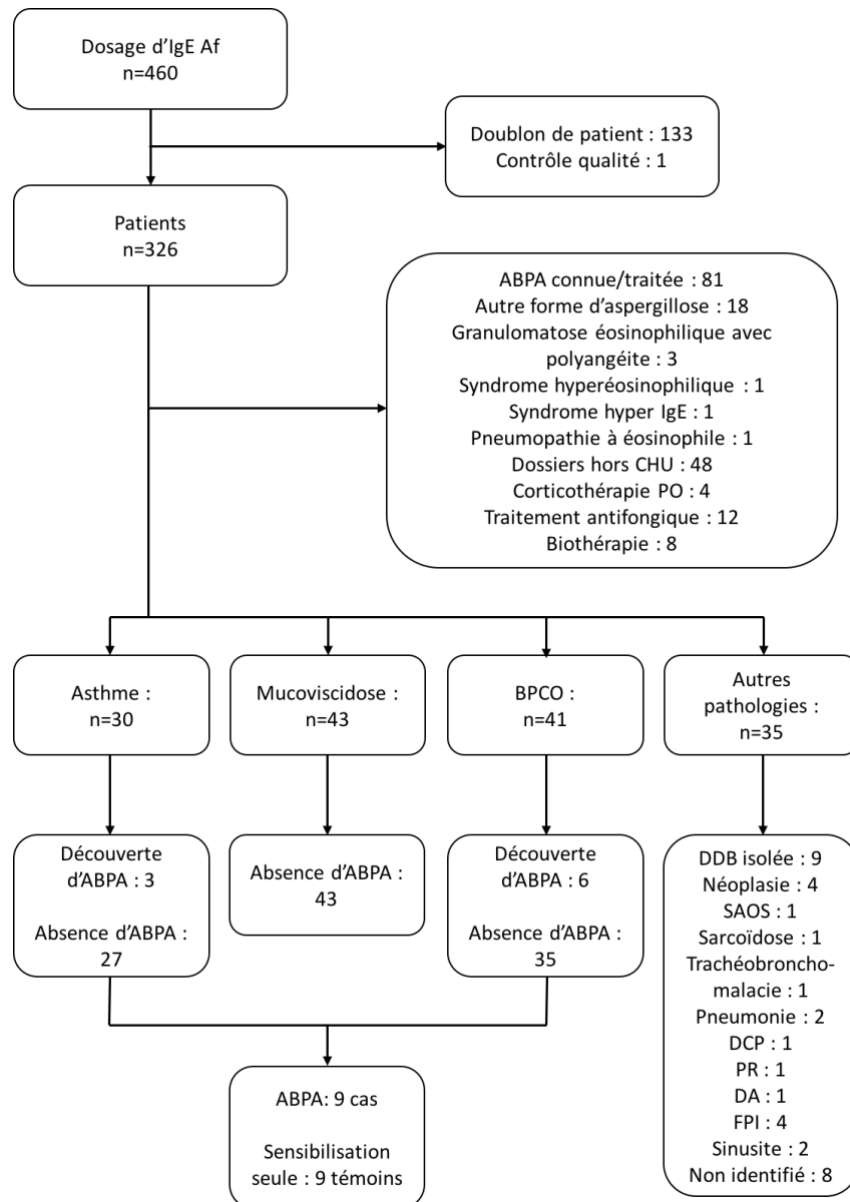


Figure 13 : diagramme de flux

2. Caractéristiques des patients

Les caractéristiques des patients sont résumées dans le tableau I. Au total, 18 patients ont été inclus dans l'étude : neuf patients présentaient une ABPA nouvellement diagnostiquée et étaient inclus dans le groupe des cas, et neuf patients présentant une sensibilisation à Af sans ABPA étaient inclus dans le groupe des témoins après appariement. La pathologie sous-jacente à l'ABPA était soit un asthme (cas : n=3 ; témoins : n=3) soit une BPCO (cas : n=6 ; témoins : n=6). Les patients étaient majoritairement des hommes (sex-ratio homme/femme : 8/1), non-obèses (IMC : 25 ± 2 kg/m²), âgés en moyenne de 66 ± 9 ans. Ils présentaient pour 44% d'entre eux une allergie respiratoire associée, sans autre comorbidité respiratoire en dehors de la pathologie pulmonaire sous-jacente. La symptomatologie était peu spécifique (toux, dyspnée, râles sibilants), et il n'y avait pas de différence significative sur le taux d'exacerbation entre les deux groupes. Le trouble ventilatoire obstructif était modéré à sévère (VEMS, % : 58.3 ± 21.6 dans le groupe ABPA ; 52.6 ± 25.8 dans le groupe témoin ; p : 0.648), et la prise de corticostéroïdes inhalés était similaire dans les deux groupes avec 78% de patients traités dans chaque groupe.

Tableau I : Caractéristiques des patients

	Cas : ABPA n = 9	Témoins : Sensibilisation à Af n = 9	p
Variables démographiques			
Sexe masculin, n	8 (90%)	8 (90%)	1.000
Age, années	66 ±11	65 ±7	0.813
IMC, kg/m ²	24.7 ±2.24	25.9 ±2.44	0.311
Comorbidités			
Tabagisme actif non sévère, n	2 (25%)	1 (11%)	0.577
Allergie respiratoire, n	4 (44%)	4 (44%)	1.000
RGO, n	0 (0%)	1 (11%)	1.000
SAOS, n	1 (11%)	0 (0%)	1.000
Anamnèse			
Exacerbateur fréquent, n	5 (56%)	2 (22%)	0.335
Examen physique			
Dyspnée, n	7 (78%)	8 (90%)	1.000
Toux, n	5 (56%)	7 (78%)	0.620
Expectoration, n	3 (33%)	4 (44%)	0.637
Râles sibilants, n	5 (56%)	6 (67%)	1.000
Traitement inhalé			
Corticostéroïdes inhalée, n	7 (78%)	7 (78%)	1.000
Posologie*, µg/j	500 [92-1000]	1000 [250-2000]	0.378
Epreuve fonctionnelle respiratoire			
VEMS, L	1.64 ±0.71	1.31 ±0.64	0.401
VEMS, %	58.3 ±21.6	52.6 ±25.8	0.648
CVF, L	3.08 ±1.19	2.77 ±0.93	0.615
CVF, %	83.6 ±15.3	82.7 ±44.6	0.958
VEMS/CVF, %	54.6 ±18.9	51.5 ±10.8	0.710
CPT, L	6.53 ±1.22	6.61 ±1.54	0.932
CPT, %	109.3 ±14.5	108.3 ±27.5	0.941

*équivalent béclométasone (3µm)

Les résultats sont exprimés en nombre (%), moyenne déviation avec déviation standard, ou médiane et écart interquartile [q1-q3].

3. Critères diagnostiques d'ABPA

Les résultats sur les critères diagnostiques d'ABPA sont résumés dans le tableau II. Les taux médians d'IgE totales et d'IgE Af, appartenant aux critères obligatoires pour le diagnostic d'ABPA, étaient significativement plus élevés dans le groupe ABPA par rapport au groupe témoin : 1073 [734-2081] vs. 326 [32-930] kU/L (p : 0.032), et 9.52 [2.28-38.90] vs. 0.84 [0.58-3.67] kU/L (p : 0.024), respectivement. Concernant les critères additionnels, seul le taux d'éosinophile était statistiquement plus élevé dans le groupe ABPA (taux moyen de polynucléaire éosinophile sanguin : 1.04 ± 0.30 vs. 0.57 ± 0.49 G/L ; p : 0.026). Parmi les anomalies radiologiques, la présence de bronchiectasies et d'impactions mucoïdes avait tendance à être plus fréquente dans le groupe ABPA par rapport au groupe témoin : 78% vs. 22% (p : 0.057) dans les deux cas.

