



Disponible en ligne sur

**ScienceDirect**  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

**EM|consulte**  
www.em-consulte.com



ARTICLE ORIGINAL

# Affections aspergillaires respiratoires et BPCO : difficultés diagnostiques



*Aspergillus-related respiratory conditions and COPD: Diagnostic challenges*

N. Ehret, N. Carlier, J. Marey, A. Rabbat<sup>1</sup>,  
P.-R. Burgel, N. Roche\*

Service de pneumologie, université Paris Descartes, groupe hospitalier Cochin, AP-HP, 27, rue du Faubourg-Saint-Jacques, 75014 Paris, France

Reçu le 19 décembre 2018 ; accepté le 11 décembre 2019  
Disponible sur Internet le 10 avril 2020

## MOTS CLÉS

BPCO ;  
immunodépression ;  
*Aspergillus* ;  
aspergillome ;  
aspergillose  
broncho-pulmonaire  
allergique ;  
aspergillose  
pulmonaire  
chronique ;  
aspergillose  
pulmonaire  
invasive

## Résumé

**Introduction.** — La relation entre la bronchopneumopathie obstructive (BPCO) et les différents types d'affections aspergillaires reste mal connue.

**Matériel et méthodes.** — Il s'agit d'une série rétrospective de cas de patients hospitalisés entre 2010 et 2015 avec un diagnostic de BPCO et d'affection aspergillaire, identifiés à partir de la base de données PMSI (programme de médicalisation des systèmes d'information) de l'hôpital Cochin, Paris. Les données historiques, cliniques, biologiques, microbiologiques et d'imagerie ont été analysées de manière descriptive. Les diagnostics ont été réajustés à partir des définitions et classifications de référence de la littérature. Les patients ont été classés selon le type d'affection aspergillaire et les facteurs de risques associés ont été décrits.

**Résultats.** — Quarante patients ont été inclus. Un diagnostic d'affection aspergillaire a été retenu chez 24 d'entre eux et réparti en 12 aspergilloses broncho-pulmonaires allergiques (ABPA), 8 aspergilloses pulmonaires chroniques (APC), 1 aspergillose pulmonaire invasive (API) et 3 associations diagnostiques ABPA/APC. Les facteurs de risques associés étaient les antécédents respiratoires pour l'APC et l'immunodépression pour les formes semi-invasives et invasives. Aucun facteur associé à l'ABPA n'était isolé. Un total de 16 patients restaient inclassables avec un diagnostic d'affection aspergillaire probable chez la moitié d'entre eux.

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : [nicolas.roche@cch.aphp.fr](mailto:nicolas.roche@cch.aphp.fr) (N. Roche).

<sup>1</sup> Décédé.

**Conclusion.** – La complexité du diagnostic d'affection aspergillaire pulmonaire est liée à la multiplicité de ses formes aux frontières parfois minces. Tous les types d'affection aspergillaire peuvent être observés chez le patient atteint de BPCO selon les facteurs de risque associés. Des critères diagnostiques spécifiquement adaptés à cette population sont souhaitables. Leur développement nécessitera des études plus larges, multicentriques et prospectives.

© 2020 SPLF. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

## KEYWORDS

COPD;  
Immunodépression;  
*Aspergillus*;  
Aspergilloma;  
Allergic  
bronchopulmonary  
aspergillosis;  
Chronic pulmonary  
aspergillosis;  
Invasive pulmonary  
aspergillosis

## Summary

**Introduction.** – The relations between chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and respiratory diseases due to *Aspergillus spp.* are not well understood.

**Methods.** – We analysed a retrospective series of patients hospitalized with a diagnosis of COPD and respiratory disease due to *Aspergillus*. Patients were identified between 2010 and 2015 from the medico-administrative database of Cochin hospital, Paris. Historical, clinical, biological, microbiological and imaging data were collected and described. Diagnoses were reclassified based on reference definitions and classifications from the literature. Patients were classified according to the type of *Aspergillus*-related diseases and risk factors were described.

**Results.** – Forty patients were identified. Classifiable *Aspergillus*-related respiratory conditions were confirmed in 26 of them including 12 allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA), 8 chronic pulmonary aspergillosis (CPA), 1 invasive pulmonary aspergillosis (IPA) and 3 diagnostic associations ABPA/CPA. Other respiratory comorbidities were present in all cases of CPA and immunodépression was recorded for semi-invasive and invasive forms. Finally, 16 patients could not be classified, among whom *Aspergillus* related lung disease was considered as likely in one-half.

**Conclusion.** – The complexity of the diagnosis of pulmonary aspergillosis is related to its multiple types with sometimes unclear distinctions. Any type of pulmonary aspergillosis can be observed in patients with COPD, depending on associated risks factors. It would be helpful to establish specific classifications adapted to patients with COPD. This will require larger, prospective, multicentre studies.

© 2020 SPLF. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

## Introduction

L'*Aspergillus* est un champignon filamenteux ubiquitaire de l'environnement [1]. Parmi les 300 espèces d'*Aspergillus*, 38 sont pathogènes pour l'homme [1], dont surtout *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus niger* et *Aspergillus flavus* [1]. Les affections rencontrées sont respiratoires dans 95 % des cas [1,2], après contamination aéroportée [1,3,4]. L'affection aspergillaire naît d'une interaction entre le champignon et l'hôte qu'il contamine [2] : le champignon se comporte comme un saprophyte chez le sujet sain, sans exprimer de caractère pathogène ; sa présence éventuelle est alors le reflet d'une simple colonisation [5]. Le développement d'une affection et son type dépendent des défenses sous-jacentes [2]. Trois types principaux d'affections aspergillaires pulmonaires sont identifiés : l'aspergillose broncho-pulmonaire allergique (ABPA), l'aspergillose pulmonaire chronique (APC) et l'aspergillose pulmonaire invasive (API) [2,6–9].

L'ABPA est la forme allergique de l'aspergillose pulmonaire impliquant la voie Th2 de la réaction immunitaire lymphocytaire [10]. Les terrains privilégiés sont l'asthme et la mucoviscidose [10]. L'APC est une forme complexe

comprenant 4 sous-types que sont l'aspergillome simple, la forme cavitaire, la forme fibrosante et un sous-type nécrosant aussi appelée aspergillose semi-invasive ou aspergillose sub-aiguë invasive (SAIA) [2,7–9]. La condition du développement de l'APC est la présence d'une pathologie pulmonaire sous-jacente ainsi que d'autres facteurs modifiant les conditions d'immunité locale ou systémique de l'organisme (diabète, alcool, corticostéroïdes...etc.) [9]. Dans les contextes d'immunodépresseions sévères, le tropisme vasculaire de l'*Aspergillus spp* est responsable de la forme la plus grave qu'est l'API [2]. Les frontières entre les diverses formes d'affections aspergillaires pulmonaires ne sont pas fixes et il existe un continuum entre ces différentes pathologies. On parle parfois d'AOS ou *aspergillosisoverlap-syndrome* pour évoquer les formes intriquées [6].

La bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), pathologie respiratoire chronique principalement d'origine tabagique [11], voit souvent son évolution émaillée d'épisodes aigus d'exacerbation dont les infections sont la première cause [12]. L'usage fréquent des corticoïdes inhalés (CSI) ou systémiques est un facteur de fragilité par altération des défenses immunitaires et majoration du risque infectieux, notamment bactérien et, peut-être,

fongique [12,13]. L'inflammation chronique des bronches, l'altération de la clairance mucociliaire, les lésions architecturales pulmonaires, mais aussi les mutations des gènes des protéines du surfactant ou de la *mannose-binding lectin* (MBL) sont autant de facteurs susceptibles de favoriser les affections pulmonaires aspergillaires chez le sujet atteint de BPCO [6,14,15].

La pathologie pulmonaire aspergillaire dominante chez le BPCO est l'APC [7,16,17]. Cependant, d'autres types d'affections aspergillaires sont identifiées sur ce terrain. Des études récentes montrent la survenue d'ABPA dans la BPCO avec une prévalence estimée à 1 % [18–20]. De même, un nombre croissant de cas d'API sont identifiés dans la littérature chez des patients BPCO, sans neutropénie associée [15,21,22]. Une problématique essentielle concernant les affections respiratoires d'origine aspergillaire est que les frontières entre les sous-types sont parfois minces et les critères diagnostiques variables.

Les objectifs de cette étude étaient donc :

- de décrire les types d'affections aspergillaires observés au sein d'une population de patients BPCO à partir des cadres nosologiques actuellement définis et ;
- de préciser les caractéristiques cliniques, radiologiques et microbiologiques de ces affections ainsi que les éventuels facteurs de risque associés.

