

# PROTOCOLE NATIONAL DE DIAGNOSTIC ET DE SOINS

---

2021

## ASPERGILLOSE BRONCHO-PULMONAIRE ALLERGIQUE (HORS MUCOVISCIDOSE)

Ce PNDS a été rédigé sous la coordination de la  
**Pr Cécile CHENIVESSE**

Centre de Référence  
des maladies pulmonaires rares

( OrphaLung )



# Sommaire

<b>Liste des abréviations.....</b>	<b>5</b>
<b>1 Synthèse à destination du médecin traitant.....</b>	<b>6</b>
1.1 Généralités	6
1.2 Diagnostic	6
1.3 Prise en charge	6
1.4 Contacts et liens utiles	7
<b>2 Introduction.....</b>	<b>9</b>
2.1 Définition	9
2.2 Classification	9
2.3 Étiologie	9
2.4 Évolution	10
2.5 Épidémiologie	10
<b>3 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins.....</b>	<b>10</b>
<b>4 Diagnostic et évaluation initiale.....</b>	<b>11</b>
4.1 Objectifs	11
4.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	11
4.3 Circonstances de découverte/ Suspicion du diagnostic (hors mucoviscidose)	12
4.4 Confirmation du diagnostic/diagnostic différentiel	12
4.4.1 Caractéristiques cliniques	12
4.4.2 Caractéristiques biologiques	12
➤ Terminologie	13
➤ IgE totales	13
➤ Sensibilisation à <i>A. fumigatus</i>	13
➤ Sensibilisation à d'autres espèces qu' <i>A. fumigatus</i>	14
➤ IgG anti- <i>A. fumigatus</i>	14
➤ Éléments biologiques inutiles ou inusités pour le diagnostic	15
4.4.3 Caractéristiques en imagerie	16
➤ Radiographie du thorax	16
➤ Scanner thoracique	16
➤ IRM thoracique	17
4.4.4 Critères diagnostiques	18
➤ Diagnostic positif	18
➤ Phénotypage	19
➤ Diagnostics différentiels	20
4.5 Évaluation de la sévérité/extension de la maladie/recherche de comorbidités/évaluation du pronostic	21
4.5.1 Sévérité	21
4.5.2 Extension/comorbidités : rhinosinusite fongique immuno-allergique	21
4.5.3 Pronostic	22
4.6 Recherche de contre-indications au traitement	23
4.6.1 Corticoïdes	23
4.6.2 Antifongiques azolés	24
➤ Itraconazole	24
➤ Voriconazole	24

➤	Autres azolés	25
4.7	Synthèse du bilan initial	25
4.8	Annonce du diagnostic et information du patient	28
4.9	Évaluation de l'exposition environnementale à <i>A. fumigatus</i>	28
<b>5</b>	<b>Prise en charge thérapeutique .....</b>	<b>30</b>
5.1	Objectifs	30
5.2	Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	30
5.3	Prise en charge thérapeutique (pharmacologique et autre)	30
5.3.1	Mesures générales	31
➤	Sevrage tabagique	31
➤	Activité et exercice physique	31
➤	Vaccinations liées à l'ABPA	31
➤	Insertion professionnelle et maintien dans l'emploi	32
➤	Exonération du ticket modérateur	32
5.3.2	Traitement pharmacologique de l'ABPA	32
➤	Traitement des exacerbations d'ABPA	32
➤	Épargne cortisonique	37
➤	Tableau de synthèse des traitements pharmacologiques de l'ABPA	39
5.3.3	Traitements non pharmacologiques de l'ABPA	40
➤	Kinésithérapie respiratoire	40
➤	Endoscopie bronchique	40
➤	Éducation thérapeutique	40
5.3.4	Traitement des comorbidités (rhinosinusite fongique immuno-allergique)	40
➤	Traitement chirurgical	41
➤	Traitement médicamenteux	41
5.3.5	Traitement des complications	41
➤	Dyspnée avec trouble ventilatoire obstructif persistant	41
➤	Insuffisance respiratoire chronique	41
5.4	Éducation thérapeutique et modification du mode de vie (au cas par cas)	42
5.4.1	Environnement domestique	43
5.4.2	Environnement professionnel	44
5.4.3	Évaluation	44
5.5	Recours aux associations de patients	44
<b>6</b>	<b>Suivi .....</b>	<b>45</b>
6.1	Objectifs	45
6.2	Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	45
6.3	Rythme et contenu des consultations	45
6.3.1	Rythme des visites	45
6.3.2	Contenu des visites	46
6.4	Examens complémentaires	48
6.4.1	Biologie	48
6.4.2	Microbiologie	49
➤	Examen mycologique de l'expectoration	49
➤	Examen cyto bactériologique des crachats	49
➤	Recherche de mycobactéries	49
6.4.3	Radiologie	50

6.4.4	Explorations fonctionnelles respiratoires	50
6.4.5	Échographie cardiaque	50
<b>7</b>	<b>Annexes .....</b>	<b>51</b>
7.1	Annexe 1 : Liste des participants	51
7.2	Annexe 2 : Liste des centres de référence, de compétence et des associations de patients	53
7.3	Annexe 3 : Arbre décisionnel en vue du diagnostic biologique/génétique de l'ABPA	56
7.4	Annexe 4 : Liens utiles	59
	<b>Références bibliographiques .....</b>	<b>60</b>

## Liste des abréviations

ABPA	Aspergillose BronchoPulmonaire Allergique
ABPA-S	Aspergillose BronchoPulmonaire Allergique Sérologique
ABPA-B	Aspergillose BronchoPulmonaire Allergique avec Bronchectasies
ABPA-HAM	Aspergillose BronchoPulmonaire Allergique avec mucus spontanément dense (HAM : High Attenuation Mucus)
ACT	Asthma Control Test
ACQ	Asthma Control Questionnaire
ALD	Affection de Longue Durée
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANCA	Anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA : Anti Neutrophil Cytoplasmic Antibody)
BPCO	BronchoPneumopathie Chronique Obstructive
CAT	COPD Assessment Test
CCPPE	Centres de Consultations de Pathologies Professionnelles et Environnementales
CFTR	Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator
CHS	Conseiller Habitat Santé
CMEI	Conseiller Médical en Environnement Intérieur
DLco	capacité de Diffusion pulmonaire du monoxyde de carbone
ECG	Electrocardiogramme
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
GEPA	Granulomatose Eosinophilique avec PolyAngéite
IMC	Index de Masse Corporelle
ISHAM	International Society for Human and Animal Mycology
mMRC	modified Medical Research Council
MARS	Medication Adherence Report Scale
MBPA	Mycose BronchoPulmonaire Allergique
NFS	Numération Formule Sanguine
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
RCA	Réunion de Concertation pour la prise en charge de l'Asthme sévère
SHE	Syndrome HyperEosinophilique
TVO	Trouble Ventilatoire Obstructif
VMC	Ventilation Mécanique Contrôlée

# 1 Synthèse à destination du médecin traitant

## 1.1 Généralités

L'aspergillose bronchopulmonaire allergique (ABPA) est une maladie inflammatoire des voies aériennes inférieures caractérisée par une réaction immunologique complexe dirigée contre un champignon du genre *Aspergillus*.

Elle survient classiquement au cours de maladies chroniques des voies aériennes, le plus souvent l'asthme et la mucoviscidose, plus rarement la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), exceptionnellement chez le sujet sain.

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'expliciter la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale actuelle et le parcours de soins d'un patient atteint d'ABPA en dehors du contexte de mucoviscidose qui fait l'objet de recommandations spécifiques.

## 1.2 Diagnostic

Les manifestations cliniques d'ABPA sont des symptômes persistants de toux productive, d'expectorations de moules bronchiques (très évocateur), parfois d'hémoptysies. L'évolution est caractérisée par la survenue d'exacerbations (« poussées » de la maladie respiratoire) et parfois le développement de bronchectasies.

Les circonstances de découverte sont soit l'exploration de manifestations cliniques, biologiques ou radiologiques inhabituelles pour un asthme, soit une recherche systématique dans le cadre d'un asthme difficile à contrôler.

Le diagnostic nécessite la présence de deux critères obligatoires (IgE spécifiques anti-*Aspergillus*  $\geq 0,35$  kUA/L et IgE totales  $\geq 500$  kUI/L) associés à la présence de manifestations cliniques (expectorations de moules bronchiques) et/ou radiologiques (impactions mucoïdes, mucus hyperdense, bronchectasies).

## 1.3 Prise en charge

La prise en charge thérapeutique repose sur l'éviction des moisissures dans le milieu domestique et professionnel et un traitement prolongé ( $\geq 2$  mois) par corticoïdes oraux lors des exacerbations, associé à un traitement d'épargne cortisonique. Dans certains cas, il existe une corticodépendance qui justifie l'introduction d'un traitement d'épargne cortisonique par antifongiques azolés.

Le bilan initial, l'annonce diagnostique et la prise en charge globale de la maladie doivent être réalisés dans un centre de référence ou de compétence en collaboration avec le pneumologue référent, le cas échéant, et le médecin traitant.

L'évaluation de la sévérité repose sur la charge thérapeutique (dépendance à une corticothérapie orale et/ou à un antifongique) et la répercussion fonctionnelle respiratoire (trouble ventilatoire obstructif).

Les signes qui doivent faire suspecter le diagnostic sont la difficulté à contrôler un asthme malgré de fortes doses de corticoïdes inhalés associés à un bronchodilatateur de longue durée d'action, et la survenue chez l'asthmatique de manifestations évocatrices d'ABPA (toux productive persistante, moules bronchiques). L'existence d'un asthme difficile doit faire l'objet d'une évaluation par un centre expert dans la prise en charge de l'asthme sévère qui

comportera une recherche d'ABPA. La suspicion d'une ABPA doit faire orienter le patient vers un centre de référence ou de compétence pour les maladies pulmonaires rares.