Tableau II : taux et fréquence des différents critères diagnostiques d'ABPA

	Cas : ABPA n = 9	Témoins : Sensibilisation à Af n = 9	p
Données biologiques			
IgE totales, kU/L	1073 [734-2081]	326 [32-930]	0.032
IgE Af, kU/L	9.52 [2.28-38.90]	0.84 [0.58-3.67]	0.024
IgG anti-Af (ELISA), UA/mL	18.5 [4.9-23.1]	0.7 [0.1-31.0]	0.118
Eosinophilie sanguine, G/L	1.04 ± 0.30	0.57 ± 0.49	0.026
Eosinophiles/leucocytes sanguins, %	12.0 ± 4.2	6.8 ± 5.4	0.040
Anomalies radiologiques			
Nodule labile, n	7 (78%)	3 (33%)	0.153
Condensation labile, n	3 (33%)	1 (11%)	0.577
Bronchiectasie, n	7 (78%)	2 (22%)	0.057
Impaction mucoïde, n	7 (78%)	2 (22%)	0.057
Mucus hyperdense, n	0 (0%)	0 (0%)	NA
Prédominance apicale, n	4 (44%)	2 (22%)	0.620
Prédominance proximale, n	1 (11%)	0 (0%)	1.000

4. Etude de la réactivité IgE aux principales protéines recombinantes d'*Aspergillus*

Au seuil de 0.1 kU/L, les IgE rAsp f2 et f6 étaient plus fréquemment positives dans le groupe ABPA par rapport au groupe témoin, respectivement : 100% vs. 33% (p : 0.009), et 78% vs. 11% (p : 0.015). Au seuil de 0.35 kU/L, seule la positivité de rAsp f2 était statistiquement plus fréquente dans le groupe ABPA (78% vs. 0%, p : 0.002), et il existait une tendance non significative pour rAsp f1 (78% vs. 22%, p : 0.057) et pour rAsp f6 (44% vs. 0%, p : 0.082). Les données sont résumées dans le tableau III.

Tableau III : fréquence des IgE rAsp positives

	Cas : ABPA n = 9	Témoins : Sensibilisation à Af n = 9	p
rAsp f1, n			
Seuil : ≥ 0.10 kU/L	9 (100%)	9 (100%)	1.000
Seuil : > 0.35 kU/L	7 (78%)	2 (22%)	0.057
rAsp f2, n			
Seuil : ≥ 0.10 kU/L	9 (100%)	3 (33%)	0.009
Seuil : > 0.35 kU/L	7 (78%)	0 (0%)	0.002
rAsp f3, n			
Seuil : ≥ 0.10 kU/L	6 (67%)	3 (33%)	0.347
Seuil : > 0.35 kU/L	5 (56%)	3 (33%)	0.637
rAsp f4, n			
Seuil : ≥ 0.10 kU/L	4 (44%)	1 (11%)	0.294
Seuil : > 0.35 kU/L	3 (33%)	0 (0%)	0.206
rAsp f6, n			
Seuil : ≥ 0.10 kU/L	7 (78%)	1 (11%)	0.015
Seuil : > 0.35 kU/L	4 (44%)	0 (0%)	0.082

Les patients ABPA présentait au diagnostic des taux médians de rAsp f1, f2 et f6 significativement plus élevés par rapport au groupe témoin : 1.41 [0.34-28.38] vs. 0.19 [0.12-0.38] (p : 0.011) ; 1.10 [0.45-9.15] vs. <0.10 [<0.10-0.16] (p : <0.001) ; 0.19 [<0.10-3.5] vs. <0.10 [<0.10-<0.10] (p : 0.006), respectivement. Les résultats sont présentés dans le tableau IV et sur la figure 14.

Tableau IV : taux médian pour chaque IgE rAsp

	Cas : ABPA n = 9	Témoins : Sensibilisation à Af n = 9	p
rAsp f1, kU/L	1.41 [0.34-28.38]	0.19 [0.12-0.38]	0.011
rAsp f2, kU/L	1.10 [0.45-9.15]	<0.10 [<0.10-0.16]	<0.001
rAsp f3, kU/L	1.22 [<0.10-12.18]	<0.10 [<0.10-0.78]	0.089
rAsp f4, kU/L	<0.10 [<0.10-0.42]	<0.10 [<0.10-<0.10]	0.135
rAsp f6, kU/L	0.19 [<0.10-3.5]	<0.10 [<0.10-<0.10]	0.006

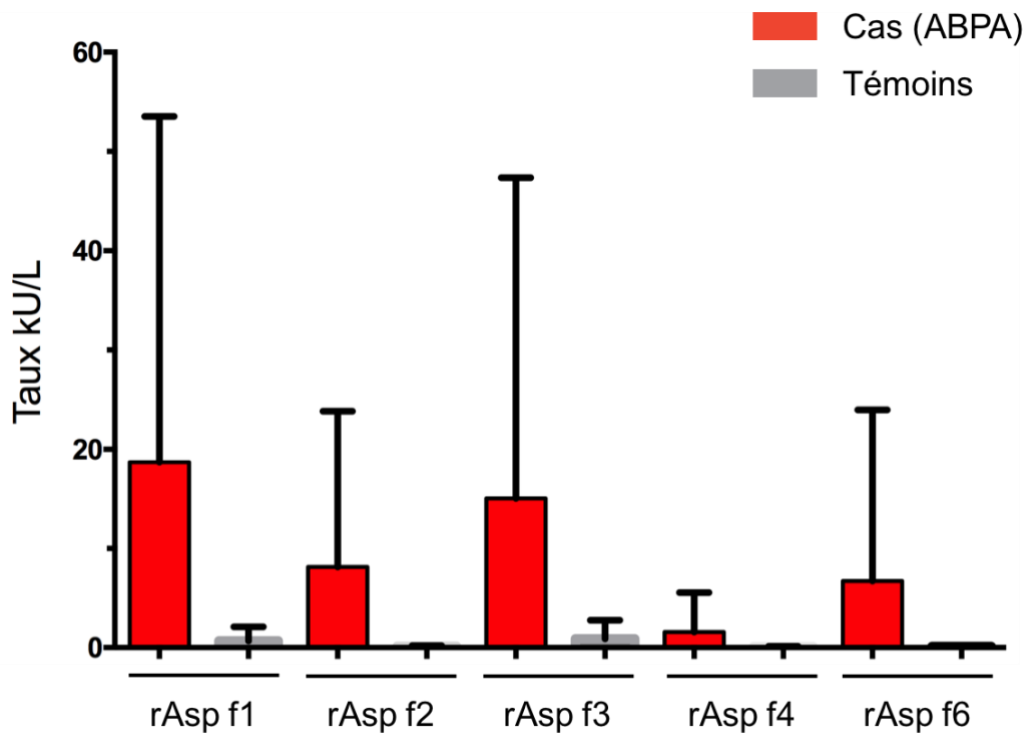


Figure 14 : taux médian pour chaque IgE rAsp

5. Performances diagnostiques pour chaque recombinant

L'analyse des courbes ROC (figure 15) a permis de montrer que, pris individuellement, les performances diagnostiques de rAsp f1 (AUC : 0.86, p : 0.012), rAsp f2 (AUC : 0.96, p<0.001) et rAsp f6 (AUC : 0.85, p : 0.012) étaient meilleures que celles de rAsp f3 (AUC : 0.73, p : 0.102) et rAsp f4 (AUC : 0.65, p : 0.290). Les IgE rAsp f1 et f2 semblaient montrer de bons résultats sur la sensibilité au seuil de 0.1 kU/L, alors que la spécificité était meilleure pour rAsp f2, f4 et f6 au seuil de 0.35 kU/L. Les résultats sont présentés dans le tableau V. A partir de l'analyse des courbes ROC, un seuil intermédiaire à 0.22 kU/L permettait d'obtenir une sensibilité et une spécificité de 89 % pour rAsp f2.