## Matériels et méthodes

### Schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective, entre 2010 et 2015, sur les dossiers de patients hospitalisés, identifiés dans la base de données hospitalière PMSI (programme de médicalisation des systèmes d'information) du groupe hospitalier Cochin (Paris, France) comme porteurs conjointement d'une BPCO et d'une affection aspergillaire.

### Inclusion des patients

Les critères d'inclusion étaient : l'existence d'une BPCO selon le codage PMSI (J41 ; J42 ; J43 ; J44 ; J961+0) avec confirmation spirométrique rapportée dans le dossier et l'existence d'une affection aspergillaire pulmonaire, quel qu'en soit le type, selon le codage PMSI (B44 ; J17.2), au cours d'une hospitalisation ou moins. Étaient exclus les patients porteurs d'asthme seul (sans BPCO associée), avec trouble ventilatoire obstructif fixé sans cause identifiée, présentant une mucoviscidose ou atteints de dilatation des bronches (DDB) comme pathologie principale.

### Recueil des données

L'examen des dossiers a permis le recueil des données au cours ou au plus proche de l'hospitalisation. Les données démographiques et anthropométriques étaient recueillies. Un âge était défini comme avancé à partir de 65 ans. La dénutrition était définie selon les critères OMS avec, pour les patients de moins de 70 ans, un indice de masse corporelle (IMC) inférieur à 17 kg/m<sup>2</sup> et, pour les plus de 70 ans, un IMC inférieur à 20 kg/m<sup>2</sup>. Une altération de l'état général était retenue si une asthénie était décrite

par le clinicien et/ou une dénutrition était constatée. Les données concernant la BPCO comprenaient le tabagisme évalué en paquets-années, les traitements par CSI en dose cumulée par jour d'équivalent béclo-métasone, l'existence dans l'année précédente d'une hospitalisation pour exacerbation, d'une prescription d'antibiothérapie ou d'une corticothérapie orale. Le stade spirométrique était défini par le VEMS selon la classification GOLD (*Global Initiative for chronic Obstructive Lung Disease*) [11]. Les exacerbateurs fréquents étaient définis par la survenue de 2 ou plus exacerbations par an et le statut ACO (asthma-COPD overlap) par la coexistence d'un diagnostic d'asthme et de BPCO [11]. Le statut infectieux préalable à l'affection aspergillaire était précisé : notamment, infection ou colonisation à *Pseudomonas aeruginosa* et/ou à mycobactéries tuberculeuse et non tuberculeuse (MNT). Les co-infections bactériennes au moment du diagnostic de l'affection respiratoire étaient relevées. Les autres antécédents respiratoires ainsi que les facteurs d'immunosuppression étaient notifiés.

Les données biologiques et microbiologiques d'affection aspergillaire retenues comprenaient la documentation mycologique directe par identification de *Aspergillus* en culture dans les prélèvements respiratoires (examen cytotactériologique des crachats ou bronchoscopie (aspiration bronchique ou lavage bronchoalvéolaire LBA)) et indirecte avec sérologie aspergillaire (IgG), précipitines sériques par immunoélectrophorèse (IEP), IgE totales et spécifiques, antigène aspergillaire (sur plasma et/ou LBA). L'hyperéosinophilie sanguine était définie par un taux de polynucléaires éosinophiles supérieur à 500/mm<sup>3</sup>.

L'analyse de l'imagerie thoracique était effectuée par double lecture des examens de tomodensitométrie thoracique. Étaient notifiées les lésions élémentaires spécifiques de chaque type d'affection aspergillaire ainsi que, si possible, la cinétique d'apparition de ces lésions. Les DDB étaient considérées comme diffuses si elles touchaient 2 lobes pulmonaires ou plus. Leur caractère kystique éventuel était précisé.

Les données de prise en charge étaient notées, notamment les traitements inhalés, ceux de l'affection aspergillaire (antifongique, corticothérapie au long cours, anti-IgE), l'unité de prise en charge (hospitalisation conventionnelle, soins intensifs), les antibiothérapies, les chirurgies et artérioeMBOLISATIONS. La durée du traitement antifongique était relevée. L'amélioration après traitement était définie à partir de l'évaluation des symptômes par le clinicien en charge du patient et/ou l'objectivation d'une hausse du VEMS et/ou d'une amélioration radiologique après traitement. L'amélioration radiologique était caractérisée par la disparition ou la diminution en taille des lésions constatées au moment du diagnostic.

### Critères diagnostiques et classifications

Les patients ont ainsi été classés ou reclassés à partir du diagnostic initial selon les 3 grands cadres nosologiques d'affection aspergillaire : l'aspergillose broncho-pulmonaire allergique (ABPA), l'aspergillose pulmonaire chronique (APC) et l'aspergillose pulmonaire invasive (API). Les associations diagnostiques comprenant ABPA/APC, ABPA/API, APC/API ont été classées à part.

Le diagnostic d'ABPA a été effectué sur la base des critères de Rosenberg et Patterson (annexe 1 du supplément électronique) [23] et de la classification actualisée d'Agarwal et al. issue du travail du groupe d'expert de l'ISHAM (*International Society of Human and Animal Mycology*) (annexe 2 du supplément électronique) [24]. Le diagnostic d'APC a été suspecté à partir des données d'imagerie et établi à partir des définitions de l'ERS (*European Respiratory Society*) (annexe 3 du supplément électronique) [7]. Les quatre sous-classes d'APC ont été identifiées : l'aspergillome simple, l'aspergillose pulmonaire chronique cavitaire (APCC), l'aspergillose pulmonaire chronique nécrosante (APCN) et l'aspergillose pulmonaire chronique fibrosante (APCF). Le diagnostic d'API a été effectué selon les critères diagnostiques et définitions révisées du groupe de travail de l'EORTC (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer*) et du MSG – IDSA (*Mycoses Study Group–Infectious Disease Society of America*) [25]. L'ensemble des patients ne répondant pas aux critères de la littérature définissant les entités précédentes ont été considérés comme inclassables (absence de diagnostic clair, aspergillose pulmonaire sans plus de précision, bronchite aspergillaire ou autre intitulé) et constituaient un groupe à part.

## Analyses

Les analyses ont été exclusivement descriptives, sans application d'aucun test statistique en raison des effectifs limités et de leur absence de caractère représentatif.

## Résultats

### Population de l'étude : description générale

Au total, 40 patients ont été inclus selon le double critère BPCO et affection pulmonaire aspergillaire au sein du groupe hospitalier Cochin entre 2010 et 2015. Les données démographiques et concernant le phénotype de la BPCO figurent au Tableau 1. L'âge médian était de 68 ans, le sexe ratio de 0,8 avec une majorité de femmes dans les groupes ABPA et inclassable. Le VEMS moyen était de 53,9 % de la valeur théorique. Les stades d'obstruction bronchique 1 et 2 concernaient 50 % des patients, les stades 3 et 4, l'autre moitié. Le tabagisme était actif pour 27,5 % d'entre eux, avec une évaluation moyenne de 41,4 paquet-années. Étaient dénombrés 75 % d'exacerbateurs fréquents et 17,5 % (7 cas) d'asthme associé (statut ACO). Un traitement par CSI concernait 75 % des patients avec, en moyenne, une dose de 1856,7 µg d'équivalent béclométasone par jour.

### Classification diagnostique

Après reclassement, un total de 24 patients étaient porteurs d'une affection aspergillaire classable. Les patients étaient classés comme suit : 12 ABPA, 8 APC, 3 ABPA/APC, 1 API. Un total de 16 patients restaient inclassables (Tableau S1 et Fig. 5). Dans le sous-groupe APC, les cas étaient répartis en 3 AS, 4 APCC, 1 APCN, 1 double association APCC/APCF et une triple association APCC/APCN/APCF.

## Description des sous-groupes

### Présentation générale

L'âge moyen de l'ensemble des classes diagnostiques était comparable (Tableau 1). Parmi les aspergilloses pulmonaires classables ( $n=24$ ), les BPCO les plus sévères étaient relevées chez les malades présentant une association ABPA/APC, suivis des APC. Le groupe ABPA regroupait le plus d'exacerbateurs fréquents. Un traitement par CSI concernait 83,3 % des ABPA et 50 % des APC avec une dose quotidienne de 2180 et 1100 µg d'équivalent béclométasone. L'année précédant le diagnostic, 53,3 % des ABPA et 37,5 % des APC avaient été hospitalisés pour exacerbation et une corticothérapie orale avait été prescrite pour 66,7 % des ABPA et 37,5 % des APC.