**Le rôle du médecin traitant dans la prise en charge du patient** est essentiel pour :

- Promouvoir les mesures d'éviction environnementale des moisissures, en particulier au domicile
- Prévenir, dépister et prendre en charge les complications de la corticothérapie systémique et des antifongiques, le cas échéant
- Prendre en charge activement le sevrage tabagique
- Favoriser le maintien d'une activité physique régulière
- Réaliser les vaccinations anti-grippale, anti-pneumococcique et anti-Sars-Cov-2
- Détecter les signes cliniques et/ou biologiques d'exacerbation devant motiver une prise de contact rapide avec le centre de référence ou de compétence
- Diagnostiquer et prendre en charge les surinfections infectieuses de bronchectasies
- Evaluer régulièrement l'impact psychologique, social et familial de la maladie

#### 1.4 Contacts et liens utiles

- **Centre de référence constitutif des maladies pulmonaires rares (de l'adulte) OrphaLung de Lille**  
CHU de Lille  
Institut Cœur Poumon  
Boulevard du Professeur Jules Leclercq  
59037 Lille Cedex  
Tel : 03 20 44 59 48
- **Réseau OrphaLung**  
OrphaLung est le réseau des centres de référence et de compétence des maladies pulmonaires rares de l'adulte : <http://www.maladies-pulmonaires-rares.fr/>
- **RespiFIL**  
RespiFIL est la filière de santé des maladies respiratoires rares : <https://respifil.fr/>
- **Orphanet**  
Portail Européen d'informations sur les maladies rares et les médicaments orphelins en accès libre : <https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php?lng=FR>
- **France Assos Santé**  
L'organisation de référence pour représenter les patients et les usagers du système de santé, et défendre leurs intérêts : <https://www.france-assos-sante.org/>
- **Vivre avec une maladie rare : infographie**  
Cette infographie sur le parcours de santé et de vie est structurée autour de 10 grandes thématiques : être soigné à l'hôpital / en ville, vivre avec son handicap,

poursuivre sa scolarité, mener sa vie professionnelle, connaître les établissements d'accueil et d'accompagnement, se déplacer en transports, évoluer au quotidien, accompagner un malade comme aidant, s'informer : où s'adresser ?

<http://parcourssantevie.maladiesraresinfo.org/>

- **Association de patients**

Association des asthmatiques sévères : <https://asthmatiques-severes.fr/>

- **Centres de consultations de pathologies professionnelles et environnementales**

Liste et adresses disponibles sur : <https://www.anses.fr/fr/system/files/RNV3P-CPP.pdf>

- **Conseillers médicaux en environnement intérieur**

Liste et adresses disponibles sur : <https://cmei-france.fr/>

- **Fiche INRS sur les aspergilloses**

<https://www.inrs.fr/media.html?refINRS=ZO%201>



## 2 Introduction

### 2.1 Définition

L'aspergillose bronchopulmonaire allergique (ABPA) est une maladie respiratoire rare caractérisée par une réaction immunologique complexe dirigée spécifiquement contre un champignon du genre *Aspergillus*, appartenant le plus souvent en France métropolitaine à l'espèce *A. fumigatus*. Ce champignon filamenteux peut coloniser les voies aériennes au cours de certaines maladies respiratoires chroniques, le plus souvent l'asthme et la mucoviscidose, mais aussi la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO).

L'ABPA est définie par la survenue de manifestations cliniques évocatrices (toux productive, expectoration de moules bronchiques, hémoptysies) associées à des anomalies biologiques (élévation des IgE totales et des IgE et IgG spécifiques d'*A. fumigatus*, parfois hyperéosinophilie) et dans la majorité des cas à des anomalies en imagerie (impactions mucoïdes, bronchocèles, atélectasies, opacités labiles, broncheectasies).

### 2.2 Classification

On distingue l'ABPA de l'asthme avec sensibilisation fongique qui appartient au cadre nosologique de l'asthme allergique. L'asthme avec sensibilisation fongique est un asthme allergique avec sensibilisation à une moisissure sans manifestation clinique, biologique (en dehors de la sensibilisation fongique) ou radiologique d'ABPA.

L'ABPA peut être classée en plusieurs phénotypes selon l'aspect radiologique : ABPA sérologique (ABPA-S) (scanner thoracique normal ou uniquement des signes en rapport avec un asthme sévère), ABPA avec broncheectasies (ABPA-B) et ABPA avec mucus spontanément dense (ABPA-HAM).

Il n'est pas possible de distinguer sur le plan biologique et radiologique un asthme allergique avec sensibilisation à *A. fumigatus* d'une ABPA-S. La seule distinction possible entre ces deux entités repose sur la clinique lorsqu'il existe des manifestations cliniques évocatrices d'ABPA, en particulier l'expectoration de moules bronchiques. En l'absence de ces signes, cette dichotomie peut paraître artificielle.

### 2.3 Étiologie

L'ABPA survient au cours de maladies chroniques des voies aériennes inférieures (le plus souvent asthme et mucoviscidose, plus rarement BPCO) qui sont associées à une production de mucus visqueux et à une clairance muco-ciliaire altérée, favorisant la persistance des spores inhalées d'*A. fumigatus* dans les voies aériennes. Entre autres, une dysfonction du récepteur Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator (CFTR) pourrait être impliquée, même en dehors d'une situation de mucoviscidose. Ces anomalies favorisent une présence persistante d'*A. fumigatus* dans les voies aériennes sous forme de filaments mycéliens et la libération de métabolites fongiques, comme des protéases, qui altèrent à leur tour la clairance muco-ciliaire, lèsent la barrière épithéliale bronchique et activent la réponse immunitaire innée muco-sale. Il n'y a pas cependant d'invasion tissulaire. Si l'hôte présente des facteurs prédisposant, comme l'atopie, il peut y avoir une activation et une polarisation du système immunitaire adaptatif vers un profil Th2, associée à une élévation du titre d'IgE totales, à la production d'IgE spécifiques anti-*A. fumigatus* et au recrutement des polynucléaires éosinophiles qui infiltrent la muqueuse bronchique.

La réponse humorale au cours de l'ABPA comporte aussi une production d'IgG et IgA spécifiques d'*A. fumigatus*. L'inflammation provoque une obstruction des voies aériennes, comblées par du mucus visqueux et des éosinophiles, à l'origine des manifestations cliniques et radiologiques de l'ABPA. L'infiltrat par les polynucléaires éosinophiles contribue à la persistance de l'inflammation et au remodelage bronchique.

## 2.4 Évolution

L'évolution est caractérisée d'une part par la survenue d'exacerbations responsables d'une exposition importante aux corticoïdes systémiques, et d'autre part par le développement de bronchectasies. Dans environ 50 % des cas, une première exacerbation est suivie de rémission (absence de nouvelle exacerbation dans les 6 mois suivant l'arrêt du traitement). Dans les autres cas, l'évolution est marquée par la récurrence d'exacerbations qui peuvent se compliquer d'une corticodépendance et/ou d'une dépendance aux antifongiques et, en cas d'obstruction bronchique persistante, de modifications anatomiques (bronchectasies), visualisables sur une tomodensitométrie thoracique. Rarement, l'évolution peut se faire vers une insuffisance respiratoire chronique.

L'évolution vers des formes infectieuses d'aspergillose (aspergillose pulmonaire chronique) semble exceptionnelle.

## 2.5 Épidémiologie

Il existe peu de données sur la prévalence de l'ABPA. Les chiffres sont très variables en fonction des pays en raison notamment de conditions environnementales diverses. En France, la prévalence de l'ABPA chez les asthmatiques a été évaluée à environ 2,5 % en 2016, soit 95 361 personnes au total (145/100 000 habitants).

# 3 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'explicitier aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale actuelle et le parcours de soins d'un patient atteint d'ABPA, en dehors de la mucoviscidose. En effet, l'ABPA au cours de la mucoviscidose fait l'objet de recommandations spécifiques et sort du champ de ce PNDS.

Le PNDS a pour but d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge et le suivi de l'ABPA sur l'ensemble du territoire. Il permet également d'identifier les spécialités pharmaceutiques utilisées dans une indication non prévue dans l'Autorisation de mise sur le marché (AMM) ainsi que les spécialités, produits ou prestations nécessaires à la prise en charge des patients mais non habituellement pris en charge ou remboursés.

Ce PNDS peut servir de référence au médecin traitant (médecin désigné par le patient auprès de la Caisse d'assurance maladie) en concertation avec le médecin spécialiste notamment au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin conseil et le patient, dans le cas d'une demande d'exonération du ticket modérateur au titre d'une affection hors liste.

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités ou complications, toutes les particularités thérapeutiques, tous les protocoles de soins hospitaliers, etc. Toutes les situations inhabituelles, comme les formes frontières entre ABPA et les infections aspergillaires doivent faire l'objet de discussions multidisciplinaires.

Le PNDS ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Le protocole décrit cependant la prise en charge de référence d'un patient atteint d'ABPA. Il doit être mis à jour en fonction des données nouvelles validées.

Le présent PNDS a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)).

Un document plus détaillé ayant servi de base à l'élaboration du PNDS et comportant notamment l'analyse des données bibliographiques identifiées (argumentaire scientifique) est disponible sur le site internet du centre de référence ([www.maladies-pulmonaires-rares.fr](http://www.maladies-pulmonaires-rares.fr)).

## 4 Diagnostic et évaluation initiale

### 4.1 Objectifs

Les objectifs de l'évaluation initiale sont :

- Confirmer le diagnostic d'ABPA
- Phénotyper l'ABPA : ABPA-S, ABPA-B, ABPA-HAM
- Évaluer la sévérité et le contrôle de l'ABPA
- Évaluer la sévérité et le contrôle de l'asthme associé, le cas échéant<sup>1</sup>
- Déterminer l'imputabilité respective de l'asthme et de l'ABPA dans les symptômes
- Rechercher une atteinte ORL comme comorbidité de l'asthme et/ou de l'ABPA
- Rechercher une exposition environnementale, domestique et/ou professionnelle, à *A. fumigatus*
- Poser les indications thérapeutiques

### 4.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

La prise en charge initiale d'un patient atteint d'ABPA est assurée par :

- Un pneumologue spécialiste de l'ABPA issu d'un centre expert (des maladies pulmonaires rares et/ou de l'asthme sévère selon les centres) en association avec le pneumologue référent, le cas échéant
- Des spécialités impliquées dans le diagnostic : radiologue, allergologue, immunologiste, mycologue
- D'autres spécialités médicales éventuellement impliquées dans la prise en charge : infectiologue, ORL, médecin de médecine physique et réadaptation, médecin du travail
- Des experts en environnement : Centre de consultations de pathologies professionnelles et environnementales ([annexe 4](#)) et Conseillers médicaux en environnement intérieur (CMEI) ([annexe 4](#)) / Conseiller Habitat Santé (CHS)
- Des paramédicaux : kinésithérapeute, infirmier en éducation thérapeutique, diététicien, éducateur en activité physique adaptée, psychologue, tabacologue
- Les centres de référence, centres de compétence ou centres experts et leur réseau de correspondants

---

<sup>1</sup> Compte-tenu de la fréquence très nettement prédominante de l'asthme par rapport à la BPCO dans l'ABPA, seul l'asthme est mentionné tout au long de ce PNDS mais sa présence n'est pas systématique.