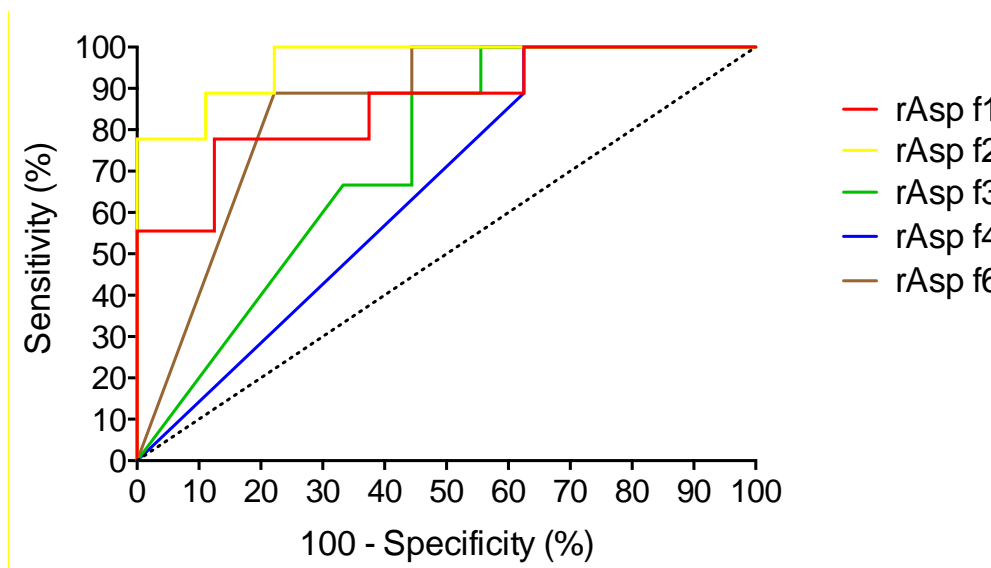


Figure 15 : courbe ROC pour chaque rAsp

Tableau V : performances diagnostiques pour chaque rAsp

rAsp	Seuil (kU/L)	Sensibilité (IC 95%), %	Spécificité (IC 95%), %
f1	≥0.1	100 (66.4-100)	0 (0-33.6)
	>0.35	77.8 (40-97.2)	77.8 (40-97.2)
f2	≥0.1	100 (66.4-100)	66.7 (29.9-92.5)
	>0.35	77.8 (40-97.2)	100 (66.4-100)
f3	≥0.1	66.7 (29.9-92.5)	66.7 (29.9-92.5)
	>0.35	55.6 (21.2-86.3)	66.7 (29.9-92.5)
f4	≥0.1	44.4 (13.7-78.8)	88.9 (51.8-99.7)
	>0.35	33.3 (7.49-70.1)	100 (66.4-100)
f6	≥0.1	77.8 (40-97.2)	88.9 (51.8-99.7)
	>0.35	44.4 (13.7-78.8)	100 (66.4-100)

La sensibilité passait à 89% au seuil de 0.35 kU/L pour les patients ayant des IgE positives soit pour rAsp f1, soit pour rAsp f3. De la même manière, une meilleure sensibilité (89%) était observée, sans modifier la spécificité (89%), lorsqu'on considère les IgE positives soit pour rAsp f4, soit pour rAsp f6, au seuil de 0.1 kU/L. Enfin, des IgE positives à rAsp f1 ou rAsp f2 au seuil de 0.35 kU/L permettent d'augmenter la sensibilité globale par rapport au dosage de ces mêmes IgE pris individuellement. Les résultats sont présentés dans le tableau VI.

Tableau VI : performances diagnostiques pour une combinaison de rAsp

rAsp	Seuil (kU/L)	Sensibilité (IC 95%), %	Spécificité (IC 95%), %
f1 ou f3	≥0.1	100 (66.4-100)	0 (0-33.6)
	>0.35	88.9 (51.8-99.7)	66.7 (29.9-92.5)
f4 ou f6	≥0.1	88.9 (51.8-99.7)	88.9 (51.8-99.7)
	>0.35	55.6 (21.2-86.3)	100 (66.4-100)
f1 ou f2	≥0.1	100 (66.4-100)	0 (0-33.6)
	>0.35	100 (66.4-100)	77.8 (40-97.2)

6. Analyse des sous-groupes asthme et BPCO

a. Description du sous-groupe « asthme »

Dans le groupe asthme, les patients étaient âgés en moyenne de 63±8.5 ans et avaient un IMC moyen de 26.5±3.5 kg/m². Le sex-ratio H/F était 2 : 1. Les patients étaient vus en consultation ou hôpital de jour dans 83% des cas. L'asthme était généralement suivi depuis une trentaine d'années (32±14ans). Les patients ABPA n'avaient pas d'antécédent de tabagisme, et seul un témoin présentait un tabagisme actif non sévère. Deux tiers des patients avaient une allergie à un autre pneumallergène associée. Le VEMS moyen était de 75±13 %. Seul un patient dans chaque groupe (cas et témoin) avait un traitement uniquement par bronchodilatateur de courte durée d'action, les autres avaient au moins un corticostéroïde inhalé. Aucun patient n'avait de corticothérapie orale en cours. Tous les cas remplissaient l'ensemble des critères diagnostiques d'ABPA (les deux critères obligatoires et les trois critères additionnels), sauf un pour lequel la sérologie aspergillaire était négative (critère additionnel). Les anomalies radiologiques chez les patients ABPA étaient principalement marquées par la présence d'impactions mucoïdes (100%) et de bronchectasies (67%). Deux tiers d'entre eux étaient exacerbateurs fréquents, alors qu'aucun témoin asthmatique ne présentait ce profil.

b. Description du sous-groupe « BPCO »

Les patients du groupe BPCO étaient tous de sexe masculin. L'âge moyen était de 67 ± 8.7 ans et l'IMC à 24.7 ± 1.4 kg/m². Soixante-quinze pourcents d'entre eux présentaient une BPCO de stade GOLD 3 ou 4, avec un VEMS moyen à 43 ± 19 %. Le diagnostic d'ABPA était fait au cours d'une hospitalisation dans la moitié des cas. Un antécédent d'asthme était retrouvé dans la moitié des cas chez les patients BPCO présentant une ABPA. Un passé tabagique était retrouvé dans tous les cas, avec un tabagisme moyen estimé à 44 ± 28 paquet-année (46 ± 35 dans le groupe ABPA et 43 ± 24 dans le groupe témoin). Une allergie respiratoire associée était présente dans deux tiers des cas. Parmi les patients présentant une ABPA, 50% étaient exacerbateurs fréquents (contre 33% dans le groupe témoin BPCO) et 83% bénéficiaient d'une corticothérapie inhalée avec des doses journalières médianes de 750 [138-1000] µg d'équivalent béclométhasone. Tous les cas remplissaient l'ensemble des critères diagnostiques d'ABPA (les deux critères obligatoires et les trois critères additionnels), sauf un pour lequel la sérologie aspergillaire était négative (critère additionnel). Les anomalies scannographiques principalement relevées chez les patients ABPA étaient les impactions mucoïdes (67%) et les bronchectasies (83%).

c. Comparaison des profils biologiques chez les patients ABPA

i. Polynucléaire éosinophile

Parmi les patients du groupe ABPA, les asthmatiques avaient une éosinophilie plasmatique médiane de 0.85 [0.62-1.07] G/L contre 1.17 [0.81-1.36] G/L pour les BPCO. Il n'y avait pas de différence significative entre les deux sous-groupes ($p : 0.262$) (figure 16).

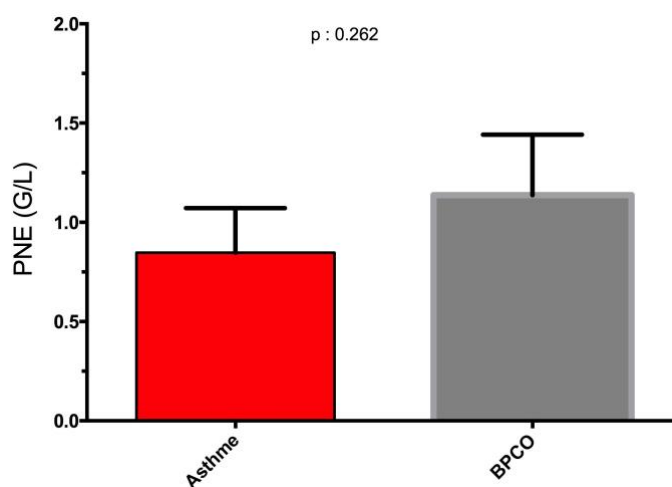


Figure 16 : comparaison des taux des polynucléaires éosinophiles plasmatiques chez les patients ABPA.

ii. Sérologie aspergillaire (ELISA)

Parmi les patients du groupe ABPA, les asthmatiques avaient un taux d'IgG anti-Af médian de 22.8 [0.4-23.4] UA/mL contre 15.4 [7.0-34.8] UA/mL pour les BPCO. Il n'y avait pas de différence significative entre les deux sous-groupes ($p : 0.905$) (figure 17).