### Comorbidités associées

La quasi-totalité des patients avec aspergillose pulmonaire confirmée avaient un antécédent respiratoire associé à la BPCO (Tableau 2). Plus de la moitié des patients du groupe ABPA (58,3 %) et la totalité des patients du groupe ABPA/APC ne présentaient pas de statut ACO. Au sein du groupe APC, un emphysème était présent dans 87,5 % des cas ; les autres antécédents respiratoires principaux étaient la tuberculose, une chirurgie thoracique, une néoplasie pulmonaire ou un pneumothorax. Les délais moyens entre une chirurgie thoracique ou une tuberculose et la survenue d'une APC étaient respectivement de 10,75 et 19,75 ans. Une pathologie sinusienne était observée chez 15 % des patients appartenant principalement au groupe ABPA. Un facteur d'immunodépression était relevé chez 85 % de l'ensemble des patients avec un nombre moyen de 1,97 facteurs par patient. Les facteurs d'immunodépression principaux étaient l'âge avancé, une dénutrition, un traitement par corticoïdes oraux au long cours ou avec plus de 3 cures par an. Les patients du groupe APCN avaient un nombre moyen de 4 facteurs de risque d'immunodépression par patient.

### Présentation clinique

Les signes cliniques principaux d'affection aspergillaire étaient respiratoires ou généraux. Les patients porteurs d'ABPA présentaient plus de symptômes respiratoires, avec notamment une désaturation dans 75 % des cas. Une altération de l'état général associant asthénie et/ou dénutrition concernait 75 % des patients des groupes ABPA et APC. Un historique d'hémoptysie était constaté chez 9 patients et concernait 2 cas d'APC et 3 cas d'APC/ABPA. Cette hémoptysie était décrite de grande abondance dans 3 cas et était révélatrice du diagnostic dans 8 cas.

### Données microbiologiques

La totalité des patients avaient un ou plusieurs résultats mycologiques positifs, à l'exception d'un seul patient du groupe inclassable (Tableau 3). Les principaux résultats positifs observés étaient l'identification d'*Aspergillus* et la sérologie aspergillaire. L'*Aspergillus* a été ainsi identifié en culture chez 82,5 % de l'ensemble des patients, par examen cyto bactériologique des crachats (ECBC) dans 54,5 % des cas et bronchoscopie (aspiration bronchique ou LBA) dans 45,5 % des cas. L'espèce *A. fumigatus* était toujours



**Tableau 1** Données démographiques et détails du phénotype de BPCO.

|                            | Nb de patients (% ou ds)    |               |             |                  |                  |
|----------------------------|-----------------------------|---------------|-------------|------------------|------------------|
|                            | Total (n = 40) <sup>a</sup> | ABPA (n = 12) | APC (n = 8) | ABPA/APC (n = 3) | Inclass (n = 16) |
| <b>Démographie</b>         |                             |               |             |                  |                  |
| Âge moyen (ds)             | 68 (13,6)                   | 69 (13,9)     | 67 (15,1)   | 68 (16,3)        | 69 (13,8)        |
| Sex-ratio (H/F)            | 0,8                         | 0,5           | 1,7         | 3/0              | 0,6              |
| <b>BPCO</b>                |                             |               |             |                  |                  |
| <b>Stade GOLD (%)</b>      |                             |               |             |                  |                  |
| Stade 1                    | 6 (15)                      | 3 (25)        | 1 (8,3)     | 0 (0)            | 2 (12,5)         |
| Stade 2                    | 14 (35)                     | 3 (25)        | 4 (50)      | 1 (33,3)         | 6 (37,5)         |
| Stade 3                    | 9 (22,5)                    | 3 (25)        | 2 (25)      | 1 (33,3)         | 3 (18,8)         |
| Stade 4                    | 11 (27,5) <sup>a</sup>      | 3 (25)        | 1 (12,5)    | 1 (33,3)         | 5 (31,3)         |
| VEMS moyen % (ds)          | 53,9 (22)                   | 59,7 (27,3)   | 51,4 (19,3) | 46 (20,5)        | 53,3 (20,6)      |
| CSI (%)                    | 30 (75) <sup>a</sup>        | 10 (83,3)     | 4 (50)      | 3 (100)          | 12 (75)          |
| Dose cumulée (ds)          | 1856,7 (1243, 4)            | 2180 (1636,9) | 1100 (600)  | 1466,7 (923,8)   | 1758,3 (925,8)   |
| Exa fréquents (%)          | 30 (75) <sup>a</sup>        | 11 (91,7)     | 5 (62,5)    | 1 (33,3)         | 12 (75)          |
| Statut ACO (%)             | 7 (17,5)                    | 5 (33,3)      | 0 (0)       | 0 (0)            | 2 (12,5)         |
| Tabagisme actif (%)        | 11 (27,5)                   | 5 (33,3)      | 2 (16,7)    | 0 (0)            | 4 (25)           |
| PA moyen (ds)              | 41,4 (26,1)                 | 36,7 (22,5)   | 45 (28,8)   | 40 (8,7)         | 43,5 (31,2)      |
| OLD (%)                    | 10 (25) <sup>a</sup>        | 2 (16,7)      | 0 (0)       | 1 (33,3)         | 6 (37,5)         |
| <b>Colonisation (%)</b>    |                             |               |             |                  |                  |
| <i>Pseudomonas</i>         | 6 (15) <sup>a</sup>         | 1 (6,7)       | 1 (12,5)    | 0 (0)            | 3 (18,8)         |
| MNT                        | 3 (7,5)                     | 0 (0)         | 1 (12,5)    | 1 (33,3)         | 1 (6,3)          |
| <b>Prise en charge (%)</b> |                             |               |             |                  |                  |
| H. dans l'année            | 21 (52,5) <sup>a</sup>      | 8 (53,3)      | 3 (37,5)    | 0 (0)            | 9 (56,3)         |
| ABT dans l'année           | 34 (85) <sup>a</sup>        | 12 (100)      | 5 (62,5)    | 2 (66,7)         | 14 (87,5)        |
| CT dans l'année            | 22 (55) <sup>a</sup>        | 8 (66,7)      | 3 (37,5)    | 1 (33,3)         | 9 (56,3)         |

Nb : nombre ; ds : déviation standard (écart-type) ; ABPA : aspergillose broncho-pulmonaire allergique ; APC : aspergillose pulmonaire chronique ; ABPA/APC : association ABPA et APC ; Inclass : patients inclassables ; H : hommes ; F : femmes ; Stade GOLD : stade d'obstruction bronchique ; VEMS : volume expiratoire maximum seconde ; CSI : corticostéroïdes inhalés ; Exa : exacerbateurs ; PA : paquets-année ; OLD : oxygénothérapie longue durée ; MNT : mycobactérie non tuberculeuse, H : hospitalisation ; ABT : antibiothérapie ; CT : corticothérapie.

<sup>a</sup> Le patient manquant correspond au cas d'API ne figurant pas au tableau.

impliquée, dans un cas en association à *Aspergillus flavus* (il s'agissait d'une ABPA). La sérologie aspergillaire (IgG) était positive en Elisa chez 75 % des patients et les précipitines sériques chez 47,2 % d'entre eux. La présence d'IgE totales et spécifiques élevées était relevée respectivement chez 47,8 et 69,6 % de l'ensemble des patients et concernait principalement le groupe ABPA et ABPA/APC. Les IgE n'étaient pas dosées chez plus de 50 % des patients des groupes APC et inclassable. Une hyperéosinophilie sanguine était notée essentiellement dans le groupe ABPA (50 %) et le groupe APC (42,9 %). Un antigène aspergillaire était positif chez 5 patients (3 sur plasma et 2 sur LBA) dont 1 API, 3 APC, 1 patient inclassable. Le diagnostic d'APC a été confirmé par prélèvement anatomopathologique chez un patient porteur d'une APCC avec aspergillome. Une co-infection bactérienne au moment du diagnostic d'affection aspergillaire était identifiée chez 57,5 % des patients et concernait le groupe ABPA dans 66,7 % des cas. Un total de 12 germes différents a été mis en évidence, avec le plus souvent le *Pseudomonas aeruginosa*, le *Stenotrophomonas maltophilia* et l'*Haemophilus influenzae*. Une infection à MNT a été retrouvée chez 7 patients (19,4 %). Les espèces identifiées étaient le complexe *Mycobacterium avium* et *intracellulare* (n = 6), suivis de *Mycobacterium xenopi* (n = 1). Au sein

du groupe inclassable, 68,8 % des patients présentaient comme donnée microbiologique principale l'identification d'*Aspergillus* en culture. Au regard des autres données cliniques, microbiologiques et radiologiques, un diagnostic d'affection aspergillaire pouvait être suspecté chez plus de 50 % d'entre eux (Tableau S3 du supplément électronique), mais le nombre de données manquantes était élevé (28,6 %), notamment pour ce qui concerne le dosage des IgE totales et spécifiques ainsi que la sérologie aspergillaire.