- Le médecin généraliste
- Le pharmacien hospitalier et/ou officinal

La prise en charge est coordonnée par le médecin pneumologue issu d'un centre expert (maladies pulmonaires rares et/ou asthme sévère selon les centres) en collaboration avec le pneumologue référent, le cas échéant.

### 4.3 Circonstances de découverte/ Suspicion du diagnostic (hors mucoviscidose)

L'ABPA est habituellement suspectée chez un patient asthmatique (la mucoviscidose n'entrant pas dans le champ de ce PNDS). Il existe plus rarement des cas d'ABPA survenant chez des patients atteints de BPCO et chez des sujets indemnes de toute pathologie respiratoire. Le diagnostic d'ABPA est donc le plus souvent suspecté devant un asthme difficile à contrôler et/ou devant l'apparition de manifestations cliniques inhabituelles pour un asthme et/ou des signes biologiques et/ou radiologiques évocateurs d'ABPA.

Un asthme difficile à contrôler est un asthme qui nécessite des fortes doses de corticoïdes inhalés ( $\geq 1000$   $\mu\text{g}$  de fluticasone ou équivalent par jour) associé à un second traitement de fond et/ou une corticothérapie orale  $\geq 50$  % de l'année précédente pour être contrôlé ou qui reste non contrôlé malgré ce traitement. Dans ce contexte d'asthme difficile, la recherche d'une ABPA doit être systématique, en particulier en cas de corticodépendance.

Les manifestations cliniques qui doivent faire évoquer une ABPA chez un asthmatique sont des symptômes persistants de toux productive, des expectorations notamment de « moules bronchiques » collantes et brunâtres (très évocateur), et parfois des hémoptysies. Ces symptômes sont à différencier de ceux de l'asthme, notamment sur le plan évolutif (symptômes persistants *versus* paroxystiques et variables dans le temps).

L'ABPA peut également être suspectée devant des résultats biologiques (éosinophilie sanguine  $> 0,5$  G/L, sensibilisation aspergillaire (prick-test<sup>2</sup> positif et/ou IgE spécifiques de l'extrait *A. fumigatus*  $\geq 0,35$  kUA/L), élévation des IgE totales  $\geq 500$  kUI/L) ou radiologiques (opacités, impactions mucoïdes en particulier si hyperdensité spontanée, atélectasie, bronchectasies proximales).

## 4.4 Confirmation du diagnostic/diagnostic différentiel

### 4.4.1 Caractéristiques cliniques

Les manifestations cliniques d'ABPA sont des symptômes persistants de toux productive, d'expectorations notamment de moules bronchiques (très évocateur), parfois des hémoptysies, en supplément des symptômes habituels de l'asthme, le cas échéant. Plus rarement, les manifestations cliniques d'ABPA peuvent comporter des signes généraux comme une fébricule, une perte de poids et une fatigue.

### 4.4.2 Caractéristiques biologiques

Les deux critères biologiques majeurs pour le diagnostic d'ABPA sont une augmentation du titre d'IgE totales et une sensibilisation (présence d'IgE spécifiques) vis-à-vis d'*A. fumigatus*.

---

<sup>2</sup> La réalisation de tests cutanés avec des extraits d'*A. fumigatus* est limitée par la disponibilité des extraits commerciaux et tend à être remplacée par un dosage d'IgE spécifiques.

Ces deux critères sont nécessaires au diagnostic. La présence d'IgG spécifiques anti-*A. fumigatus* est un critère diagnostique mineur, non indispensable au diagnostic.

#### ➤ Terminologie

La réponse humorale anti-aspergillaire désigne la réponse anticorps anti-aspergillaire quel qu'en soit l'isotype (classe) : IgG, IgA, IgE voire IgM.

La réponse IgE est appelée sensibilisation.

La réponse IgG est souvent appelée « sérologie aspergillaire », de façon inappropriée, le terme sérologie faisant habituellement référence au diagnostic rétrospectif d'une infection.

#### ➤ IgE totales

Le dosage des IgE totales est un dosage quantitatif, standardisé, avec un étalon OMS autorisant la comparaison quantitative des résultats rendus par des laboratoires différents et avec des méthodes différentes. Il est exprimé en kUI/L (1 kUI = 2,4 µg). Il n'existe pas de seuil quantitatif consensuel pour le diagnostic d'ABPA, pour des raisons historiques, physiologiques et liées aux comorbidités. Le seuil le plus sensible est celui de 417 kUI/L et le plus spécifique, celui de 1000 kUI/L. Le seuil utilisé dans les essais thérapeutiques réalisés en Inde est 1000 kUI/L et celui utilisé dans l'étude américaine est 500 kUI/L.

#### ➤ Sensibilisation à *A. fumigatus*

La sensibilisation à *A. fumigatus* est évaluée par un dosage quantitatif des IgE spécifiques de l'extrait d'*A. fumigatus*. Compte-tenu des variations dans le mode de préparation des extraits fongiques et des principes de mesure d'une méthode à une autre, la comparaison des résultats dans le cadre d'un suivi doit être effectuée avec la même méthode. Une sensibilisation est présente lorsque des IgE spécifiques sont détectables (le seuil dépend des techniques utilisées). Le seuil diagnostique pour l'ABPA est 0,35 kUA/L. Plus le titre d'IgE spécifiques vis-à-vis d'*A. fumigatus* est élevé, plus le diagnostic est probable, le seuil de 20 kUA/L étant associé à une probabilité diagnostique élevée. L'établissement de valeurs de référence dans le bassin de population considéré est vivement souhaité, compte-tenu de l'influence probable des différences géographiques, d'exposition aux moisissures environnementales, de l'ethnicité et des caractéristiques démographiques de la population considérée.

Pour pallier l'hétérogénéité et le manque de reproductibilité des extraits totaux d'*A. fumigatus* utilisés pour le dosage des IgE spécifiques, des protéines antigéniques recombinantes d'*A. fumigatus* produites par clonage ont été développées depuis une vingtaine d'années. Les principales protéines antigéniques commercialisées sont Asp f 1, Asp f 2, Asp f 3, Asp f 4 et Asp f 6. Les IgE spécifiques dirigées contre Asp f 1 et Asp f 2, allergènes spécifiques d'espèce, seraient plus fréquemment retrouvées chez les patients présentant une ABPA et présenteraient donc une bonne sensibilité pour le diagnostic alors que les IgE spécifiques dirigées contre Asp f 4 et Asp f 6 seraient plus spécifiques de l'APBA. Il est à noter que les IgE dirigées contre Asp f 3 et Asp f 6 présentent une réactivité croisée avec d'autres moisissures dont *Alternaria* spp. et *Malassezia* spp. L'utilisation de ces antigènes recombinants ne fait actuellement pas partie des dosages de routine et leur intérêt pour le diagnostic, suggéré par des études sur des échantillons de faible taille, reste à préciser par des études multicentriques et sur un plus grand nombre de patients.

Les tests cutanés ne sont plus recommandés en raison des difficultés liées à la disponibilité et à la standardisation des extraits fongiques et aussi d'une moindre sensibilité.

### ➤ Sensibilisation à d'autres espèces qu'*A. fumigatus*

Dans le genre *Aspergillus*, d'autres espèces que *A. fumigatus* et plus généralement d'autres moisissures aéroportées comme *Penicillium* spp., *Alternaria alternata*, *Candida* spp., *Schizophyllum commune* spp., peuvent être responsables de tableaux similaires à celui d'une ABPA. On parle alors de mycose bronchopulmonaire allergique (MBPA). Les MBPA sortent du champ de ce PNDS.

### ➤ IgG anti-*A. fumigatus*

La réponse IgG est souvent appelée de façon inappropriée « sérologie aspergillaire », le terme sérologie faisant habituellement référence au diagnostic rétrospectif d'une infection. Dans ce PNDS, nous utiliserons le terme d'IgG.

#### - Méthode de dosage

Il existe plusieurs techniques de dosage des IgG : certaines, très sensibles, permettent de dépister les patients ayant des IgG anti-aspergillaires (ELISA) et d'autres, plus spécifiques, de confirmer le diagnostic (immunodiffusion double, immunoélectrophorèse, Western Blot).

Conformément aux règles de bonnes pratiques de la « sérologie » aspergillaire, chaque prélèvement est analysé avec deux méthodes : une première méthode de dépistage suivie d'une méthode de confirmation :

- Le dépistage est le plus souvent réalisé par méthode immuno-enzymatique (ELISA) qui permet de révéler la présence d'anticorps spécifiques d'antigènes aspergillaires par réaction enzymatique.
- La confirmation est réalisée par des techniques d'immunoprécipitation (immunodiffusion double (technique d'Ouchterlony) ou immunoélectrophorèse) qui permettent de mettre en évidence la précipitation d'immunoglobulines au contact d'antigènes aspergillaires. Ces immunoglobulines sont appelées précipitines et sont majoritairement des IgG. Bien que l'immunoélectrophorèse soit la méthode de référence pour la recherche de précipitines, elle manque de reproductibilité et tend à être avantageusement remplacée par l'immuno-empreinte (Western blot), mieux standardisée, possiblement automatisée, dont la lecture est plus aisée et plus reproductible, et qui a une très bonne sensibilité. L'immuno-empreinte pourrait également permettre de distinguer ABPA et sensibilisation à *Aspergillus* avec de bonnes performances bien que ces notions restent à préciser par des études complémentaires. Cette technique n'est actuellement pas utilisée en routine dans tous les laboratoires mais l'évolution actuelle est qu'elle puisse remplacer à termes les techniques maison propres à chaque laboratoire.

En cas de discordance entre les tests de dépistage et de confirmation, la pratique est de demander un second prélèvement dans les 15 jours ou d'interpréter les résultats obtenus dans le contexte clinique en privilégiant les données du test de confirmation.

#### - Interprétation

*A. fumigatus* étant une moisissure aéroportée ubiquitaire, les individus produisent des anticorps contre *A. fumigatus* au contact des spores inhalées avec un titre croissant au cours de la vie sans pour autant développer de maladie. Ainsi, la détection d'IgG anti-*A. fumigatus* dans le sang de sujets indemnes de pathologie aspergillaire est fréquente. Elle témoigne alors d'une exposition récente ou ancienne à *A. fumigatus*, les IgG pouvant persister très longtemps dans le sang.