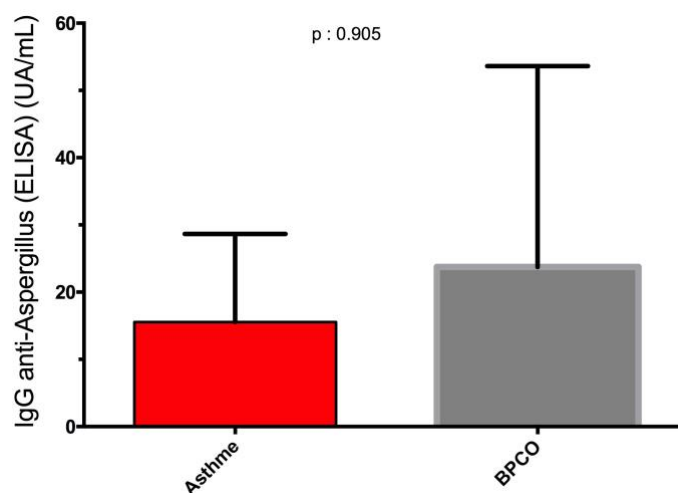


Figure 17 : comparaison des taux d'IgG anti-Af (ELISA) chez les patients ABPA.

iii. IgE totales

Parmi les patients du groupe ABPA, les asthmatiques avaient un taux d'IgE totales médian de 745 [630-2040] kU/L contre 1339 [749-2841] pour les BPCO. Il n'y avait pas de différence significative entre les deux sous-groupes ($p : 0.381$) (figure 18).

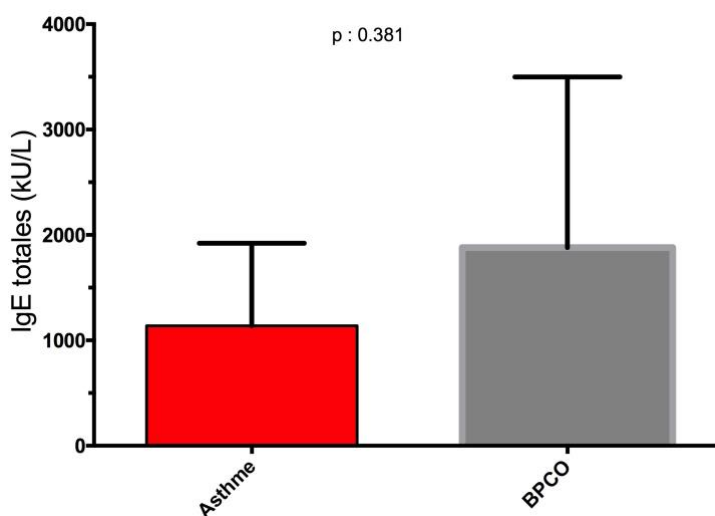


Figure 18 : comparaison des taux d'IgE totales chez les patients ABPA.

iv. IgE spécifiques Af

Les taux médians d'IgE spécifiques d'*Aspergillus fumigatus* étaient significativement plus élevés dans le sous-groupe BPCO par rapport au sous-groupe asthme, avec respectivement 1.13 [0.55-3.42] kU/L et 24.4 [8.94-61.8] kU/L (p : 0.024) (figure 19).

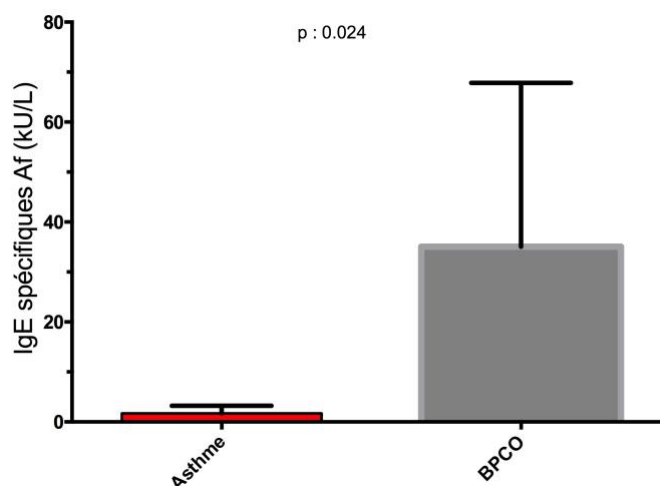


Figure 19 : comparaison des taux d'IgE spécifiques Af chez les patients ABPA.

v. Recombinants (rAsp)

En cas d'ABPA, les profils de sensibilisation à rAsp f1 et rAsp f2 étaient similaires pour l'asthme et la BPCO. En revanche, ils avaient tendance à différer pour rAsp f3 et rAsp f4 avec une positivité plus fréquente chez les BPCO. Pour rAsp f6, les résultats étaient plus contrastés (tableau VII).

Tableau VII : comparaison des profils de positivité pour chaque rAsp chez les patients ABPA.

rAsp	Seuil (kU/L)	Asthme (n=3)	BPCO (n=6)	p
f1	≥0.1	3 (100%)	6 (100%)	1.000
	>0.35	2 (67%)	5 (83%)	1.000
f2	≥0.1	3 (100%)	6 (100%)	1.000
	>0.35	2 (67%)	5 (83%)	1.000
f3	≥0.1	1 (33%)	5 (83%)	0.226
	>0.35	1 (33%)	4 (67%)	0.524
f4	≥0.1	0 (0%)	4 (67%)	0.167
	>0.35	0 (0%)	3 (50%)	0.464
f6	≥0.1	3 (100%)	4 (67%)	0.500
	>0.35	1 (33%)	3 (50%)	1.000

V. Discussion

1. Données épidémiologiques

Dans notre étude, la prévalence de l'ABPA chez les patients sensibilisés à *Aspergillus fumigatus* était de 9.5% chez les asthmatiques, de 6.7% chez les BPCO et de 11.4% chez les patients atteints de mucoviscidose. L'incidence de l'ABPA était d'environ 3% par an dans notre population d'étude. Dans la littérature, l'incidence de l'ABPA dans l'asthme est estimée au maximum à 4% (31). Les données concernant la prévalence de l'ABPA dans l'asthme sensibilisé à *Aspergillus fumigatus* sont très hétérogènes, et varient de 14 à 68% selon une dizaine d'études datant de 1976 à 2008 (30,32). Dans une étude prospective menée chez deux-cents patients atteints de BPCO sans antécédent d'asthme, 10% étaient sensibilisés à *Aspergillus* et 1% présentaient une ABPA (111). Dans notre étude, la prévalence de l'ABPA peut être sous-estimée chez les asthmatiques et surestimée chez les patients BPCO en raison de la présence d'un antécédent d'asthme chez 50% des patients BPCO présentant une ABPA. La moindre prévalence pourrait également s'expliquer par une période de sporulation plus courte en Normandie par rapport à d'autres régions où la température est plus clémente tout au long de l'année.