### Données d'imagerie

À l'exception de l'emphysème, les lésions principalement décrites à l'imagerie thoracique étaient la présence de DDB, le verre dépoli, les micronodules, les condensations (Tableau 4). Les DDB étaient objectivées chez 91,7 % des ABPA et s'avéraient diffuses dans 25 % des cas, kystiques dans 16,7 % des cas (Fig. 1). La présence de cavités parenchymateuses était constatée dans 87,5 % des APC. Elles préexistaient au diagnostic d'affection aspergillaire dans 37,5 % des cas et étaient considérées d'apparition récente dans 87,5 % des cas (Fig. 2). Un aspect de « grelot » était observé chez 10 patients (6 APC, 3 ABPA/APC, 1 patient inclassable) (Fig. 3). Les autres lésions élémentaires des APC

**Tableau 2** Antécédents respiratoires et facteurs de risque d'immunodépression.

|                             | Nb de patients (%)          |               |             |                  |                  |
|-----------------------------|-----------------------------|---------------|-------------|------------------|------------------|
|                             | Total (n = 40) <sup>a</sup> | ABPA (n = 12) | APC (n = 8) | ABPA/APC (n = 3) | Inclass (v = 16) |
| <i>Atcd respiratoires</i>   | 39 (97,5) <sup>a</sup>      | 11 (91,7)     | 8 (100)     | 3 (100)          | 16 (100)         |
| Emphysème                   | 33 (82,5) <sup>a</sup>      | 9 (75)        | 7 (87,5)    | 2 (66,7)         | 14 (87,5)        |
| Asthme                      | 7 (17,5)                    | 5 (41,7)      | 0 (0)       | 0 (0)            | 2 (12,5)         |
| Tuberculose                 | 9 (22,5)                    | 1 (8,3)       | 3 (37,5)    | 1 (33,3)         | 4 (25)           |
| Chirurgie thoracique        | 9 (22,5)                    | 3 (25)        | 4 (50)      | 0 (0)            | 2 (12,5)         |
| Néoplasie pulmonaire        | 4 (10)                      | 1 (8,3)       | 1 (12,5)    | 0 (0)            | 2 (12,5)         |
| Pneumothorax                | 1 (2,5)                     | 0 (0)         | 1 (12,5)    | 0 (0)            | 0 (0)            |
| Sarcoïdose                  | 1 (2,5)                     | 1 (8,3)       | 0 (0)       | 0 (0)            | 0 (0)            |
| PID <sup>b</sup>            | 1 (2,5)                     | 0(0)          | 1 (12,5)    | 0 (0)            | 0 (0)            |
| <i>Nb moy atcd/patient</i>  | 1,65                        | 1,6           | 2,3         | 1,3              | 1,5              |
| Pathologie sinusienne       | 6 (15)                      | 4 (33,3)      | 1 (12,5)    | 0 (0)            | 1 (6,3)          |
| <i>FDR immunodépression</i> | 34 (85) <sup>a</sup>        | 11 (91,7)     | 6 (75)      | 2 (66,7)         | 14 (87,5)        |
| Âge > 65 ans                | 30 (75) <sup>a</sup>        | 10 (83,3)     | 5 (62,5)    | 1 (33,3)         | 13 (81,3)        |
| Dénutrition                 | 17 (42,5)                   | 5 (41,7)      | 4 (50)      | 1 (33,3)         | 7 (43,8)         |
| CT long cours               | 11 (27,5)                   | 7 (58,3)      | 0 (0)       | 1 (33,3)         | 3 (18,8)         |
| CT > 3 cures/an             | 9 (22,5)                    | 6 (50)        | 1 (12,5)    | 0 (0)            | 2 (12,5)         |
| Néoplasie active            | 7 (17,5) <sup>a</sup>       | 1 (8,3)       | 2 (25)      | 0 (0)            | 3 (18,8)         |
| Pulmonaire                  | 4 (10)                      | 1 (8,3)       | 1 (12,5)    | 0 (0)            | 2 (12,5)         |
| Hémopathie                  | 3 (7,5) <sup>a</sup>        | 0 (0)         | 1 (12,5)    | 0 (0)            | 1 (6,5)          |
| Chimiothérapie              | 4 (10) <sup>a</sup>         | 0 (0)         | 1 (12,5)    | 0 (0)            | 2 (12,5)         |
| Connectivite/IS             | 0 (0)                       | 0 (0)         | 0 (0)       | 0 (0)            | 0 (0)            |
| Diabète type 2              | 1 (2,5)                     | 0 (0)         | 0 (0)       | 0 (0)            | 1 (6,5)          |
| Hépatopathie                | 1 (2,5)                     | 0 (0)         | 1 (12,5)    | 0 (0)            | 0 (0)            |
| IRC                         | 3 (7,5)                     | 0 (0)         | 1 (12,5)    | 1 (33,3)         | 1 (6,5)          |
| VIH                         | 1 (2,5)                     | 1 (8,3)       | 0 (0)       | 0 (0)            | 0 (0)            |
| <i>Nb moy FDR/patient</i>   | 1,97                        | 2,25          | 1,9         | 1,3              | 1,87             |

Nb : nombre ; ABPA : aspergillose broncho-pulmonaire allergique ; APC : aspergillose pulmonaire chronique ; ABPA/APC : association ABPA et APC ; Inclass : patients inclassables ; Atcd : antécédents ; PID : pneumopathie interstitielles diffuse ; Moy : moyen ; FDR : facteur de risque ; CT : corticothérapie ; IS : traitements immunosuppresseurs ; IRC : insuffisance rénale chronique.

<sup>a</sup> Le patient manquant correspond au cas d'API ne figurant pas au tableau.

<sup>b</sup> Pneumopathie radique.

étaient les DDB, le verre dépoli et les condensations ; ces trois types de lésions étaient observés dans la totalité des APC. La particularité radiologique des APCN était l'absence de cavités pulmonaires préexistantes à l'affection (Fig. 4).

### Données sur la prise en charge et le devenir des patients

Pour le groupe ABPA, une corticothérapie orale au long cours a été instaurée dans 66,7 % des cas, un traitement par antifongique dans 50 % des cas, les 2 traitements chez un quart des patients (Tableau S2 du supplément électronique). La durée moyenne du traitement antifongique a été de 11,7 mois. Deux patients ont été traités par omalizumab (Xolair®), qui a été proposé par certains auteurs dans le traitement des ABPA chez les patients asthmatiques et chez ceux atteints de mucoviscidose [26,27]. Au sein du groupe APC et ABPA/APC, la totalité des patients a été traitée par antifongique pour une durée moyenne respective de 6,8 et 10,5 mois. Sur les 7 patients ayant une infection à MNT, 4 ont été traités. Dans ces quatre cas, le traitement antifongique précédait toujours le traitement de la mycobactérie. Une chirurgie a été réalisée chez 6 patients :

4 exérèses d'aspergillomes par segmentectomie (n=1), lobectomie (n=1), thoracostomie puis thoraco-myoplastie (n=2), une exérèse de néoplasie pulmonaire par lobectomie et une lobectomie d'hémostase chez un patient inclassable.

L'évolution après chirurgie a été marquée par une récurrence d'AS à 16 mois chez un patient et une surinfection bactérienne chronique chez un patient. Aucune récurrence d'affection aspergillaire n'a été constatée après chirurgie chez l'ensemble des autres patients. Une artériembolisation a été nécessaire dans 3 cas d'hémoptysie de grande abondance.

Une amélioration clinique, fonctionnelle et/ou radiologique était constatée chez la moitié des patients, sous traitements spécifiques (corticoïdes ou antifongiques) dans la majorité des cas. Ces améliorations concernaient principalement les patients du groupe ABPA. Les patients ne présentant aucune amélioration n'avaient pas bénéficié de traitements spécifiques dans 60 % des cas.