Les seuils diagnostiques dépendent des techniques et des kits utilisés et varient donc en fonction des centres. Pour cette raison, un seuil maximal de concentration normale des IgG anti-*A. fumigatus* doit être établi, soit à partir des données de la littérature, soit au sein du bassin de population étudié. Dans la littérature, un seuil de 26,9 mg<sub>A</sub>/L<sup>3</sup> a été rapporté pour la technologie ImmunoCAP™ avec une sensibilité de 88 % et une spécificité de 100 % pour le diagnostic d'ABPA. Ce seuil ne peut pas être utilisé si le dosage d'IgG est effectué avec d'autres technologies.

Ceci explique la variabilité des performances de ces tests rapportées dans la littérature, et implique qu'un suivi du titre d'IgG ne peut être réalisé que dans un même laboratoire. Globalement, les techniques de dépistage, toutes confondues, ont une sensibilité supérieure à 84% et une spécificité supérieure à 90 %, ce qui en fait de bonnes techniques de dépistage. La sensibilité des précipitines anti-*Aspergillus* serait comprise entre 33,4 % et 54 % pour une spécificité de l'ordre de 97 %.

#### - **Tests non utilisés**

Les tests cutanés en lecture retardée et la mesure des sous-classes d'Ig dirigés contre *A. fumigatus* ne sont plus ou pas utilisés.

La détermination d'IgG spécifiques contre les protéines aspergillaires n'est pas réalisée en routine bien que plusieurs études tendent à démontrer un potentiel intérêt dans le diagnostic de l'ABPA.

#### ➤ **Éléments biologiques inutiles ou inusités pour le diagnostic**

##### - **Éosinophilie**

L'hyperéosinophilie sanguine témoigne d'une activation T2 prédominante sans spécificité pour une ABPA. Elle est sujette aux variations selon les comorbidités et les traitements en cours, notamment par corticostéroïdes. Cependant, ce critère est de réalisation et d'interprétation faciles par simple numération-formule sanguine et apparaît donc dans les critères diagnostiques de l'ABPA. Si les critères majeurs cliniques et biologiques sont présents, la présence d'une éosinophilie sanguine supérieure à 0,5 G/L fait suspecter et/ou corrobore une suspicion d'ABPA si les critères majeurs cliniques et biologiques sont présents.

##### - **Détection d'*A. fumigatus* dans les prélèvements respiratoires**

L'ABPA étant une maladie immunologique en réponse à *A. fumigatus* et non une infection par *A. fumigatus*, elle peut survenir en l'absence de colonisation détectable par *A. fumigatus*. Inversement, la présence d'*A. fumigatus* dans les prélèvements respiratoires ne posera pas le diagnostic d'ABPA, notamment en cas d'absence du critère majeur de sensibilisation (IgE spécifiques anti-*A. fumigatus*). Le principal intérêt de la recherche et de la mise en évidence de moisissures dans les prélèvements respiratoires est d'identifier l'espèce colonisante afin d'orienter la recherche d'IgE spécifiques dirigées contre d'autres moisissures qu'*A. fumigatus* dans le cadre d'une MBPA et de guider la thérapeutique en fonction du profil de résistance aux antifongiques. La spectrométrie de masse permet désormais de détecter en routine la présence d'espèces cryptiques de la section Fumigati (espèces morphologiquement similaires à *A. fumigatus* mais génétiquement différentes), potentiellement résistantes aux antifongiques. Lorsque cela est possible, ils permettent également de réaliser un

---

<sup>3</sup> mg<sub>A</sub> = milligrammes d'anticorps spécifiques anti-antigène.

antifongogramme pouvant guider la thérapeutique, en particulier en cas de résistance primaire ou secondaire à un traitement antifongique bien conduit.

- **Éléments biologiques inutiles pour le diagnostic et le suivi**

La recherche d'IgG4 spécifiques anti-*A. fumigatus* et des IgE spécifiques par Western Blot ne fait pas partie des dosages de routine pour le diagnostic d'ABPA.

La prédisposition génétique (polymorphismes des gènes HLA, des cytokines et de leurs récepteurs, du gène CFTR<sup>4</sup>), la dysimmunité locale (immunoglobulines, médiateurs cellulaires au niveau pulmonaire), et les particularités du microbiote sont du domaine de la recherche translationnelle et n'ont pas de place actuellement dans le diagnostic de l'ABPA.

#### 4.4.3 Caractéristiques en imagerie

##### ➤ Radiographie du thorax

La radiographie de thorax est peu sensible et peut être normale dans un grand nombre de cas (jusqu'à 50 % des patients) ou ne montrer que des anomalies non spécifiques liées à l'asthme comme la distension thoracique. Des condensations alvéolaires migratrices peuvent être rencontrées lors des exacerbations, en rapport avec des infiltrats éosinophiliques et/ou des lésions de pneumonie et/ou des atélectasies. Les broncheectasies pleines apparaissent sous forme d'opacités arrondies ou tubulées branchées, en V ou en Y (en doigts de gants), parfois accompagnées de collapsus en cas d'obstruction proximale.

Les performances de la radiographie thoracique dans le diagnostic d'ABPA n'ont été évaluées qu'au cours d'études rétrospectives et cas-témoins mais sont probablement très faibles puisque les signes évocateurs tels que les bronchocèles sont très rarement identifiés. Elle est donc insuffisante pour le diagnostic mais souvent pratiquée en première intention dans le cadre de l'exploration initiale de symptômes respiratoires.

##### ➤ Scanner thoracique

Le scanner thoracique haute résolution (coupes millimétriques) non injecté est la modalité d'imagerie de choix pour le diagnostic positif d'ABPA. Facile d'accès et à réaliser, il est beaucoup plus sensible et spécifique que la radiographie de thorax.

Le scanner thoracique est normal (ou ne montre que des signes en rapport avec un asthme sévère) chez un tiers des patients, alors désignés ABPA-S. Comme en radiographie standard, les anomalies TDM peuvent être séparées en lésions réversibles, souvent rencontrées au cours des exacerbations, et modifications anatomiques secondaires à l'évolution de la maladie (broncheectasies). Une impaction mucoïde pouvant mécaniquement élargir une bronche, on ne pourra parler de broncheectasie (par définition fixée) qu'après levée de l'obstacle si la bronche reste dilatée. Toutefois, cette distinction n'est possible que si l'on dispose de plusieurs scanners successifs.

Les manifestations radiologiques les plus fréquentes au cours des exacerbations sont les impactions mucoïdes parfois compliquées d'atélectasies et les opacités parenchymateuses en verre dépoli ou les condensations alvéolaires.

---

<sup>4</sup> On ne fait pas référence ici aux mutations CFTR responsables de la mucoviscidose mais aux polymorphismes du gène CFTR qui pourraient être associés à l'ABPA.



#### - **Anomalies pariétales bronchiques**

Un épaississement pariétal bronchique est souvent présent. Il peut persister en dehors des exacerbations d'ABPA du fait du statut asthmatique du patient.

#### - **Impactions mucoïdes**

Les impactions mucoïdes représentent une accumulation anormale de sécrétions bronchiques visqueuses qui forment un congrégat obstructif. Elles apparaissent sous forme d'opacités tubulées remplissant les bronches et peuvent participer à leur élargissement. Elles sont non aérées, le plus souvent hypodenses et homogènes. Dans 20 à 30 % des cas, elles présentent une densité spontanée (en l'absence d'injection) supérieure à celle du muscle paravertébral, liée à la présence de sels de calcium, d'ions fer, de manganèse ou de mucus déshydraté. La présence d'impactions mucoïdes spontanément denses est considérée comme pathognomonique du diagnostic. Des bouchons muqueux épais et proximaux peuvent être responsables de collapsus parenchymateux (atélectasies), parfois réversibles.

#### - **Bronchectasies**

Les bronchectasies peuvent être divisées en deux catégories : les bronchectasies à parois épaisses qui sont non spécifiques et fixées, et les bronchectasies à parois fines qui persistent après la disparition des impactions mucoïdes. Classiquement lobaires supérieures et proximales (développées dans les 50 % ou les 2/3 centraux du poumon), les bronchectasies sont également rencontrées dans un nombre non négligeable de cas en périphérie (40 % des cas).

#### - **Opacités parenchymateuses**

Les condensations alvéolaires et opacités en verre dépoli visibles lors des exacerbations sont généralement développées dans les territoires des impactions mucoïdes. Elles correspondraient à la fois des infiltrats éosinophiles agglomérés avec des hyphes aspergillaires, de la pneumonie post-obstructive et/ou de la pneumonie organisée. La présence de micronodules centrolobulaires et opacités linéaires branchées (arbre en bourgeons) témoigne de l'extension de l'inflammation aux bronchioles.

#### - **Autres signes**

La perfusion en mosaïque et le piégeage qui peuvent être présents en période d'exacerbation traduisent, lorsqu'ils persistent au décours de l'exacerbation, la présence de lésions de bronchiolite constrictive dont les mécanismes peuvent être multiples, inflammatoires ou fibrosants.

Plus rarement, on peut observer des opacités nodulaires ou micronodulaires diffuses, des bronchocèles prenant un aspect pseudo-tumoral ou une distorsion de l'architecture pulmonaire en rapport avec un collapsus cicatriciel.

#### ➤ **IRM thoracique**

Bien que très prometteuse et permettant l'épargne de l'irradiation générée par la TDM, l'IRM thoracique est encore peu utilisée en dehors de centres experts, et il n'y a pas de consensus sur sa place dans le diagnostic de la maladie. Elle n'est donc pas réalisée en routine mais uniquement dans des cas particuliers pour confirmer ou infirmer l'existence d'un bronchocèle dense au scanner ou préciser le contenu d'un lobe atelectasié.

#### 4.4.4 Critères diagnostiques

##### ➤ Diagnostic positif

Il existe plusieurs critères diagnostiques de l'ABPA. Les critères de Rosenberg-Patterson sont les plus connus. Ces critères sont anciens (1977) et basés sur l'analyse de 20 patients issus d'un seul centre. Ces critères sont largement utilisés malgré de nombreuses limites incluant l'absence de consensus sur le nombre de critères nécessaires au diagnostic et les seuils utilisés pour les données biologiques ainsi que l'absence de pondération de chaque critère.