2. Population d'étude

Dans notre population d'étude, l'ABPA était plus fréquemment découverte chez des patients BPCO. Les patients BPCO sont plus souvent hospitalisés que les patients asthmatiques, dont le suivi, lorsqu'il est simple, se fait généralement en ambulatoire. D'autre part, la BPCO a été proposée dans les critères d'ABPA il y a moins de trois ans. On peut supposer qu'il existe un pool de patients BPCO porteurs d'une ABPA encore non diagnostiquée plus important que chez les asthmatiques pour qui la possibilité de survenue d'une ABPA est connue depuis plus de soixante ans (38). Par ailleurs, la recherche de l'ABPA est souvent orientée par la découverte d'une hyperéosinophilie sanguine, plus fréquente dans l'asthme que dans la BPCO. De ce fait, la recherche du diagnostic d'ABPA est certainement plus ciblée dans la population de patients BPCO par rapport aux asthmatiques. Notre population de patients BPCO sensibilisés à *Aspergillus fumigatus* et/ou porteurs d'ABPA était représentative de celle retrouvée dans la littérature, à savoir une majorité d'homme d'une soixantaine d'années, ayant un passé tabagique, et présentant un syndrome obstructif sévère aux épreuves fonctionnelles respiratoires (49). La BPCO est jusqu'à deux fois plus fréquente chez les hommes que chez les femmes (112). Ceci peut expliquer en partie la sur-représentation du sexe masculin dans ce groupe de patient. Comme pour l'asthme (113), les exacerbations de BPCO semblent plus

fréquentes chez les patients atteints d'ABPA. Les patients BPCO atteints d'ABPA semblent également présenter les mêmes anomalies radiologiques (broncheectasies et impactions mucoïdes) que les patients ABPA compliquant un asthme ou une mucoviscidose (54). La mucoviscidose étant une maladie rare (prévalence en France d'environ un cas pour cent mille habitants), il n'y a pas eu de découverte d'ABPA chez ces patients au cours de notre étude.

3. Intérêt de l'étude des réactivités IgE aux recombinants d'*Aspergillus fumigatus*

La distinction entre une ABPA et une simple sensibilisation à *Aspergillus fumigatus* peut parfois s'avérer complexe. Dans cette étude nous nous sommes focalisés sur une population de patients ayant fait la preuve d'une sensibilisation à *Aspergillus fumigatus* par la présence d'IgE spécifique contre cette moisissure. Le dosage des différents recombinants apparaît comme une aide au diagnostic d'ABPA. Les IgE rAsp f1 et f2 donnaient de bons résultats sur la sensibilité, alors que la spécificité était meilleure pour rAsp f2, f4 et f6. Ces résultats sont en accord avec ceux de la méta-analyse de Muthu pour rAsp f1, f2, f4 et f6 (86). En revanche rAsp f3 seul n'avait pas montré de bons résultats sur la sensibilité. Ceci peut suggérer un profil de sensibilisation légèrement différent chez les patients BPCO. Toutefois, comme dans l'étude de Cramer (114), une analyse combinée de rAsp f1 et rAsp f3 permettait d'améliorer les performances diagnostiques globales. L'analyse combinée de rAsp f4 et f6 offrait un bon compromis, avec une sensibilité et une spécificité de l'ordre de 90%. Les seuils pour le diagnostic d'ABPA semblent également être différents en fonction des recombinants dans notre étude. En septembre 2019, Muthu et Agarwal publient dans le JACI un article confirmant l'utilité de rAsp f1 et rAsp f2, et proposent des seuils différents pour ces deux recombinants (115). Des études de plus grande ampleur permettraient d'établir des seuils de positivité adaptés à chaque recombinant. Par ailleurs, dans notre étude, nous nous sommes intéressés uniquement aux patients sensibilisés à *Aspergillus fumigatus*. Il serait intéressant d'étudier les valeurs diagnostiques des recombinants chez le tout-venant. Enfin, une grande partie des études sur l'ABPA sont conduites en Inde. Les variations observées dans notre étude par rapport aux autres publications peuvent s'expliquer par des profils de sensibilisation différents en fonction des zones géographiques (116).

4. Limites de l'étude

Bien que portant sur un grand nombre de patients sensibilisés à *Aspergillus fumigatus*, seul une dizaine de patients ont réuni les critères diagnostiques d'ABPA. Le faible nombre de patients rend difficile l'extrapolation des résultats. Il n'est cependant pas rare de retrouver un effectif faible dans les études s'intéressant à l'ABPA. Dans la dernière méta-analyse traitant

des recombinants dans l'ABPA, plus de la moitié des études comportaient moins de vingt cas d'ABPA (86). Par ailleurs, comme dans toute étude en cas-témoins, l'exclusion d'une partie des témoins potentiels conduit à un biais de sélection.

5. Conclusions et perspectives

Notre étude vient confirmer l'intérêt des recombinants dans le diagnostic de l'ABPA chez des patients sensibilisés à *Aspergillus fumigatus*, avec notamment la performance de rAsp f1 et rAsp f2 dans cette indication. Les seuils de positivité mériteraient d'être étudiés pour chaque rAsp dans une étude de plus grande ampleur. Enfin, notre étude précise le profil d'un nouveau groupe de patients, celui des BPCO atteints d'ABPA. Une étude prospective portant sur ce sous-groupe de patients permettrait de mieux caractériser le profil des recombinants dans cette population.

VI. Références bibliographiques

1. Greenberger PA. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Allergy Clin Immunol.* 1 nov 2002;110(5):685-92.
2. Patterson KC, Strek ME. Diagnosis and treatment of pulmonary aspergillosis syndromes. *Chest.* nov 2014;146(5):1358-68.
3. Fukutomi Y, Tanimoto H, Yasueda H, Taniguchi M. Serological diagnosis of allergic bronchopulmonary mycosis: Progress and challenges. *Allergol Int Off J Jpn Soc Allergol.* janv 2016;65(1):30-6.
4. Wark PAB, Gibson PG. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: New concepts of pathogenesis and treatment. *Respirology.* 1 mars 2001;6(1):1-7.
5. Gibson PG. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Semin Respir Crit Care Med.* avr 2006;27(2):185-91.
6. Patterson K, Strek ME. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Proc Am Thorac Soc.* mai 2010;7(3):237-44.
7. Janahi IA, Rehman A, Al-Naimi AR. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with cystic fibrosis. *Ann Thorac Med.* 2017;12(2):74-82.
8. Rosenberg M. Clinical and Immunologic Criteria for the Diagnosis of Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis. *Ann Intern Med.* 1 avr 1977;86(4):405.
9. 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 Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1 oct 2003;37 Suppl 3:S225-264.
10. Agarwal R, Chakrabarti A, Shah A, Gupta D, Meis JF, Guleria R, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: review of literature and proposal of new diagnostic and classification criteria. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol.* août 2013;43(8):850-73.
11. Agarwal R, Sehgal IS, Dhooria S, Aggarwal AN. Developments in the diagnosis and treatment of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Expert Rev Respir Med.* 2016;10(12):1317-34.
12. Moss RB. Treatment options in severe fungal asthma and allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Eur Respir J.* 1 mai 2014;43(5):1487-500.
13. Fresenius, G. 1863. Beiträge zur Mykologie. 3 [Internet]. [cité 30 août 2019]. Disponible sur:
<http://www.mycobank.org/BioloMICS.aspx?TableKey=14682616000000061&Rec=8970&Fiel>

ds=All

14. *ASPERGILLUS*: Etymologie de *ASPERGILLUS* [Internet]. [cité 31 août 2019]. Disponible sur: <https://www.cnrtl.fr/etymologie/aspergillus>
15. Kwon-Chung KJ, Sugui JA. *Aspergillus fumigatus*—What Makes the Species a Ubiquitous Human Fungal Pathogen? PLoS Pathog [Internet]. 5 déc 2013 [cité 2 oct 2017];9(12). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3857757/>
16. Latgé J-P. *Aspergillus fumigatus* and Aspergillosis. Clin Microbiol Rev. avr 1999;12(2):310-50.
17. Ziaee A, Zia M, Goli M. Identification of saprophytic and allergenic fungi in indoor and outdoor environments. Environ Monit Assess. 6 sept 2018;190(10):574.
18. Charpin D, Hughes B, Mallea M, Sutra JP, Balansard G, Vervloet D. Seasonal allergic symptoms and their relation to pollen exposure in south-east France. Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol. mai 1993;23(5):435-9.
19. Segal BH. Aspergillosis. N Engl J Med. 30 avr 2009;360(18):1870-84.
20. Soubani AO, Chandrasekar PH. The Clinical Spectrum of Pulmonary Aspergillosis. CHEST. 1 juin 2002;121(6):1988-99.
21. Kanj A, Abdallah N, Soubani AO. The spectrum of pulmonary aspergillosis. Respir Med. 2018;141:121-31.
22. Shahi M, Ayatollahi Mousavi SA, Nabili M, Aliyali M, Khodavaisy S, Badali H. *Aspergillus* colonization in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Curr Med Mycol. sept 2015;1(3):45-51.
23. Moodley L, Pillay J, Dheda K. Aspergilloma and the surgeon. J Thorac Dis. mars 2014;6(3):202-9.
24. Knutsen AP, Bush RK, Demain JG, Denning DW, Dixit A, Fairs A, et al. Fungi and allergic lower respiratory tract diseases. J Allergy Clin Immunol. févr 2012;129(2):280-91; quiz 292-3.
25. Haute Autorité de Santé - Actualisation des actes de biologie médicale relatifs au diagnostic des infections à *Aspergillus* [Internet]. [cité 31 août 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2736666/fr/actualisation-des-actes-de-biologie-medicale-relatifs-au-diagnostic-des-infections-a-aspergillus
26. Allergies [Internet]. [cité 1 oct 2017]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/thematiques/immunologie-inflammation-infectiologie-et-microbiologie/dossiers-d-information/allergies>
27. Surveillance épidémiologique de l'asthme en France / Asthme / Maladies chroniques et traumatismes / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. [cité 2 oct 2017]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et->