Au moment de l'analyse, 5 patients étaient décédés (2 APCN, 1 API, 2 inclassables). Les patients décédés avaient un âge compris entre 67 et 80 ans. Les causes du décès étaient toutes en lien avec une défaillance respiratoire liée

**Tableau 3** Données microbiologiques aspergillaires et bactériologiques.

|                              | Nb d'examen positifs/Nb examens réalisés (%) |               |              |                  |                  |
|------------------------------|--|---------------|--------------|------------------|------------------|
|                              | Total (n = 40) <sup>a</sup>                  | ABPA (n = 12) | APC (n = 8)  | ABPA/APC (n = 3) | Inclass (n = 16) |
| <i>Aspergillus</i>           |  |               |              |                  |                  |
| Culture positive             | 33/40 (82,5) <sup>a</sup>                    | 11/12 (91,6)  | 8/8 (100)    | 2/3 (66,7)       | 11/16 (68,8)     |
| ECBC                         | 18/33 (54,5) <sup>a</sup>                    | 5/11 (45,5)   | 4/4 (50)     | 2/2 (100)        | 6/11 (54,5)      |
| Bronchoscopie                | 15/33 (45,5)                                 | 6/11 (54,5)   | 4/4 (50)     | 0/0 (0)          | 5/11 (45,5)      |
| Sérologie positive           | 27/36 (75)                                   | 9/11 (81,8)   | 8/8 (100)    | 3/3 (100)        | 7/13 (53,8)      |
| IEP                          | 17/36 (47,2)                                 | 6/11 (54,5)   | 5/8 (62,5)   | 3/3 (100)        | 3/13 (23,1)      |
| IgE totales > 1000 UI/mL     | 11/23 (47,8)                                 | 9/12 (75)     | 0/2 (0)      | 1/3 (33,3)       | 1/6 (16,7)       |
| IgE spécifiques > 0,35 UI/mL | 16/23 (69,6)                                 | 12/12 (100)   | 0/2 (0)      | 3/3 (100)        | 1/6 (16,7)       |
| Hyperéosinophilie            | 16/38 (42,1)                                 | 6/12 (50)     | 3/7 (42,9)   | 1/3 (33,3)       | 6/15 (40)        |
| Antigénémie aspergillaire    | 5/30 (16,6) <sup>a</sup>                     | 0/9 (0)       | 3/6 (50)     | 0/3 (0)          | 1/11 (9,1)       |
| Plasma                       | 3/5 (60) <sup>a</sup>                        | 0/0 (0)       | 2/3 (66,7)   | 0/0 (0)          | 0/1 (0)          |
| LBA                          | 2/5 (40)                                     | 0/0 (0)       | 1/3 (33,3)   | 0/0 (0)          | 1/1 (100)        |
| Données manquantes (%)       | 54/280 (19,3) <sup>a</sup>                   | 5/84 (5,9)    | 15/56 (26,8) | 0/21 (0)         | 32/112 (28,6)    |
| <i>Co-infection</i>          |  |               |              |                  |                  |
| Bactérienne                  | 23 (57,5) <sup>a</sup>                       | 8 (66,7)      | 3 (37,5)     | 2 (66,7)         | 9 (56,3)         |
| Bactérienne                  | 17/40 (42,5) <sup>a</sup>                    | 6/12 (50)     | 1/8 (12,5)   | 2/3 (66,7)       | 7/16 (43,8)      |
| Poly-microbienne             | 7/17 (41,2)                                  | 3/6 (50)      | 0/1 (0)      | 1/2 (50)         | 3/7 (42,9)       |
| MNT                          | 7/36 (19,4)                                  | 2/12 (16,6)   | 2/8 (25)     | 0/2 (0)          | 3/13 (23,1)      |

Nb : nombre ; ABPA : aspergillose broncho pulmonaire allergique ; APC : aspergillose pulmonaire chronique ; ABPA/APC : association ABPA et APC ; Inclass : patients inclassables ; ECBC : examen cytotactériologique des crachats ; IEP : immunoélectrophorèse ; IgE immunoglobuline de type E ; LBA : lavage bronchoalvéolaire ; MNT : mycobactérie non tuberculeuse.

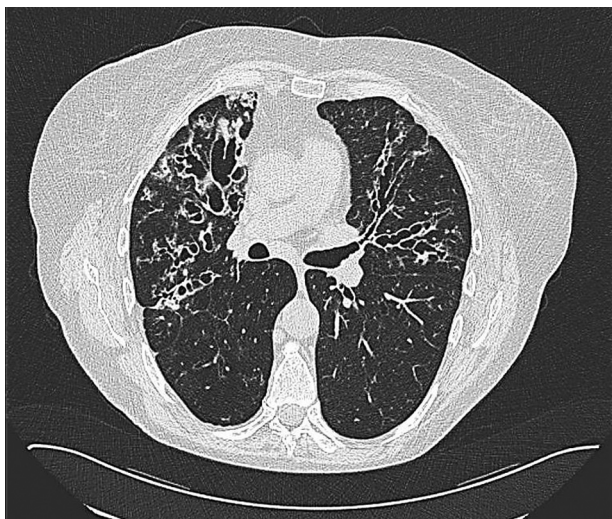
<sup>a</sup> Le patient manquant correspond au cas d'API ne figurant pas au tableau.

**Tableau 4** Données d'imagerie.

|                             | Nb de patient (%)           |               |             |                  |                  |
|-----------------------------|-----------------------------|---------------|-------------|------------------|------------------|
|                             | Total (n = 40) <sup>a</sup> | ABPA (n = 12) | APC (n = 8) | ABPA/APC (n = 3) | Inclass (n = 16) |
| <i>Lésions cavitaires</i>   |                             |               |             |                  |                  |
| Emphysème                   | 33 (82,5) <sup>a</sup>      | 9 (75)        | 7 (87,5)    | 2 (66,7)         | 14 (87,5)        |
| Centrolobulaire             | 33 (82,5) <sup>a</sup>      | 9 (75)        | 7 (87,5)    | 2 (66,7)         | 14 (87,5)        |
| Bulleux                     | 20 (50) <sup>a</sup>        | 4 (33,3)      | 6 (75)      | 3 (100)          | 6 (37,5)         |
| Dilatation des bronches     | 36 (90)                     | 11 (91,7)     | 8 (100)     | 3 (100)          | 14 (87,5)        |
| DDB diffuses                | 8 (20)                      | 3 (25)        | 2 (25)      | 1 (33,3)         | 2 (12,5)         |
| DDB kystiques               | 3 (7,5)                     | 2 (16,7)      | 1 (12,5)    | 0 (0)            | 0 (0)            |
| IM                          | 10 (27,5)                   | 6 (50)        | 2 (25)      | 1 (33,3)         | 1 (6,25)         |
| Cavité(s)                   | 15 (37,5) <sup>a</sup>      | 1 (8,3)       | 7 (87,5)    | 3 (100)          | 3 (18,8)         |
| Préexistantes               | 7 (17,5)                    | 0 (0)         | 3 (37,5)    | 2 (66,7)         | 2 (12,5)         |
| Nouvelles cavités           | 13 (32,5) <sup>a</sup>      | 1 (8,3)       | 7 (87,5)    | 2 (66,7)         | 2 (12,5)         |
| Parois épaissies            | 14 (35) <sup>a</sup>        | 1 (8,3)       | 7 (87,5)    | 3 (100)          | 2 (12,5)         |
| « Grelot »                  | 10 (25)                     | 0 (0)         | 6 (75)      | 3 (100)          | 1 (6,3)          |
| <i>Lésions condensantes</i> |                             |               |             |                  |                  |
| Micronodules                | 22 (55) <sup>a</sup>        | 6 (50)        | 4 (50)      | 1 (33,3)         | 10 (62,5)        |
| Arbre en bourgeons          | 11 (27,5) <sup>a</sup>      | 3 (50)        | 2 (50)      | 1 (33,3)         | 4 (25)           |
| Condensation(s)             | 20 (50)                     | 4 (33,3)      | 8 (100)     | 3 (100)          | 5 (31,25)        |
| Verre dépoli                | 32 (80) <sup>a</sup>        | 10 (83,3)     | 8 (100)     | 2 (66,7)         | 11 (68,8)        |
| Halo                        | 0 (0)                       | 0 (0)         | 0 (0)       | 0 (0)            | 0 (0)            |
| Nodule(s)                   | 9 (22,5)                    | 1 (8,3)       | 1 (12,5)    | 0 (0)            | 7 (43,75)        |
| Distorsion parenchyme       | 5 (12,5)                    | 0 (0)         | 3 (37,5)    | 0 (0)            | 2 (12,5)         |

Nb : nombre ; ABPA : aspergillose broncho pulmonaire allergique ; APC : aspergillose pulmonaire chronique ; ABPA/APC : association ABPA et APC ; inclass : patients inclassables ; DDB : dilatation de bronches ; IM : impactions mucoïdes.