En 2013, le groupe ABPA-ISHAM (ABPA Working Group of the International Society for Human and Animal Mycology) a proposé d'autres critères diagnostiques qui présentent des limites similaires à celles exposées pour les critères de Rosenberg-Patterson. Depuis 2013, il a de plus été montré que les IgE spécifiques étaient plus sensibles que les tests cutanés pour la recherche d'une sensibilisation aspergillaire. Une analyse récente de la validité de ces critères dans une population de 589 patients a également montré une meilleure sensibilité et spécificité de cet algorithme en utilisant un seuil d'IgE totales à 500 kUI/L au lieu de 1000 kUI/L et la présence de bronchectasies sur le scanner thoracique au lieu d'anomalies de la radiographie thoracique (sensibilité : 100 % et spécificité 100 %).

Le **tableau 1** expose les critères ISHAM modifiés.

En 2021, K. Asano propose de nouveaux critères diagnostiques de MBPA en prenant comme gold-standard la présence d'hyphes fongiques dans des moules bronchiques éosinophiliques et en les évaluant dans différentes pathologies proches de la MBPA (pneumonie chronique à éosinophiles, asthme sévère avec sensibilisation fongique, aspergillose pulmonaire chronique). Cette étude confirme la bonne sensibilité des critères ISHAM (77,2 %) et met en évidence une très bonne sensibilité (89,9 %) et spécificité (96 %) de la présence de 6 critères « Asano » parmi les 10 proposés (**tableau 1**). L'intérêt de ces critères, au-delà de leur efficacité, est d'être applicables à d'autres moisissures qu'*A. fumigatus* et de proposer une classe de diagnostic probable lorsque 5 critères sont présents augmentant la sensibilité à 96,2 %.

**Tableau 1 : Critères diagnostiques**

ISHAM modifiés 2020	Asano 2021
<b>Condition prédisposante (obligatoire)</b> Asthme, mucoviscidose, BPCO	<b>Critères (au moins 6 présents)</b> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Asthme ou antécédent d'asthme</li> <li>2. Éosinophilie sanguine &gt; 0,5 G/L</li> <li>3. IgE totales ≥ 417 kUI/L</li> <li>4. Test cutané positif en lecture immédiate ou IgE sp ≥ 0,35 kUA/L pour une moisissure filamenteuse</li> <li>5. Précipitines ou IgG spécifiques contre une moisissure filamenteuse</li> <li>6. Culture positive d'un examen mycologique des expectorations ou d'un lavage bronchique</li> <li>7. Présence d'hyphes fongiques dans les moules bronchiques</li> <li>8. Bronchectasies centrales sur le scanner</li> <li>9. Présence ou antécédents de moules bronchiques au niveau des bronches proximales, sur un scanner ou une endoscopie bronchique, et/ou expectoration de moules bronchiques</li> <li>10. Mucus hyperdense dans la lumière bronchique sur le scanner</li> </ol>
<b>Critères majeurs (tous doivent être présents)</b> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. IgE sp &gt; 0,35 kUA/L ou test cutané positif à <i>A. fumigatus</i> en lecture immédiate</li> <li>2. IgE totales ≥ 500 kUI/L</li> </ol>	
<b>Critères mineurs (au moins 2 présents)</b> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Précipitines anti-<i>A. fumigatus</i> positives ou IgG &gt; 27 mgA/L</li> <li>2. Bronchectasies sur le scanner thoracique</li> <li>3. Éosinophilie sanguine &gt; 0,5 G/L</li> </ol>	

Les critères diagnostiques utilisés dans les essais thérapeutiques sont très variables, notamment en ce qui concerne le nombre de critères obligatoires, le seuil des IgE totales et le seuil des éosinophiles sanguins, conduisant à l'inclusion de populations très hétérogènes.

Des algorithmes diagnostiques sont proposés en [annexe 3](#).

### ➤ **Phénotypage**

Le scanner a longtemps constitué une base de classification de l'ABPA, récemment modifiée par l'ISHAM.

- ABPA-S (sérologique) : tous les critères diagnostiques pour l'ABPA sont réunis mais on note une absence d'anomalie scannographique en rapport avec l'ABPA (il peut néanmoins y avoir des épaississements pariétaux bronchiques en rapport avec l'asthme). La pertinence de cette entité clinique se conçoit en cas de manifestations cliniques d'ABPA en particulier d'expectoration de moules bronchiques, ou d'identification en endoscopie bronchique de moules bronchiques mais semble difficile à distinguer d'un asthme avec sensibilisation fongique en l'absence de ces éléments.
- ABPA-B : présence de bronchectasies.
- ABPA-HAM (*High Attenuation Mucus*) : présence d'impactions mucoïdes spontanément denses.

## ➤ **Diagnostiques différentiels**

Les diagnostics différentiels de l'ABPA dépendent du contexte de découverte.

### - **Contexte d'asthme avec sensibilisation aspergillaire**

Dans ce contexte, il existe un asthme allergique avec une sensibilisation à *A. fumigatus* (prick-test positif et ou IgE spécifiques *A. fumigatus* > 0,35 kUA/L) sans autre critère diagnostique d'ABPA. En particulier, il n'y a pas de manifestation clinique ou d'anomalie en imagerie évocatrice d'ABPA.

Il peut y avoir une élévation des IgE totales remplissant le critère diagnostique d'ABPA, une éosinophilie > 0,5 G/L comme dans tout asthme allergique et une positivité des IgG anti-*A. fumigatus*, fréquemment retrouvée dans la population générale indemne de toute pathologie.

Sur le plan biologique et radiologique, il n'est donc pas forcément possible de distinguer un asthme allergique avec sensibilisation à *A. fumigatus* d'une ABPA-S. La prise en charge thérapeutique est celle d'un asthme avec sensibilisation fongique en l'absence de manifestations cliniques d'ABPA, en particulier expectoration de moules bronchiques.

### - **Contexte d'asthme avec hyperéosinophilie et/ou anomalies radiologiques**

La découverte dans un contexte d'asthme d'anomalies scannographiques et/ou d'une hyperéosinophilie  $\geq 1$  G/L fait discuter les diagnostics de granulomatose éosinophilique avec polyangéite (GEPA), de syndrome hyperéosinophilique (SHE avec atteinte pulmonaire) et de pneumonie chronique à éosinophiles.

La GEPA est une vascularite nécrosante des vaisseaux de petite et moyenne taille riche en éosinophiles. Le diagnostic repose sur la mise en évidence de manifestations cliniques de vascularite associées à une positivité des ANCA d'aspect périnucléaire (pANCA) en immunofluorescence indirecte et de spécificité anti-myéloperoxydase (MPO) et/ou d'une histologie mettant en évidence des lésions d'inflammation granulomateuse nécrosante et de vascularite nécrosante riche en éosinophiles. Les manifestations cliniques de GEPA sont au niveau pulmonaire une hémorragie alvéolaire (rare) et au niveau extra-thoracique essentiellement un tableau de vascularite (purpura, glomérulonéphrite, mono- ou multinévrite, vascularite cérébrale) et/ou une atteinte cardiaque (myocardite, péricardite). Il peut s'y associer des signes généraux. Dans le contexte d'asthme hyperéosinophilique, une GEPA est évoquée en cas de signes extra-thoraciques ou pulmonaires de vascularite, de positivité des pANCA anti-MPO et/ou de signes scannographiques évocateurs (nodules et masses excavés avec rarement halo de verre dépoli correspondant à une hémorragie périnodulaire).

Le SHE est un syndrome défini par l'existence d'une hyperéosinophilie chronique > 1,5 G/L s'accompagnant d'un retentissement clinique avec la présence d'une atteinte d'organe directement liée à la présence de polynucléaires éosinophiles dans les tissus ou les organes. Dans le contexte d'un asthme hyperéosinophilique, le diagnostic de SHE est évoqué devant l'existence de manifestations extra-bronchiques non vascularitiques qui sont le plus souvent pulmonaires parenchymateuses, cutanées (prurit, éruptions cutanées, nodules, hémorragies sous-unguéales, ulcérations muqueuses buccales et/ou génitales, angioœdème cyclique ou persistant) et digestives (douleurs abdominales, troubles du transit, ascite). Les atteintes cardiaques (myocardite, péricardite) sont également possibles. Une cause parasitaire, médicamenteuse ou néoplasique doit être recherchée avant d'envisager le diagnostic définitif de SHE.

Les formes « clonales » ou « myéloïdes » sont rares et les explorations médullaires, cytogénétiques et moléculaires doivent rester exceptionnelles, sur avis spécialisé.

La pneumopathie chronique à éosinophiles est une pneumopathie interstitielle diffuse caractérisée par une infiltration éosinophilique qui survient de façon préférentielle chez les sujets atopiques, en particulier asthmatiques. Le diagnostic repose sur l'aspect radiologique qui montre typiquement des condensations alvéolaires non systématisées ou en verre dépoli de distribution essentiellement périphérique à prédominance supérieure (« en ailes de papillon inversées ») et la mise en évidence d'une alvéolite éosinophilique en l'absence de cause secondaire. Il n'y a pas dans ce cas de critères immunologiques d'ABPA (IgE spécifiques, IgE totales).

#### - *Contexte de découverte de bronchectasies*

Dans le cadre de la découverte de bronchectasies, les diagnostics différentiels évoqués sont principalement la mucoviscidose, la dyskinésie ciliaire primitive, le déficit immunitaire commun variable et le poumon rhumatoïde. La présence de bronchectasies lobaires moyennes motivera la recherche de mycobactéries non tuberculeuses associées.

## **4.5 Évaluation de la sévérité/extension de la maladie/recherche de comorbidités/évaluation du pronostic**

### **4.5.1 Sévérité**

Il n'y a pas actuellement de classification de la sévérité d'une ABPA. Par analogie avec l'asthme, la sévérité de l'ABPA pourrait être définie par la charge thérapeutique nécessaire pour maintenir un bon contrôle des symptômes et du risque d'exacerbation. On peut ainsi considérer qu'une ABPA est sévère lorsqu'il existe une dépendance à une corticothérapie systémique et/ou à un antifongique. Dans la mesure où il existe possiblement dans l'ABPA le développement de bronchectasies, il faut probablement également prendre en compte la sévérité du trouble ventilatoire obstructif (TVO) persistant. Bien qu'il n'existe pas de seuil défini dans l'ABPA, on peut considérer par analogie avec la BPCO qu'il existe un TVO sévère lorsque le VEMS est inférieur à 50 % de la valeur prédite.