traumatismes/Asthme/Surveillance-epidemiologique-de-l-asthme-en-France

28. Delmas M-C, Guignon N, Leynaert B, Moisy M, Marguet C, Fuhrman C. Augmentation de la prévalence de l'asthme chez le jeune enfant en France. *Rev Mal Respir.* mai 2017;34(5):525-34.
29. Mucoviscidose [Internet]. [cité 2 oct 2017]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/thematiques/genetique-genomique-et-bioinformatique/dossiers-d-information/mucoviscidose>
30. Agarwal R, Aggarwal AN, Gupta D, Jindal SK. *Aspergillus* hypersensitivity and allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with bronchial asthma: systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis.* août 2009;13(8):936-44.
31. Kozlova YI, Frolova EV, Filippova LV, Uchevatkina AE, Aak OV, Klimko NN. [Allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with asthma: Results of a prospective study]. *Ter Arkh.* 2017;89(8):13-6.
32. Maturu VN, Agarwal R. Prevalence of *Aspergillus* sensitization and allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis: systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol.* déc 2015;45(12):1765-78.
33. Fuhrman C, Delmas M-C. Épidémiologie descriptive de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) en France. *Rev Mal Respir.* févr 2010;27(2):160-8.
34. Tracy MC, Okorie CUA, Foley EA, Moss RB. Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis. *J Fungi* [Internet]. 6 juin 2016 [cité 1 sept 2019];2(2). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5753079/>
35. Shah A, Kala J, Sahay S, Panjabi C. Frequency of familial occurrence in 164 patients with allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol.* oct 2008;101(4):363-9.
36. Greenberger PA, Bush RK, Demain JG, Luong A, Slavin RG, Knutsen AP. Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2014;2(6):703-8.
37. Miller PW, Hamosh A, Macek M, Greenberger PA, MacLean J, Walden SM, et al. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene mutations in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Am J Hum Genet.* juill 1996;59(1):45-51.
38. Hinson KFW, Moon AJ, Plummer NS. Broncho-pulmonary aspergillosis; a review and a report of eight new cases. *Thorax.* déc 1952;7(4):317-33.
39. Henderson AH. Allergic aspergillosis: review of 32 cases. *Thorax.* 1 sept 1968;23(5):501.
40. Henderson AH, English MP, Vecht RJ. Pulmonary aspergillosis. *Thorax.* sept 1968;23(5):513-8.

41. Golbert TM. Pulmonary Allergie Aspergillosis. *Ann Intern Med.* 1 mars 1970;72(3):395.
42. Patterson R, Fink JN, Pruzansky JJ, Reed C, Roberts M, Slavin R, et al. Serum immunoglobulin levels in pulmonary allergic aspergillosis and certain other lung diseases, with special reference to immunoglobulin E. *Am J Med.* janv 1973;54(1):16-22.
43. Mearns M. Transient Pulmonary Infiltrations in Cystic Fibrosis due to Allergic Aspergillosis. *Thorax* [Internet]. 1965 [cité 25 août 2019]; Disponible sur: <https://thorax.bmj.com/content/20/5/385>
44. Baxter CG, Denning DW, Jones AM, Todd A, Moore CB, Richardson MD. Performance of two *Aspergillus* IgG EIA assays compared with the precipitin test in chronic and allergic aspergillosis. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* avr 2013;19(4):E197-204.
45. Bafadhel M, Mckenna S, Agbetile J, Fairs A, Desai D, Mistry V, et al. *Aspergillus fumigatus* during stable state and exacerbations of COPD. *Eur Respir J.* 1 janv 2014;43(1):64-71.
46. Huerta A, Soler N, Esperatti M, Guerrero M, Menendez R, Gimeno A, et al. Importance of *Aspergillus* spp. isolation in Acute exacerbations of severe COPD: prevalence, factors and follow-up: the FUNGI-COPD study. *Respir Res.* 2014;15(1):17.
47. Everaerts S, Lagrou K, Dubbeldam A, Lorent N, Vermeersch K, Van Hoeyveld E, et al. Sensitization to *Aspergillus fumigatus* as a risk factor for bronchiectasis in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017;12:2629-38.
48. Agarwal R, Srinivas R, Jindal SK. Allergic bronchopulmonary aspergillosis complicating chronic obstructive pulmonary disease. *Mycoses.* janv 2008;51(1):83-5.
49. Agarwal R, Hazarika B, Gupta D, Aggarwal AN, Chakrabarti A, Jindal SK. *Aspergillus* hypersensitivity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: COPD as a risk factor for ABPA? *Med Mycol.* nov 2010;48(7):988-94.
50. Mir E, Shah A. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in a patient with chronic obstructive pulmonary disease. *Prim Care Respir J J Gen Pract Airw Group.* mars 2012;21(1):111-4.
51. Dhooria S, Kumar P, Saikia B, Aggarwal AN, Gupta D, Behera D, et al. Prevalence of *Aspergillus* sensitisation in pulmonary tuberculosis-related fibrocavitary disease. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis.* juill 2014;18(7):850-5.
52. Agarwal R, Dua D, Choudhary H, Aggarwal AN, Sehgal IS, Dhooria S, et al. Role of *Aspergillus fumigatus*-specific IgG in diagnosis and monitoring treatment response in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Mycoses.* janv 2017;60(1):33-9.
53. Agarwal R, Maskey D, Aggarwal AN, Saikia B, Garg M, Gupta D, et al. Diagnostic

- Performance of Various Tests and Criteria Employed in Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis: A Latent Class Analysis. PLoS ONE [Internet]. 12 avr 2013 [cité 1 oct 2017];8(4). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3625190/>
54. Agarwal R, Khan A, Garg M, Aggarwal AN, Gupta D. Pictorial essay: Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Indian J Radiol Imaging*. oct 2011;21(4):242-52.
 55. Agarwal R, Khan A, Garg M, Aggarwal AN, Gupta D. Chest radiographic and computed tomographic manifestations in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *World J Radiol*. 28 avr 2012;4(4):141-50.
 56. Young K, Aspestrand F, Kolbenstvedt A. High resolution CT and bronchography in the assessment of bronchiectasis. *Acta Radiol Stockh Swed* 1987. nov 1991;32(6):439-41.
 57. Mitchell TA, Hamilos DL, Lynch DA, Newell JD. Distribution and severity of bronchiectasis in allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA). *J Asthma Off J Assoc Care Asthma*. févr 2000;37(1):65-72.
 58. Kaur M, Sudan DS. Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis (ABPA)-The High Resolution Computed Tomography (HRCT) Chest Imaging Scenario. *J Clin Diagn Res JCDR*. juin 2014;8(6):RC05-07.
 59. Goyal R, White CS, Templeton PA, Britt EJ, Rubin LJ. High attenuation mucous plugs in allergic bronchopulmonary aspergillosis: CT appearance. *J Comput Assist Tomogr*. août 1992;16(4):649-50.
 60. Agarwal R. High attenuation mucoid impaction in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *World J Radiol*. 28 janv 2010;2(1):41-3.
 61. Cepicka W. [THE VALIDITY OF THE PRICK TEST AND INTRACUTANEOUS TEST IN THE DIAGNOSIS OF ALLERGIC DISEASES]. *Dermatol Wochenschr*. 9 mai 1964;149:481-90.
 62. Hendrick DJ, Davies RJ, D'Souza MF, Pepys J. An analysis of skin prick test reactions in 656 asthmatic patients. *Thorax*. févr 1975;30(1):2-8.
 63. Prick-tests | e-allergie.fr [Internet]. [cité 28 août 2019]. Disponible sur: <http://e-allergie.fr/allergologie-g%C3%A9n%C3%A9rale/tests-cutan%C3%A9s/prick-tests>
 64. Prausnitz C, Küstner H. Studien iibu die Heberernpfindlickeit. *Zbl Bakt Abt Orig*. 1921;86:160-9.
 65. Ishizaka K, Ishizaka T. Identification of gamma-E-antibodies as a carrier of reaginic activity. *J Immunol Baltim Md* 1950. déc 1967;99(6):1187-98.
 66. Plebani M, Bernardi D, Basso D, Borghesan F, Faggian D. Measurement of specific immunoglobulin E: intermethod comparison and standardization. *Clin Chem*. sept 1998;44(9):1974-9.