<sup>a</sup> Le patient manquant correspond au cas d'API ne figurant pas au tableau.



**Figure 1.** Aspergillose broncho-pulmonaire allergique (ABPA). Scanner thoracique injecté, coupes parenchymateuses. Lobe moyen et lingula : dilatation des bronches bilatérales, centrales et kystiques avec impactions mucoïdes.

à une APCN, une API, une pneumopathie à *Pseudomonas*, une hémoptysie massive et une progression tumorale.

La description des sous-classes d'APC et du cas unique d'API peut être trouvée dans le supplément électronique (cf. supplément résultat).

## Discussion

Cette série de 40 patients porteurs d'une BPCO conjointement au diagnostic d'affection aspergillaire classable illustre les difficultés diagnostiques de ces affections. Tous les types et sous-types d'affection aspergillaire peuvent être associés à la BPCO. *In fine*, après examen de l'ensemble des données disponibles dans les dossiers, confrontées aux critères diagnostiques proposés dans la littérature, un diagnostic d'affection aspergillaire clairement définie n'a été retenu que dans 60 % des cas, avec une majorité d'ABPA, d'APC et d'associations ABPA/APC. Un total de 16 patients est resté inclassable. L'ensemble de ces affections aspergillaires ne concernait pas seulement les BPCO les plus

sévères. De nombreuses autres comorbidités ont été identifiées, notamment respiratoires dans l'APC et responsables d'immunodépression dans l'APCN et l'API.

## Forces et faiblesses

Cette étude est la première de ce type sur le sujet, comportant un travail de reclassement diagnostique à partir des données des dossiers confrontées à la littérature de référence récente. La série de cas ABPA/BPCO identifiée est la plus large de la littérature à ce jour.

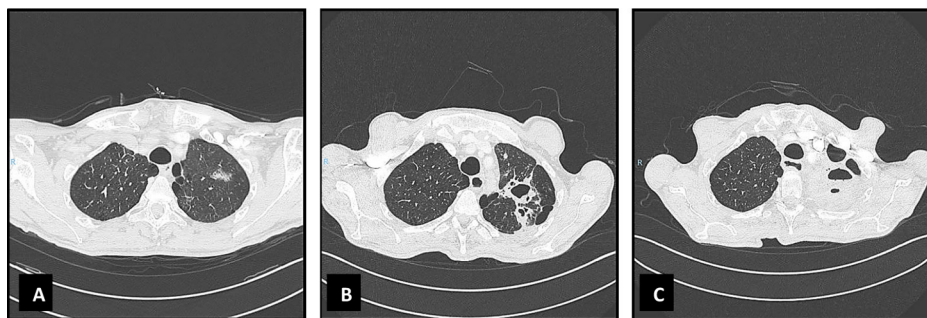
Les limites de l'étude sont, d'une part, le caractère rétrospectif impliquant de nombreuses données manquantes et, d'autre part, le faible effectif et le caractère monocentrique ne permettant pas d'extrapoler à l'ensemble de la population concernée. L'inclusion à partir des données PMSI implique également l'absence d'exhaustivité en lien avec les patients non codés ou suivis exclusivement en consultation.

Le texte ci-dessous discute les associations entre la BPCO et les différentes formes d'affection aspergillaire observées dans notre étude. Pour chacune, des éléments complémentaires de discussion peuvent être trouvés dans le supplément électronique (cf. supplément discussion).

## ABPA et BPCO

Les premiers cas d'ABPA ont été décrits par Hinson et Pepys en 1952 et 1959 [28,29]. L'ABPA est la forme allergique de l'affection aspergillaire pulmonaire et complique principalement deux pathologies que sont l'asthme et la mucoviscidose [10,30]. D'autres pathologies lui ont été associées telles que les granulomatoses pulmonaires, le syndrome des hyper IgE [31], les DDB [32–34]. Plus récemment, plusieurs cas d'ABPA chez des patients porteurs de BPCO ont été rapportés [18,19]. L'ABPA concerne de 2 % à 15 % des patients atteints de mucoviscidose et de 1 % à 22,3 % des asthmes, avec une prévalence plus élevée dans les asthmes sévères [10,18,35]. Dans la BPCO, le taux d'hypersensibilité aspergillaire est estimé selon les études entre 8,5 % et 13 % et le taux d'ABPA de 1 % [20,36].

La BPCO partage avec l'asthme et les DDB des processus physiopathologiques tels que l'obstruction bronchique, l'inflammation chronique, l'hyperréactivité bronchique, le

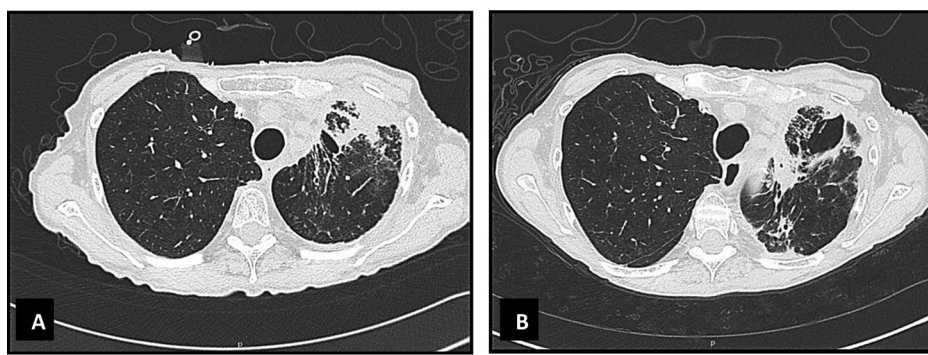


**Figure 2.** Aspergillose pulmonaire chronique cavitaire (APCC) et évolution vers une aspergillose pulmonaire chronique fibrosante (APCF). Scanner thoracique injecté, coupes parenchymateuses. A. Scanner initial : foyer de condensation lobaire supérieur gauche. Emphysème bulleux. B. À 5 mois : APCC : apparition de plusieurs cavités à parois épaissies, présence de condensations, micronodules et réticulations. Épaississement pleural en regard des lésions. C. À 10 mois : APCF : destruction du lobe supérieur gauche, présence de cavités avec niveaux hydro-aériques.





**Figure 3.** Aspergillome simple (AS). Scanner thoracique injecté, coupes parenchymateuses. A (coupe coronale) et B (coupe axiale). Lobe supérieur gauche : présence d'un « grelot » au sein d'une bulle d'emphysème. Lobe supérieur droit : bulles d'emphysèmes à parois épaissies. Emphysème centrolobulaire diffus.



**Figure 4.** Aspergillome pulmonaire chronique nécrosante (APCN). Scanner thoracique injecté, coupes parenchymateuses. A. Foyer de condensation lobaire supérieur gauche avec présence de micronodules, verre dépoli et réticulations. B. À 3 semaines : apparition d'une cavité au sein du foyer de condensation, présence de verre dépoli, réticulations. Épaississement pleural en regard des lésions.

défaut de clairance mucociliaire [18,19,37]. En outre, il existe des associations de ces maladies comme l'*overlap* entre asthme et BPCO (statut ACO) [11,37]. Agarwal et al. évoquent, pour expliquer la survenue d'ABPA au cours de la BPCO, la possibilité d'une méconnaissance d'un asthme ancien ou d'une mutation CFTR non connue car non recherchée [20]. Dans notre étude, 33,3 % des patients de la classe ABPA présentaient un ACO. La recherche de mutation CFTR ou autres mutations génétiques n'était jamais réalisée.

En comparaison avec la littérature, les patients de l'étude étaient plus âgés avec un âge moyen de 69 ans ( $\pm 13,6$ ) pour un âge moyen au diagnostic d'ABPA dans l'asthme et la mucoviscidose autour des 3<sup>e</sup> et 4<sup>e</sup> décennies [10,35]. Cette différence peut être expliquée, d'une part, par un âge de survenue de la BPCO plus tardif que l'asthme et, d'autre part, par un retard diagnostique potentiel en lien avec une méconnaissance de cette association pathologique. Aucun facteur de risque spécifique n'a été identifié chez les patients BPCO avec ABPA [20]. La présence d'une ABPA était associée à une proportion élevée d'exacerbateurs fréquents ainsi qu'une dose plus élevée de CSI cumulée par jour. De plus, l'année précédant le diagnostic, un taux plus élevé de traitements par corticostéroïdes systémiques était relevé, sans qu'il soit possible d'établir la direction des liens de causalité entre ces observations.