Rarement, l'ABPA peut évoluer vers une insuffisance respiratoire chronique et encore plus rarement se compliquer d'une hypertension pulmonaire. Dans cette situation (VEMS < 50 %), une exploration fonctionnelle respiratoire plus complète avec la mesure des volumes non mobilisables (pléthysmographie), de la capacité de diffusion du monoxyde de carbone (DLco), une évaluation de la tolérance à l'effort (test de marche de 6 minutes), une recherche d'une insuffisance respiratoire chronique (gazométrie artérielle en air ambiant) et un dépistage d'hypertension pulmonaire par échocardiographie doivent être réalisés au minimum de façon annuelle.

### **4.5.2 Extension/comorbidités : rhinosinusite fongique immuno-allergique**

Une évaluation clinique ORL basée sur le recueil des symptômes et l'examen nasofibroscopique permet de rechercher la présence conjointe d'une polypose naso-sinusienne s'intégrant dans une maladie des voies aériennes unifiées et d'une rhinosinusite fongique immuno-allergique. L'association rare de cette dernière entité à l'ABPA détermine le diagnostic d'aspergillose sino-bronchique allergique.

Le diagnostic de rhinosinusite fongique immuno-allergique sera suggéré sur :

- Des signes fonctionnels rhinosinusiens non spécifiques évoluant depuis plus de 3 mois (obstruction nasale, troubles de l'odorat, rhinorrhées épaisses à type de glu, céphalées)
- La présence d'œdème muqueux, de polypes et de sécrétions épaisses « peanut butter » en nasofibroscopie
- Des opacités hétérogènes diffuses multisinusiennes bilatérales asymétriques en fenêtre parenchymateuse avec des ostéolyses réalisant un syndrome pseudo-tumoral sur le scanner nasosinusien

Le diagnostic sera fortement évoqué sur :

- Des résultats d'IRM nasosinusiennes lorsqu'ils montrent un vide de signal T2 au sein des opacités T1 (très spécifique)
- L'examen anatomopathologique de la muqueuse nasale obtenue lors d'un geste de drainage chirurgical. Sont décrits des pseudopolypes inflammatoires et glandulaires riches en infiltrats éosinophiles avec une mucine épaisse dite « allergique », la présence de cristaux de Charcot-Leyden et de filaments mycéliens (triade de Katzenstein) sans signe d'envahissement muqueux, osseux ou d'angioinvasion en anatomopathologie (diagnostic différentiel de rhinosinusite fongique invasive observée sur un terrain immunodéprimé)
- La mise en évidence de filaments mycéliens sur les prélèvements microbiologiques sinusiens (examen direct ou culture) obtenus lors d'un geste de drainage

Les autres éléments sont ceux du diagnostic biologique d'ABPA :

- Éosinophilie sanguine  $\geq 0,5$  G/L
- Prick-test<sup>5</sup> positif et/ou IgE spécifiques anti-*A. fumigatus*  $> 0,35$  kUA/L
- Mise en évidence d'IgG anti-*A. fumigatus*
- Élévation des IgE totales

La rhinosinusite fongique immuno-allergique est à distinguer de la rhinosinusite fongique banale (dite balle fongique ou mycétome) correspondant à l'atteinte préférentielle d'un sinus (le plus souvent maxillaire) en relation avec un foyer infectieux d'origine dentaire et dont le seul traitement est le curetage chirurgical. La balle fongique ne s'accompagne pas d'anomalie biologique sanguine évocatrice d'une inflammation de type 2 induite par l'*Aspergillus*.

#### 4.5.3 Pronostic

L'évolution est marquée par la survenue d'exacerbations parfois associées à une dépendance à la corticothérapie systémique et/ou aux antifongiques. Les conséquences des exacerbations itératives sont le développement de bronchectasies et de bronchocèles avec atélectasies et un déclin de la fonction respiratoire. La présence de bronchectasies et/ou d'impactions mucoïdes hyperdenses indique une maladie inflammatoire sévère avec une prédisposition aux exacerbations.

---

<sup>5</sup> La réalisation de tests cutanés avec des extraits d'*A. fumigatus* est limitée par la disponibilité des extraits commerciaux et tend à être remplacée par un dosage d'IgE spécifiques.

À plus ou moins long terme peuvent se développer un handicap respiratoire avec dyspnée invalidante et une insuffisance respiratoire chronique pouvant justifier une oxygénothérapie de longue durée.

L'évolution peut également être marquée par les complications de la corticothérapie systémique et/ou du traitement antifongique, que ceux-ci soient utilisés au long cours ou par cures répétées au cours des exacerbations.

## 4.6 Recherche de contre-indications au traitement

Les contre-indications au traitement sont les contre-indications aux molécules pharmacologiques utilisées dans l'ABPA : la corticothérapie systémique et les antifongiques azolés.

### 4.6.1 Corticoïdes

Il y a peu de contre-indication absolue à la corticothérapie systémique mais de nombreuses mesures de prévention sont à mettre en œuvre afin de limiter le risque de complications. Les principales contre-indications à la corticothérapie systémique sont une infection non contrôlée, notamment fongique et virale, une immunodépression sévère et une maladie psychiatrique non contrôlée.

L'ABPA n'est pas une infection fongique mais une maladie allergique en réponse à *Aspergillus*, ce qui explique l'utilisation de corticoïdes dans cette pathologie. Cependant, l'existence même rares de formes frontières associant une participation infectieuse, incite à une stratégie d'épargne cortisonique.

L'évaluation avant mise sous corticothérapie systémique comporte :

- Devant le risque de prise de poids : une évaluation du poids, de l'index de masse corporelle (IMC) et de troubles de l'alimentation (boulimie, grignotage) qui peuvent être majorés par les corticoïdes
- Devant le risque d'ostéoporose : une évaluation des facteurs de risque de fractures (âge, sexe, statut hormonal, IMC, antécédent de fracture, tabagisme, consommation d'alcool, chutes, antécédents familiaux de fractures), une ostéodensitométrie selon les recommandations nationales et une évaluation des apports calciques quotidiens
- Devant le risque de ralentissement de la cicatrisation d'un ulcère gastroduodéal : évaluation du risque d'ulcère gastroduodéal (âge, antécédent d'ulcère gastrique, prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, tabagisme, antécédent d'infection à *Helicobacter pylori*, consommation d'alcool, prise de biphosphonates)
- Devant le risque oculaire (cataracte, glaucome) : consultation ophtalmologique de moins d'un an
- Devant le risque psychiatrique : recherche d'antécédent psychiatrique et de troubles de l'humeur
- Devant le risque infectieux :
  - Recherche de facteurs de risque d'infection sévère (antécédent d'infection sévère, sérologie VIH si facteurs de risque).
  - Recherche de facteurs de risque d'infection évolutive :
    - Sérologie des hépatites B et C si présence de facteurs de risque.
    - Antécédent de séjour en zone d'endémie de l'anguillulose +/- sérologie *Strongyloides*.

- Devant le risque endocrinologique : recherche d'un diabète incluant glycémie à jeun +/- hémoglobine glyquée, bilan lipidique et troubles ioniques (ionogramme sanguin)
- Devant le risque cardiovasculaire : recherche d'antécédent de cardiopathie ischémique, rythmique et d'hypertension artérielle, prise de la pression artérielle et réalisation d'un électrocardiogramme (ECG) systématique
- Par ailleurs, le bilan biologique pré-thérapeutique comprend numération formule sanguine, fonction rénale, fonction hépatique
- Recherche systématique d'interactions médicamenteuses et conciliation médicamenteuse

#### 4.6.2 Antifongiques azolés

##### ➤ Itraconazole

L'itraconazole est contre-indiqué en cas de grossesse et de dysfonction ventriculaire démontrée telle qu'une insuffisance cardiaque congestive ou un antécédent d'insuffisance cardiaque congestive.

Le bilan d'évaluation pré-thérapeutique comprend :

- Compte-tenu du risque de toxicité hépatique grave, recherche d'une maladie hépatique, de prise de médicaments hépatotoxiques, de consommation d'alcool et bilan biologique hépatique complet
- Compte-tenu de l'absence de données chez l'insuffisant rénal, recherche d'une maladie rénale et bilan biologique de la fonction rénale
- Compte-tenu du risque d'allongement du QT : électrocardiogramme
- L'itraconazole étant un inhibiteur enzymatique puissant et substrat du CYP3A4 et de la P-glycoprotéine (PgP), conciliation des traitements médicamenteux systématique et recherche d'interactions médicamenteuses potentielles voire de contre-indications aux traitements associés. En particulier, il existe des interactions entre les azolés et les corticoïdes inhalés (moindre pour la béclo méthasone que pour le budésonide) avec un risque d'hypercorticisme, nécessitant une adaptation du traitement corticoïde inhalé

##### ➤ Voriconazole

Le voriconazole est contre-indiqué en cas de grossesse.

Le bilan d'évaluation pré-thérapeutique comprend :

- Compte-tenu du risque de toxicité hépatique grave, recherche d'une maladie hépatique, de prise de médicaments hépatotoxiques, consommation d'alcool et bilan biologique hépatique hebdomadaire.
- Recherche d'une maladie rénale et bilan biologique de la fonction rénale.
- Compte-tenu du risque de pancréatite aiguë : dosage de lipasémie chez les sujets à risque de pancréatite aiguë.
- Compte-tenu du risque d'allongement du QT : électrocardiogramme, échocardiographie (recherche d'un facteur prédisposant).
- Compte-tenu du risque de phototoxicité et de carcinome épidermoïde cutané en cas de traitement prolongé, bilan dermatologique, information du patient et conseils de protection solaire (port de vêtements couvrants, écran solaire). Une durée cumulée de traitement supérieure à un an n'est pas recommandée du fait du risque de carcinome cutané.



- Le voriconazole étant un inhibiteur enzymatique puissant et substrat du CYP3A4 et de la P-glycoprotéine (PgP), conciliation des traitements médicamenteux systématique et analyse pharmacologique de la prescription pour recherche d'interactions médicamenteuses, adaptations posologiques en découlant, voire de contre-indications aux traitements associés. En particulier, il existe des interactions entre les azolés et les corticoïdes inhalés (moins pour la béclo méthasone que pour le budésonide) avec un risque d'hypercorticisme, nécessitant une adaptation du traitement corticoïde inhalé.

#### ➤ **Autres azolés**

Les autres azolés (posaconazole, isavuconazole) n'ont pas été étudiés dans l'ABPA. Ils peuvent être discutés de manière individuelle après avis d'expert en cas d'échec, de mauvaise tolérance aux autres traitements et/ou d'interactions médicamenteuses.