67. Détection sérique des IgE spécifiques d'allergènes - Revue Médicale Suisse [Internet]. [cité 29 août 2019]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2005/RMS-15/30312>
68. Survol historique de la connaissance des allergènes - AllerData - le site de l'allergologie moléculaire. [Internet]. [cité 29 août 2019]. Disponible sur: <https://www.allerdata.com/spip.php?article19>
69. Allergen Search Results [Internet]. [cité 2 oct 2017]. Disponible sur: http://www.allergen.org/search.php?allergen_source=Aspergillus+fumigatus
70. Lexique - AFPRAL [Internet]. [cité 29 août 2019]. Disponible sur: <https://allergies.afpral.fr/allergie/lexique>
71. Allergènes recombinants | e-allergie.fr [Internet]. [cité 30 août 2019]. Disponible sur: <http://e-allergie.fr/allergologie-g%C3%A9n%C3%A9rale/tests-cutan%C3%A9s/allerg%C3%A8nes-recombinants>
72. Asp f 1 Allergen Details [Internet]. [cité 2 oct 2017]. Disponible sur: <http://www.allergen.org/viewallergen.php?aid=97>
73. Bowyer P, Denning DW. Genomic analysis of allergen genes in *Aspergillus* spp.: the relevance of genomics to everyday research. *Med Mycol.* 1 févr 2007;45(1):17-26.
74. Asp f 2 Allergen Details [Internet]. [cité 2 oct 2017]. Disponible sur: <http://www.allergen.org/viewallergen.php?aid=106>
75. Asp f 4 Allergen Details [Internet]. [cité 2 oct 2017]. Disponible sur: <http://www.allergen.org/viewallergen.php?aid=114>
76. Asp f 3 Allergen Details [Internet]. [cité 2 oct 2017]. Disponible sur: <http://www.allergen.org/viewallergen.php?aid=112>
77. Asp f 6 Allergen Details [Internet]. [cité 2 oct 2017]. Disponible sur: <http://www.allergen.org/viewallergen.php?aid=116>
78. Crameri R. Structural aspects of fungal allergens. *Semin Immunopathol.* 1 mars 2015;37(2):117-21.
79. Postigo I, Gutiérrez-Rodríguez A, Fernández J, Guisantes JA, Suñén E, Martínez J. Diagnostic value of Alt a 1, fungal enolase and manganese-dependent superoxide dismutase in the component-resolved diagnosis of allergy to Pleosporaceae. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol.* mars 2011;41(3):443-51.
80. Flückiger S, Mittl PRE, Scapozza L, Fijten H, Folkers G, Grütter MG, et al. Comparison of the crystal structures of the human manganese superoxide dismutase and the homologous *Aspergillus fumigatus* allergen at 2-Å resolution. *J Immunol Baltim Md 1950.* 1 févr 2002;168(3):1267-72.
81. Flückiger S, Scapozza L, Mayer C, Blaser K, Folkers G, Crameri R. Immunological

- and structural analysis of IgE-mediated cross-reactivity between manganese superoxide dismutases. *Int Arch Allergy Immunol.* août 2002;128(4):292-303.
82. Vilhelmsson M, Glaser AG, Martinez DB, Schmidt M, Johansson C, Rhyner C, et al. Mutational analysis of amino acid residues involved in IgE-binding to the *Malassezia sympodialis* allergen Mala s 11. *Mol Immunol.* déc 2008;46(2):294-303.
83. Hemmann S, Blaser K, Cramer R. Allergens of *Aspergillus fumigatus* and *Candida boidinii* share IgE-binding epitopes. *Am J Respir Crit Care Med.* déc 1997;156(6):1956-62.
84. Shen HD, Wang CW, Chou H, Lin WL, Tam MF, Huang MH, et al. Complementary DNA cloning and immunologic characterization of a new *Penicillium citrinum* allergen (Pen c 3). *J Allergy Clin Immunol.* avr 2000;105(4):827-33.
85. Yasueda H, Hashida-Okado T, Saito A, Uchida K, Kuroda M, Onishi Y, et al. Identification and cloning of two novel allergens from the lipophilic yeast, *Malassezia furfur*. *Biochem Biophys Res Commun.* 20 juill 1998;248(2):240-4.
86. Muthu V, Sehgal IS, Dhooria S, Aggarwal AN, Agarwal R. Utility of recombinant *Aspergillus fumigatus* antigens in the diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis: A systematic review and diagnostic test accuracy meta-analysis. *Clin Exp Allergy.* 1 sept 2018;48(9):1107-36.
87. Eviction des aéro-allergènes intérieurs | e-allergie.fr [Internet]. [cité 1 sept 2019]. Disponible sur: <http://e-allergie.fr/allergologie-g%C3%A9n%C3%A9rale/allerg%C3%A8nes-a%C3%A9roreport%C3%A9s/eviction-des-a%C3%A9ro-allerg%C3%A8nes-int%C3%A9rieurs>
88. 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.
89. 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.
90. 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. *J Allergy Clin Immunol.* mai 2003;111(5):952-7.
91. Skov M, Høiby N, Koch C. Itraconazole treatment of allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with cystic fibrosis. *Allergy.* août 2002;57(8):723-8.
92. Nepomuceno IB, Esrig S, Moss RB. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis: role of atopy and response to itraconazole. *Chest.* févr 1999;115(2):364-70.
93. Chishimba L, Niven RM, Cooley J, Denning DW. Voriconazole and posaconazole improve asthma severity in allergic bronchopulmonary aspergillosis and severe asthma with