Le diagnostic d'ABPA a une implication pronostique car, en l'absence de prise en charge, elle évolue naturellement vers une destruction pulmonaire avec DDB et distorsion parenchymateuse pulmonaire [35]. Les critères diagnostiques d'ABPA sont discutés en détail dans le supplément électronique (cf. [supplément discussion](#)). La classification de Rosenberg et Patterson est, à ce jour, la plus utilisée [23]. La présence nécessaire de 8 critères diagnostiques d'ABPA dans cette classification expose toutefois à un risque potentiel de sous-diagnostic. À ce jour, le nombre de critères nécessaires n'est pas établi [24]. De plus, la baisse du taux d'IgE totales et des polynucléaires éosinophiles sanguins peut être favorisée par l'usage fréquent des corticoïdes dans la BPCO ainsi que l'âge avancé [38]. La réalisation des tests cutanés aspergillaires dépend de leur disponibilité. Compte tenu de ces difficultés, un groupe d'expert de l'ISHAM a proposé une nouvelle classification afin de faciliter et d'améliorer le diagnostic d'ABPA [24]. L'apport de cette classification est basé sur la possible substitution des IgE totales et spécifiques à la réalisation de tests cutanés, la considération de la sérologie aspergillaire même en l'absence de confirmation en immunoelectrophorèse, l'abaissement du seuil de significativité de l'hyperéosinophilie à 500/mm<sup>3</sup> et la possibilité que le critère « taux d'IgE totales > 1000 UI/mL » soit absent en

présence de l'ensemble des autres critères diagnostiques. De plus, dans cette classification, les critères radiologiques ne sont plus dominés par la présence des DDB et incluent une variété de présentations à l'imagerie thoracique. Dans notre étude, cette nouvelle classification a permis de porter 14 diagnostics d'ABPA et de redresser 5 cas non confirmés par la classification de Rosenberg et Patterson.

## APC et BPCO

L'aspergillose pulmonaire chronique est l'affection aspergillaire du patient immunocompétent avec présence d'une pathologie pulmonaire sous-jacente [7,16,17]. Les premières descriptions de cette pathologie aspergillaire datent de 1844 [39]. Puis, en 1855, l'aspergillome est identifié pour la première fois, suivi un siècle plus tard (1981) de l'identification des formes semi-invasives [40,41]. En 1985 apparaît la première définition de « l'aspergillome complexe », ancêtre de l'APCC [42]. Les classifications et définitions récentes permettent d'homogénéiser les critères diagnostiques et de clarifier les diverses nomenclatures en décrivant quatre formes principales d'APC [7,9,17]. Ces formes sont parfois intriquées. Dans notre étude, la répartition entre les différents sous-groupes d'APC était comparable à la littérature [17] avec une prédominance d'APCC suivie des aspergillomes simples et des APCN (cf. [supplément résultats](#)).

La littérature met en évidence trois facteurs de risques principaux d'APC que sont la BPCO, l'emphysème et la tuberculose [7,9,17]. La BPCO et l'emphysème concernent de 33,3 % à 66,1 % des APC [16,17,43]. Les antécédents de tuberculose concernent de 43 % à 93 % des APC [5,17,44]. Dans notre étude, 87,5 % des patients présentaient un emphysème à l'imagerie thoracique. Les antécédents de tuberculose concernaient 37,5 % des patients avec un diagnostic d'APC. Les autres facteurs de risque d'APC identifiés dans la littérature sont principalement les antécédents respiratoires tels que la chirurgie thoracique, les néoplasies pulmonaires, les pneumothorax, les pneumopathies, [2,7,16,17] mais aussi l'ABPA [45], les pneumoconioses, la sarcoïdose [46], le VIH [47]. Dans notre étude, le nombre d'antécédents respiratoires par patient dans le groupe APC était de 2,3 pour un indice de 1,7 à 2,05 dans la littérature [16,48]. Un facteur d'immunodépression était identifié dans tous les cas d'APCN avec un nombre moyen de 4 facteurs de risque par patient.

La preuve microbiologique ou histologique de la présence de l'*Aspergillus* est essentielle au diagnostic d'APC, même lorsque l'aspect scannographique est évident [7]. L'absence d'identification du champignon doit faire évoquer un diagnostic différentiel. Parmi les 8 cas inclus d'APC, l'*Aspergillus* était identifié en culture dans 100 % des cas et la sérologie était toujours positive.

## Formes frontières

Malgré les différents mécanismes physiopathologiques et la variété des terrains sous-jacents inhérents à chaque type d'affection aspergillaire, il existe un continuum entre ces différentes formes [2,7,41], conduisant à proposer le terme AOS (*aspergillosisoverlapsyndrome*) [6]. Les associations diagnostiques peuvent être simultanées ou séquentielles,

soit qu'une forme d'aspergillose pulmonaire en favorise une autre, soit que le diagnostic de l'une permette la découverte de l'autre [45,49,50]. L'association la plus fréquemment décrite est celle de l'ABPA avec l'APC, illustrée par de nombreux rapports de cas [50–52]. Les formes chroniques d'affection pulmonaire aspergillaire peuvent évoluer vers des formes invasives en cas d'immunodépression [41,49]. L'APCN est l'exemple précis de l'existence d'une frontière mince entre les formes invasives et non invasives, chroniques et aiguës [41,48]. Ces formes multiples renforcent les difficultés diagnostiques des affections aspergillaires pulmonaires et illustrent la complexité de prise en charge de ces patients.

## Patients inclassables

Parmi les 16 patients inclassables, un diagnostic d'affection aspergillaire pouvait être évoqué dans 11 cas. Les diagnostics suspectés étaient 5 ABPA et 3 APC mais avec des critères toutefois insuffisants pour porter le diagnostic, et 3 ABPA dont les données microbiologiques manquantes ne permettaient pas de conclure. Une colonisation pouvait être évoquée chez les autres patients inclassables qui présentaient comme donnée microbiologique principale l'identification d'*Aspergillus* en culture. Cependant, chez la totalité de ces patients « colonisés », un autre diagnostic ne pouvait être exclu du fait des données microbiologiques manquantes.

Deux hypothèses peuvent être évoquées pour expliquer le nombre élevé de données manquantes chez ces patients. D'une part, la faible connaissance de l'implication de la BPCO comme terrain favorisant l'ABPA n'incitait pas le clinicien à la réalisation de ces explorations. D'autre part, l'utilisation fréquente des corticoïdes systémiques chez ces patients pourrait favoriser une négativation des IgE, de la sérologie aspergillaire, mais aussi masquer l'hyperéosinophilie, conduisant le clinicien à s'abstenir de ces dosages.

## Conclusion

Tous les types d'affection aspergillaire peuvent être observés chez les patients atteints de BPCO. Des facteurs de risque associés sont presque systématiquement mis en évidence, conditionnant la forme d'affection en cause. Leur diagnostic est difficile et des associations pathologiques sont fréquentes. Des critères diagnostiques adaptés à cette population sont donc souhaitables. Leur développement nécessitera des études plus larges, multicentriques et prospectives. En tout état de cause, si l'identification d'*Aspergillus* chez un patient BPCO peut être le reflet d'une simple colonisation, elle doit aussi alerter le clinicien sur l'existence et le risque de survenue d'une affection aspergillaire pulmonaire.

## Annexe A. Matériel complémentaire

Le matériel complémentaire accompagnant la version en ligne de cet article est disponible sur <https://doi.org/10.1016/j.rmr.2020.02.011>.