## **4.7 Synthèse du bilan initial**

Le bilan initial d'une ABPA comprend :

### **1. Un interrogatoire environnemental professionnel et domestique**

### **2. Des examens à visée diagnostique :**

- Biologie :
  - Numération formule sanguine
  - IgE spécifiques anti-*A. fumigatus*
  - IgE totales
  - IgG anti-*A. fumigatus* selon deux techniques : dépistage (ELISA) et confirmation (immunoélectrophorèse ou Western Blot)
- Scanner thoracique volumique :
  - En coupes fines millimétriques
  - Sans injection de produit de contraste iodé pour pouvoir affirmer le caractère spontanément dense d'impactions mucoïdes éventuelles
  - En respectant les recommandations de l'Autorité de Sécurité Nucléaire concernant la Valeur Guide Diagnostique pour un adulte et en favorisant la réduction de la dose délivrée en adaptant à la morphologie du patient.
  - Possibilité d'acquisition en faible dose si reconstruction des images en coupes fines en filtre soft (mou) afin d'aider à la détection des hypoatténuations en fenêtre parenchymateuse et des hyperdensités en fenêtre médiastinale
  - En évitant les acquisitions en ultra faible dose ( $\leq 0.1$  mSv) qui risquent de faire méconnaître des bronchocèles hyperdenses car le contraste tissulaire spontané est diminué
  - Avec coupes en expiration en fonction du contexte clinique : elles peuvent rechercher sur indication du clinicien une trachéobronchomalacie ou un piégeage, en sachant que la perfusion en mosaïque du scanner en inspiration est un reflet indirect de ce piégeage lorsqu'elle est en rapport avec une atteinte des petites voies aériennes
  - Une injection de produit de contraste iodé ne sera réalisée que dans des cas particuliers d'hémoptysie ou bilan de lésions complexes

**3. Des examens évaluant la sévérité :**

- Spirométrie +/- réversibilité
- Si VEMS < 50 % (hors exacerbation) : pléthysmographie, DLco, test de marche, gazométrie artérielle en AA, échocardiographie

**4. Des examens évaluant les comorbidités ou dans le cadre de la maladie asthmatique associée :**

- Examen ORL avec naso-fibroscopie
- Scanner des sinus, complété d'une éventuelle IRM sinusienne selon le degré de suspicion de rhinosinusite fongique immuno-allergique

**5. Des examens pré-thérapeutiques (tableau 2)**

**Tableau 2 : Examens pré-thérapeutiques**

	<b>Corticoïdes</b>	<b>Itraconazole</b>	<b>Voriconazole</b>
<b>Clinique</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Recherche de facteurs de risque de fractures, ulcère gastroduodénal, infectieux, cardiovasculaire, psychiatrique</li> <li>Poids, IMC</li> <li>Pression artérielle</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Recherche de facteurs de risque d'hépatotoxicité</li> <li>Recherche de grossesse</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Recherche de facteurs de risque d'hépatotoxicité</li> <li>Recherche de grossesse</li> </ul>
<b>Biologie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>NFS</li> <li>Ionogramme sanguin</li> <li>Fonction rénale</li> <li>Bilan hépatique</li> <li>Glycémie à jeun+/- hémoglobine glyquée</li> <li>Bilan lipidique</li> <li>Sérologies VIH, VHC, VHB si facteurs de risque</li> <li>Sérologie <i>Strongyloides</i> si séjour en zone d'endémie de l'anguillulose</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Test de grossesse chez les femmes en âge de procréer</li> <li>Bilan hépatique</li> <li>Fonction rénale</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Test de grossesse chez les femmes en âge de procréer</li> <li>Bilan hépatique</li> <li>Fonction rénale</li> <li>Lipasémie chez les sujets à risque de pancréatite aiguë</li> </ul>
<b>Examens complémentaires</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ECG</li> <li>Ostéodensitométrie si facteurs de risque d'ostéoporose</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ECG</li> <li>Échographie cardiaque</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ECG</li> <li>Échographie cardiaque</li> </ul>
<b>Consultation</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ophthalmologique</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>Dermatologique</li> </ul>
<b>Traitement préventif</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Déparasitage systématique en cas de séjour en zone d'endémie de l'anguillulose<sup>6</sup></li> </ul>		
<b>Conciliation médicamenteuse</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Recherche d'interactions médicamenteuses systématique et conciliation médicamenteuse</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Recherche d'interactions médicamenteuses systématique et conciliation médicamenteuse</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Recherche d'interactions médicamenteuses systématique et conciliation médicamenteuse</li> </ul>

<sup>6</sup> Dans un contexte d'asthme hyperéosinophilique, le déparasitage est pratiqué de façon assez systématique et large de type ivermectine + albendazole.

## 4.8 Annonce du diagnostic et information du patient

L'annonce du diagnostic est réalisée au cours d'une consultation dédiée comprenant suffisamment de temps (environ 45 minutes). Elle comporte :

- L'annonce du diagnostic
- L'explication de la physiopathologie de la maladie, notamment le lien avec l'exposition environnementale à *A. fumigatus*, l'interaction gène-environnement
- Une information sur les différentes options thérapeutiques, leurs effets attendus, leurs avantages et inconvénients
- Une information sur les effets secondaires des traitements médicamenteux, en particulier ceux de la corticothérapie systémique et des azolés
- Une information sur les traitements non médicamenteux, leur intérêt et les modalités d'accès, notamment en ce qui concerne la réadaptation respiratoire
- Choix partagé d'une stratégie thérapeutique
- Une information sur l'évolution, le risque d'exacerbation et la conduite à tenir le cas échéant
- Une information sur le caractère chronique de la maladie et les modalités de suivi
- Une information sur les modalités de reconnaissance en maladie professionnelle et ses conséquences le cas échéant

## 4.9 Évaluation de l'exposition environnementale à *A. fumigatus*

Le lien entre l'exposition domestique aux moisissures et le développement ou l'exacerbation de l'asthme est bien documenté. Néanmoins, peu de données sont disponibles sur l'implication des facteurs environnementaux dans l'ABPA. Elles concernent principalement des expositions professionnelles extérieures (sources agricoles, déchets, oiseaux). Le rôle de sources dans le domicile a également été rapporté. L'éviction de l'exposition aux sources de spores d'*Aspergillus* (extérieures ou intérieures) montre son intérêt pour l'ensemble des situations où elle a été mise en place. Ces données suggèrent que l'exposition aux sources de spores aspergillaires et l'exposition fongique globale augmentent le risque d'ABPA chez l'asthmatique et pourraient être un facteur de risque de survenue d'exacerbation d'ABPA.

En pratique, l'exploration des facteurs environnementaux professionnels et domestiques peut être réalisée via un interrogatoire approfondi afin d'identifier une éventuelle exposition à des sources d'*Aspergillus*, extérieures ou intérieures (cf liste ci-dessous). Une visite au domicile par un conseiller en environnement intérieur et/ou une consultation auprès du Médecin du Travail ou dans un Centre de Consultations de Pathologies Professionnelles et environnementales peuvent permettre d'identifier et d'objectiver (après analyses de prélèvements atmosphériques) des sources d'exposition domestique et/ou professionnelle à *A. fumigatus*.

### **Activités fréquentes pouvant entraîner une exposition à des sources d'*Aspergillus* (liste non exhaustive) :**

- Manipulation de déchets de jardinage ou compost
- Activités agricoles/ferme
- Travaux de rénovation

- Domicile à proximité d'un site de compostage, ensilage
- Nettoyage de lieux empoussiérés (celliers, combles, greniers, vieux livres, archives)
- Conditionnement d'air domestique, véhicule, etc. = hygiène des filtres

#### **Expositions fongiques potentielles en milieu domestique :**

- Domicile à proximité d'un site de compostage, ensilage
- Toute source d'humidité locale ou généralisée : infiltration ou dégât des eaux non résolu/condensation excessive avec développement de moisissures
- Matériau de construction/isolation/rénovation humide : plaque de plâtre, torchis, isolant cellulosique, papier peint, etc.
- Système de climatisation, de ventilation, de filtration d'air avec défaut d'entretien (filtres, gaines, refoulement)
- Terreau des plantes non entretenu
- Réservoir d'eau stagnante
- Fleurs séchées
- Animaux en excès dans le domicile
- Excès de stockage de légumes, fruits secs, etc.
- Poussière domestique avec réservoirs
- Literie à base de plumes, de laine, etc.

#### **Milieus professionnels et métiers les plus à risque (liste non exhaustive) :**

- Professions au contact de végétaux stockés et/ou en décomposition : entretien des espaces verts, valorisation de biodéchets, station d'épuration, stockage et transformation de céréales, etc.
- Professions au contact des animaux (litières), laboratoires de recherche en biologie
- Professions de l'industrie agroalimentaire (charcuterie, fromagerie, culture des champignons, etc.).
- Professions du bâtiment, en particulier de la rénovation, qui peuvent être concernés lors d'intervention sur des matériaux de construction ou d'isolation humide contenant de la cellulose (après un dégât des eaux ou dans des tranchées de travaux publics).

## 5 Prise en charge thérapeutique

### 5.1 Objectifs

Les objectifs du traitement sont de :

- Contrôler l'ABPA c'est-à-dire contrôler les symptômes et diminuer le risque d'exacerbation
- Prévenir les complications : broncheectasies, exacerbation infectieuse, trouble ventilatoire obstructif (TVO) persistant, insuffisance respiratoire chronique
- Améliorer la qualité de vie et réduire le handicap respiratoire

### 5.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

La prise en charge thérapeutique d'un patient atteint d'ABPA est assurée par :

- Un pneumologue spécialiste de l'ABPA issu d'un centre expert (maladies pulmonaires rares et/ou asthme sévère) en collaboration avec le pneumologue référent le cas échéant
- D'autres spécialités médicales éventuellement impliquées dans la prise en charge : allergologue, ORL, médecin de médecine physique et réadaptation, médecin du travail
- Des experts en environnement : Centre de consultations de pathologies professionnelles et environnementales, CMEI / Conseiller Habitat Santé (CHS) ([annexe 4](#))
- Paramédicaux : kinésithérapeute, infirmier en éducation thérapeutique, diététicien, éducateur en activité physique adaptée, psychologue, tabacologue
- Centres de référence, centres de compétence ou centres experts et leur réseau de correspondants ([annexe 2](#))
- Le médecin généraliste
- Le pharmacien hospitalier et/ou officinal

La prise en charge est coordonnée par le médecin pneumologue issu d'un centre expert (maladies pulmonaires rares et/ou asthme sévère selon les centres) en collaboration avec le pneumologue référent le cas échéant.