- fungal sensitization. *J Asthma Off J Assoc Care Asthma*. mai 2012;49(4):423-33.
94. Agarwal R. What is the current place of azoles in allergic bronchopulmonary aspergillosis and severe asthma with fungal sensitization. *Expert Rev Respir Med*. août 2012;6(4):363-71.
95. Agbetile J, Bourne M, Fairs A, Hargadon B, Desai D, Broad C, et al. Effectiveness of voriconazole in the treatment of *Aspergillus fumigatus*-associated asthma (EVITA3 study). *J Allergy Clin Immunol*. juill 2014;134(1):33-9.
96. Agarwal R, Dhooria S, Sehgal IS, Aggarwal AN, Garg M, Saikia B, et al. A randomised trial of voriconazole and prednisolone monotherapy in acute-stage allergic bronchopulmonary aspergillosis complicating asthma. *Eur Respir J*. 2018;52(3).
97. Agarwal R, Dhooria S, Singh Sehgal I, Aggarwal AN, Garg M, Saikia B, et al. A Randomized Trial of Itraconazole vs Prednisolone in Acute-Stage Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis Complicating Asthma. *Chest*. mars 2018;153(3):656-64.
98. Pradère P, Garcia G, Humbert M, Aubier M, Taillé C. Omalizumab : qu'avons-nous appris après 10ans d'utilisation ? *Rev Mal Respir*. févr 2016;33(2):117-27.
99. 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. *J Allergy Clin Immunol Pract*. avr 2015;3(2):192-9.
100. van der Ent CK, Hoekstra H, Rijkers GT. Successful treatment of allergic bronchopulmonary aspergillosis with recombinant anti-IgE antibody. *Thorax*. mars 2007;62(3):276-7.
101. Li J-X, Fan L-C, Li M-H, Cao W-J, Xu J-F. Beneficial effects of Omalizumab therapy in allergic bronchopulmonary aspergillosis: A synthesis review of published literature. *Respir Med*. 2017;122:33-42.
102. Khurana S, Brusselle GG, Bel EH, FitzGerald JM, Masoli M, Korn S, et al. Long-term Safety and Clinical Benefit of Mepolizumab in Patients With the Most Severe Eosinophilic Asthma: the COSMEX Study. *Clin Ther*. 22 août 2019;
103. Matsumoto N, Shigekusa T, Matsuo A, Tsubouchi H, Yanagi S, Nakazato M. Allergic bronchopulmonary aspergillosis complicated by eosinophilic chronic rhinosinusitis successfully treated with mepolizumab. *Respirol Case Rep [Internet]*. 16 juill 2019 [cité 1 sept 2019];7(7). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6635141/>
104. Terashima T, Shinozaki T, Iwami E, Nakajima T, Matsuzaki T. A case of allergic bronchopulmonary aspergillosis successfully treated with mepolizumab. *BMC Pulm Med [Internet]*. 27 mars 2018 [cité 1 sept 2019];18. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5870493/>
105. Tsubouchi H, Tsuchida S, Yanagi S, Shigekusa T, Miura M, Sakaguchi K, et al.

- Successful treatment with mepolizumab in a case of allergic bronchopulmonary aspergillosis complicated with nontuberculous mycobacterial infection. *Respir Med Case Rep* [Internet]. 5 juin 2019 [cité 1 sept 2019];28. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6558237/>
106. Agarwal R, Gupta D, Aggarwal AN, Saxena AK, Saikia B, Chakrabarti A, et al. Clinical significance of decline in serum IgE levels in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Respir Med*. 1 févr 2010;104(2):204-10.
107. Agarwal R, Aggarwal AN, Sehgal IS, Dhooria S, Behera D, Chakrabarti A. Utility of IgE (total and *Aspergillus fumigatus* specific) in monitoring for response and exacerbations in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Mycoses*. janv 2016;59(1):1-6.
108. Casaulta C, Flückiger S, Cramer R, Blaser K, Schoeni MH. Time course of antibody response to recombinant *Aspergillus fumigatus* antigens in cystic fibrosis with and without ABPA. *Pediatr Allergy Immunol Off Publ Eur Soc Pediatr Allergy Immunol*. mai 2005;16(3):217-25.
109. Haute Autorité de Santé - Indications du dosage des IgE spécifiques dans le diagnostic et le suivi des maladies allergiques [Internet]. [cité 7 sept 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_464884/fr/indications-du-dosage-des-ige-specifiques-dans-le-diagnostic-et-le-suivi-des-maladies-allergiques
110. Benjelloun H, Maiouak S, Zaghba N, Yassine N, Bakhatar A, Bahlaoui A. Étude comparative du profil des patients porteurs de BPCO exacerbateurs fréquents et non exacerbateurs fréquents. *Rev Mal Respir*. 1 janv 2015;32:A82.
111. Agarwal R, Hazarika B, Gupta D, Aggarwal AN, Chakrabarti A, Jindal SK. *Aspergillus* hypersensitivity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: COPD as a risk factor for ABPA? *Med Mycol*. nov 2010;48(7):988-94.
112. Ntritsos G, Franek J, Belbasis L, Christou MA, Markozannes G, Altman P, et al. Gender-specific estimates of COPD prevalence: a systematic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 10 mai 2018;13:1507-14.
113. Goh KJ, Yip ACA, Lapperre TS, Chan AK, Chew FT, Chotirmall SH, et al. Sensitization to *Aspergillus* species is associated with frequent exacerbations in severe asthma. *J Asthma Allergy*. 21 avr 2017;10:131-40.
114. Cramer R, Hemmann S, Ismail C, Menz G, Blaser K. Disease-specific recombinant allergens for the diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Int Immunol*. août 1998;10(8):1211-6.
115. Muthu V, Singh P, Choudhary H, Sehgal IS, Dhooria S, Prasad KT, et al. Diagnostic cut-offs and clinical utility of recombinant *Aspergillus fumigatus* antigens in the diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 11 sept 2019;

116. Scala E, Villalta D, Uasuf CG, Pignatti P, Pirrotta L, Guerra EC, et al. An atlas of IgE sensitization patterns in different Italian areas. A multicenter, cross-sectional study. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* sept 2018;50(5):217-25.

Introduction : L'Aspergillose Broncho-Pulmonaire Allergique (ABPA) est une pathologie pulmonaire rare, mettant en jeu des mécanismes allergiques, qui est source de décompensation respiratoire. Le diagnostic repose sur la recherche des IgE totales, des IgE spécifiques *Aspergillus fumigatus*, la réalisation d'une imagerie thoracique, le dosage des IgG *Aspergillus fumigatus* et des éosinophiles sanguins. Les critères diagnostiques présentent plusieurs limites en pratique clinique. Les anomalies radiographiques peuvent être labiles, et une imagerie thoracique normale ne permet pas d'exclure le diagnostic. Les éosinophiles sanguins sont variables dans le temps, et sont abaissés par la corticothérapie. Les IgE spécifiques *Aspergillus fumigatus* ne permettent pas de distinguer une simple sensibilisation d'une vraie allergie à *Aspergillus fumigatus*. L'allergologie moléculaire, avec le dosage des IgE dirigées contre les antigènes recombinants d'*Aspergillus fumigatus*, a ouvert une voie pour améliorer le diagnostic d'ABPA. Cette étude a pour objectif d'évaluer l'intérêt du dosage des IgE dirigées contre les antigènes recombinants d'*Aspergillus fumigatus* (rAsp f1, f2, f3, f4, f6) dans le diagnostic de l'ABPA.

Méthodes : Etude monocentrique, rétrospective, sur une cohorte de patients sensibilisés à *Aspergillus fumigatus* entre janvier 2018 et février 2019. Les données des patients présentant une ABPA étaient comparées à des témoins sensibilisés à *Aspergillus fumigatus*.

Résultats : Sur 326 patients sensibilisés à *Aspergillus fumigatus*, 9 avaient une ABPA nouvellement diagnostiquée (asthme n=3 et BPCO n=6). Au seuil de 0.1 kU/L, les IgE rAsp f2 et f6 étaient plus fréquemment positives dans le groupe ABPA par rapport au groupe témoin, respectivement : 100% vs. 33% (p : 0.009), et 78% vs. 11% (p : 0.015). Les performances diagnostiques de rAsp f1 (AUC : 0.86, p : 0.012), rAsp f2 (AUC : 0.96, p<0.001) et rAsp f6 (AUC : 0.85, p : 0.012) étaient meilleurs que celles de rAsp f3 (AUC : 0.73, p : 0.102) et rAsp f4 (AUC : 0.65, p : 0.290). Au seuil de 0.1 kU/L, les IgE rAsp f1 et f2 montraient de bons résultats sur la sensibilité, alors que la spécificité était meilleure pour rAsp f2, f4 et f6 au seuil de 0.35 kU/L. Une analyse combinée de certains rAsp (f1-f3, f4-f6, f1-f2) permettait d'améliorer la sensibilité globale sans modifier la spécificité. Dans l'analyse en sous-groupes, les profils de sensibilisation des patients ABPA avaient tendance à différer pour rAsp f3 et rAsp f4 avec une positivité plus fréquente chez les patients BPCO.

Conclusion : Le dosage des recombinants apparaît comme une aide au diagnostic d'ABPA. Les profils de sensibilisation pourraient différer entre l'asthme et la BPCO. Les seuils de positivité semblent être différents pour chaque rAsp et nécessite d'être précisés.

Mots-clés : ABPA, *Aspergillus*, IgE, recombinant, asthme, BPCO.