## Déclaration de liens d'intérêts

Au cours des 5 dernières années, N. Carlier a perçu un financement pour participation à des congrès de la part du laboratoire Boehringer Ingelheim. Les autres auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

## Références

- [1] Latgé J-P. *Aspergillus fumigatus* and aspergillosis. *Clin Microbiol Rev* 1999;12:310–50.
- [2] Kosmidis C, Denning DW. The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis. *Thorax* 2015;70:270–7.
- [3] Bulpa P, Dive A, Sibille Y. Invasive pulmonary aspergillosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2007;30:782–800.
- [4] Philippe B, Germaud P. *Aspergillus* in the immunocompetent patient. Towards a new classification? *Rev Mal Respir* 2005;22:711–4.
- [5] Uffredi ML, Mangiapan G, Cadranel J, et al. Significance of *Aspergillus fumigatus* isolation from respiratory specimens of nongranulocytopenic patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003;22:457–62.
- [6] Kousha M, Tadi R, Soubani AO. Pulmonary aspergillosis: a clinical review. *Eur Respir Rev* 2011;20:156–74.
- [7] Denning DW, Cadranel J, Beigelman-Aubry C, et al. Chronic pulmonary aspergillosis: rationale and clinical guidelines for diagnosis and management. *Eur Respir J* 2016;47:45–68.
- [8] Soubani AO, Chandrasekar PH. The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis. *Chest* 2002;121:1988–99.
- [9] Camuset J, Lavolé A, Wislez M, et al. Bronchopulmonary aspergillosis infections in the non-immunocompromised patient. *Rev Pneumol Clin* 2007;63:155–66.
- [10] Tillie-Leblond I, Tonnel A-B. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Allergy* 2005;60:1004–13.
- [11] GOLD\_Report\_2020 [Internet]. <https://goldcopd.org/gold-reports/> [cité 05 avril 2020].
- [12] Sethi S, Murphy TF. Infection in the pathogenesis and course of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008;359:2355–65.
- [13] Agustí C, Rañó A, Filella X, et al. Pulmonary infiltrates in patients receiving long-term glucocorticoid treatment: etiology, prognostic factors, and associated inflammatory response. *Chest* 2003;123:488–98.
- [14] Vaid M, Kaur S, Sambatakou H, et al. Distinct alleles of mannose-binding lectin (MBL) and surfactant proteins A (SP-A) in patients with chronic cavitary pulmonary aspergillosis and allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Clin Chem Lab Med* 2007;45:183–6.
- [15] Samarakoon P, Soubani AO. Invasive pulmonary aspergillosis in patients with COPD: a report of five cases and systematic review of the literature. *Chron Respir Dis* 2008;5:19–27.
- [16] Camuset J, Nunes H, Dombret M-C, et al. Treatment of chronic pulmonary aspergillosis by voriconazole in nonimmunocompromised patients. *Chest* 2007;131PI:1435–41.
- [17] Smith NL, Denning DW. Underlying conditions in chronic pulmonary aspergillosis including simple aspergilloma. *Eur Respir J* 2011;37:865–72.
- [18] Agarwal R, Srinivas R, Jindal SK. Allergic bronchopulmonary aspergillosis complicating chronic obstructive pulmonary disease. *Mycoses* 2008;51:83–5.
- [19] Mir E, Shah A. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in a patient with chronic obstructive pulmonary disease. *Prim Care Respir J* 2012;21:111–4.
- [20] Agarwal R, Hazarika B, Gupta D, et al. *Aspergillus* hypersensitivity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: COPD as a risk factor for ABPA? *Med Mycol* 2010;48:988–94.
- [21] Ader F. Invasive pulmonary aspergillosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease: an emerging fungal disease. *Curr Infect Dis Rep* 2010;12:409–16.
- [22] Bulpa P, Bihin B, Dimopoulos G, et al. AspiCU study investigators. Which algorithm diagnoses invasive pulmonary aspergillosis best in ICU patients with COPD? *Eur Respir J* 2017;50, pii: 1700532.
- [23] Rosenberg M, Patterson R, Mintzer R, et al. Clinical and immunologic criteria for the diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Ann Intern Med* 1977;86:405–14.
- [24] Agarwal R, Chakrabarti A, Shah A, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: review of literature and proposal of new diagnostic and classification criteria. *Clin Exp Allergy* 2013;43:850–73.
- [25] De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis* 2008;46:1813–21.
- [26] Tillie-Leblond I, Germaud P, Leroyer C, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis and omalizumab. *Allergy* 2011;66:1254–6.
- [27] Nové-Josserand R, Grard S, Auzou L, et al. Case series of omalizumab for allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis patients. *Pediatr Pulmonol* 2017;52:190–7.
- [28] Hinson KFW, Moon AJ, Plummer NS. Broncho-pulmonary aspergillosis; a review and a report of eight new cases. *Thorax* 1952;7:317–33.
- [29] Pepys J, Riddell RW, Citron KM, et al. Clinical and immunologic significance of *Aspergillus fumigatus* in the sputum. *Am Rev Respir Dis* 1959;80:167–80.
- [30] Burgel P-R, Paugam A, Hubert D, et al. *Aspergillus fumigatus* in the cystic fibrosis lung: pros and cons of azole therapy. *Infect Drug Resist* 2016;9:229–38.
- [31] Eppinger TM, Greenberger PA, White DA, et al. Sensitization to *Aspergillus* species in the congenital neutrophil disorders chronic granulomatous disease and hyper-IgE syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:1265–72.
- [32] Bahous J, Malo JL, Paquin R, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis and sensitization to *Aspergillus fumigatus* in chronic bronchiectasis in adults. *Clin Allergy* 1985;15:571–9.
- [33] Agarwal R, Singh N, Aggarwal AN. An unusual association between *Mycobacterium tuberculosis* and *Aspergillus fumigatus*. *Monaldi Arch Chest Dis* 2008;69:32–4.
- [34] Sehgal IS, Dhooria S, Bal A, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in an adult with Kartagener syndrome. *BMJ Case Rep* 2015;2015.
- [35] Agarwal R. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Chest* 2009;135:805–26.
- [36] Bafadhel M, McKenna S, Agbetile J, et al. *Aspergillus fumigatus* during stable state and exacerbations of COPD. *Eur Respir J* 2014;43:64–71.
- [37] Elias J. The relationship between asthma and COPD. Lessons from transgenic mice. *Chest* 2004;126:1115–6S [discussion 159S-161S].
- [38] Kerkhof M, Dubois AEJ, Postma DS, et al. Role and interpretation of total serum IgE measurements in the diagnosis of allergic airway disease in adults. *Allergy* 2003;58:905–11.
- [39] Bennett XVII JH. On the parasitic vegetable structures found growing in living animals. *Trans R Soc Edinb* 1844;15:277–94.
- [40] Küchenmeister F. Die in und an dem Körper des lebenden Menschen vorkommenden Parasiten: ein Lehr- und Handbuch der Diagnose und Behandlung der tierischen und pflanzlichen Parasiten des Menschen: zum



- Gebrauche für Studierende der Medizin und der Naturwissenschaften, für Lehrer der Zoologie, Botanik, Physiologie, pathologischen Anatomie und für praktische Ärzte [Internet]. Leipzig: Druck und Verlag von B.G. Teubner; 1855 <http://archive.org/details/dieinunddemkrper00kche> [cité le 19 jul 2016].
- [41] Geftter WB, Weingrad TR, Epstein DM, et al. "Semi-invasive" pulmonary aspergillosis: a new look at the spectrum of aspergillus infections of the lung. *Radiology* 1981;140:313–21.
- [42] Battaglini JW, Murray GF, Keagy BA, et al. Surgical management of symptomatic pulmonary aspergilloma. *Ann Thorac Surg* 1985;39:512–6.
- [43] Saraceno JL, Phelps DT, Ferro TJ, et al. Chronic necrotizing pulmonary aspergillosis: approach to management. *Chest* 1997;112:541–8.
- [44] Denning DW, Pleuvry A, Cole DC. Global burden of chronic pulmonary aspergillosis as a sequel to pulmonary tuberculosis. *Bull World Health Organ* 2011;89:864–72.
- [45] Denning DW, Pleuvry A, Cole DC. Global burden of allergic bronchopulmonary aspergillosis with asthma and its complication chronic pulmonary aspergillosis in adults. *Med Mycol* 2013;51:361–70.
- [46] Denning DW, Pleuvry A, Cole DC. Global burden of chronic pulmonary aspergillosis complicating sarcoidosis. *Eur Respir J* 2013;41:621–6.
- [47] Addrizzo-Harris DJ, Harkin TJ, McGuinness G, et al. Pulmonary aspergilloma and AIDS. A comparison of HIV-infected and HIV-negative individuals. *Chest* 1997;111:612–8.
- [48] Denning DW, Riniotis K, Dobrashian R, et al. Chronic cavitary and fibrosing pulmonary and pleural aspergillosis: case series, proposed nomenclature change, and review. *Clin Infect Dis* 2003;37:S265–80.
- [49] Maturu VN, Agarwal R. Acute invasive pulmonary aspergillosis complicating allergic bronchopulmonary aspergillosis: Case report and systematic review. *Mycopathologia* 2015;180:209–15.
- [50] Ein ME, Wallace RJ, Williams TW. Allergic bronchopulmonary aspergillosis-like syndrome consequent to aspergilloma. *Am Rev Respir Dis* 1979;119:811–20.
- [51] Shah A, Khan ZU, Chaturvedi S, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis with coexistent aspergilloma: a long-term followup. *J Asthma* 1989;26:109–15.
- [52] Kern I, Lopert A. Allergic bronchopulmonary aspergillosis with coexistent aspergilloma: a case report. *J Med Case Reports* 2010;4:309.