### 5.3 Prise en charge thérapeutique (pharmacologique<sup>7</sup> et autre)

Plusieurs spécialités pharmaceutiques mentionnées dans ce PNDS pour la prise en charge thérapeutique sont utilisées dans une indication ou des conditions d'utilisation non prévues dans l'AMM.

Il est rappelé que :

La prescription de la spécialité est possible<sup>8</sup>, en l'absence d'alternative médicamenteuse appropriée, si l'indication (ou les conditions d'utilisation) a (ont) fait l'objet d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) ou si le prescripteur juge indispensable, au regard des données acquises de la science, le recours à cette spécialité pour améliorer ou stabiliser l'état clinique du patient.

---

<sup>8</sup> Article L. 5121-12-1 du code de la santé publique.

Dans ce cas :

- Le patient doit être informé du caractère hors AMM de la prescription, « de l'absence d'alternative médicamenteuse appropriée, des risques encourus et des contraintes et bénéfices susceptibles d'être apportés par le médicament », des conditions de prise en charge par l'assurance maladie
- La mention « prescription hors autorisation de mise sur le marché » doit figurer sur l'ordonnance
- La prescription doit être motivée dans le dossier médical du patient
- L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) peut s'appuyer sur le PNDS pour élaborer une RTU de la spécialité dans l'indication hors AMM, s'il n'existe pas d'alternative médicamenteuse appropriée<sup>9</sup>.

### 5.3.1 Mesures générales

#### ➤ Sevrage tabagique

Au-delà des objectifs habituels du sevrage tabagique, il est indispensable dans l'ABPA afin d'améliorer le contrôle des symptômes d'asthme, de prévenir la survenue d'exacerbation d'asthme et d'améliorer l'efficacité des traitements inhalés. Bien qu'il n'y ait pas d'évaluation spécifique dans l'ABPA, il est très probable que le sevrage tabagique améliore le contrôle des symptômes d'ABPA et diminue le risque d'exacerbation d'ABPA. Le sevrage tabagique est réalisé selon les recommandations habituelles sans spécificité liée à l'ABPA.

Toute autre consommation de toxiques inhalés doit être interrompue, en particulier celle de cannabis et chicha, qui sont une source d'exposition aux moisissures.

#### ➤ Activité et exercice physique

L'activité physique comporte l'ensemble des activités de la vie quotidienne associées à un mouvement corporel et une augmentation du métabolisme de base. Il comprend mais ne se limite pas aux exercices physiques et activités sportives qui correspondent à une activité programmée, structurée et répétitive. L'activité physique régulière et les exercices physiques diminuent le risque d'exacerbation et améliorent l'obstruction des voies aériennes. Il est recommandé de pratiquer l'équivalent de 30 minutes d'activité physique modérée par jour.

Il est possible de prescrire des activités physiques adaptées aux patients souffrant de maladie chronique qui sont reconnus en ALD. L'activité physique adaptée est dispensée par des kinésithérapeutes, ergothérapeutes ou techniciens de la pratique sportive formés aux STAPS qui exercent sur prescription dans des établissements de soins, des associations ou des clubs sportifs (Sport Santé).

#### ➤ Vaccinations liées à l'ABPA

Il est recommandé de vacciner les patients avec ABPA contre :

- La grippe par le vaccin inactivé tétravalent de façon annuelle
- Le pneumocoque par le vaccin conjugué 13-valences (Prevenar13<sup>®</sup>) suivi au moins 8 semaines plus tard par le vaccin polysidique 23-valences (Pneumovax<sup>®</sup>/ancien Pneumo23<sup>®</sup>). Revaccination par le vaccin polysidique 23-valences 1 fois à 5 ans du précédent. Ces recommandations de rappel vaccinal sont susceptibles d'évoluer.

---

<sup>9</sup> Article L. 5121-12-1 du code de la santé publique.

- Le SARS-CoV2

- **Insertion professionnelle et maintien dans l'emploi**

Les patients souffrant d'ABPA (qu'elle soit d'origine professionnelle ou non) pourront bénéficier d'une visite auprès du Médecin du Travail afin d'envisager la nécessité d'adaptations du poste de travail.

Une reconnaissance de la qualité de travailleur handicapé (RQTH) peut être demandée par les patients en capacité de travailler, mais présentant des difficultés à exercer certains types d'activité professionnelles en raison du handicap respiratoire. Le patient peut être accompagné dans cette démarche par une assistante sociale.

- **Exonération du ticket modérateur**

L'ABPA peut relever d'une exonération du ticket modérateur dans le cadre d'une affection longue durée (ALD 14, [annexe 4](#)) lorsqu'il existe un asthme persistant sévère associé et/ou dans le cadre de la reconnaissance en maladie professionnelle, le cas échéant.

### **5.3.2 Traitement pharmacologique de l'ABPA**

Le traitement pharmacologique de l'ABPA comporte le traitement des exacerbations d'ABPA (à distinguer des exacerbations d'asthme) et le traitement de fond qui a pour objectif de contrôler les symptômes d'ABPA (à distinguer des symptômes d'asthme), limiter le TVO et réduire le risque d'exacerbations et de complications (bronchectasies, insuffisance respiratoire chronique).

- **Traitement des exacerbations d'ABPA**

L'exacerbation d'ABPA est à distinguer de l'exacerbation d'asthme et de la surinfection de bronchectasies chez les patients porteurs de bronchectasies. Les principaux éléments permettant de différencier ces trois profils d'exacerbation sont résumés dans le **tableau 3**.



**Tableau 3 : Éléments d'orientation diagnostique devant une exacerbation chez un patient avec ABPA**

	<b>Asthme</b>	<b>ABPA</b>	<b>Surinfection de bronchectasie</b>
<b>Clinique</b>			
<b>Expectorations</b>	Absentes ou séro-muqueuses	Moules bronchiques	Muco-purulentes ou purulentes
<b>Crachats hémoptoïques</b>	Absents	Possibles	Possibles
<b>Fièvres/frissons</b>	Possibles (exacerbation viro-induite)	Possibles	Possibles
<b>Biologie</b>			
<b>Éosinophiles</b>	Augmentation	Augmentation	Stabilité
<b>Imagerie thoracique</b>			
<b>Radiographie thoracique</b>	Normale ou distension thoracique	Normale ou condensations alvéolaires migratrices et/ou apparition d'impactions mucoïdes et/ou atélectasie	Normale ou syndrome bronchique
<b>Scanner thoracique</b>	Normal ou épaississement des parois bronchiques Possibles opacités alvéolaires et impactions mucoïdes si sévère Piégeage	Impactions mucoïdes Opacités alvéolaires Plages en verre dépoli Atélectasie	Normal (en dehors des bronchectasies) ou impactions mucoïdes modérées et distales Micronodules centrolobulaires, arbre en bourgeons, nodules bronchiolo-alvéolaires, condensations alvéolaires/verre dépoli
<b>Réponse au traitement</b>			
<b>Corticoïdes</b>	Oui sur un traitement court (~1 semaine)	Oui sur un traitement prolongé (plusieurs semaines)	Non
<b>Antibiotiques</b>	Non	Non	Oui

#### - **Corticothérapie orale**

Une exacerbation d'ABPA est caractérisée par une apparition ou une majoration des manifestations cliniques d'ABPA (moules bronchiques, crachats hémoptoïques, parfois fièvre et frissons), et/ou des anomalies radiologiques (impactions mucoïdes, opacités parenchymateuses), souvent associées à une élévation des éosinophiles et IgE totales.

Le traitement de l'exacerbation d'ABPA repose sur la corticothérapie orale comprenant un traitement d'attaque suivi d'une corticothérapie à dose modérée et d'un sevrage progressif. Il n'y a pas de schéma standardisé. Une dose moyenne de corticoïdes (0,5 mg/kg/j équivalent prednisone/prednisolone pendant 2 semaines puis un jour sur deux pendant 8 semaines puis diminution de 5 mg toutes les 2 semaines puis arrêt après 3 à 4 mois de traitement) semble aussi efficace qu'une dose élevée (0,75 mg/kg/j pendant 6 semaines puis 0,5 mg/kg/j pendant 6 semaines puis diminution de 5 mg toutes les 6 semaines et arrêt après 8 à 10

mois de traitement) sur le taux de récurrence d'exacerbations et l'évolution vers une cortico-dépendance et est associée à moins de complications de la corticothérapie systémique (cushing, HTA, hyperglycémie, hypertrichose, acné, dermatoporose, prise de poids > 10 %, troubles psychologiques).

Afin d'optimiser l'adhésion et de limiter les effets secondaires de la corticothérapie, le schéma peut être simplifié avec une corticothérapie de type prednisone/prednisolone 0,5 mg/kg/jour pendant 2 semaines, puis décroissance progressive par paliers (par exemple 5 mg par semaine) selon l'évolution clinique puis arrêt progressif et arrêt à 8 semaines si possible.

La mise en place d'une corticothérapie orale doit être accompagnée de mesures de prévention associées après évaluation des risques (voir [paragraphe 4.6.1](#)) :

- Prévention de la prise de poids et des complications métaboliques : conseils nutritionnels
- Prévention de l'ostéoporose : activité physique, apports calciques, supplémentation vitamine D, biphosphonates selon recommandations
- Prévention du risque de ralentissement de la cicatrisation d'un ulcère gastroduodénal préexistant : éviction des facteurs de risque
- Prévention des troubles thymiques : prise en charge psychologique +/- traitement médicamenteux, notamment des insomnies
- Prévention du risque infectieux :
  - Mise à jour du calendrier vaccinal
  - Vaccinations liées à l'ABPA (anti-grippale, anti-pneumococcique, anti-Sars-Cov-2). Pour rappel, une corticothérapie supérieure à 10 mg/j d'équivalent cortisone contre-indique les vaccins vivants atténués et ce jusqu'à 3 mois après arrêt de la corticothérapie
  - Déparasitage systématique de l'anguillulose par ivermectine si séjour en zone d'endémie, même ancien et de façon plus systématique et plus large dans ce contexte d'asthme hyperéosinophilique par une combinaison ivermectine + albendazole
- Recherche d'interactions médicamenteuses systématique et conciliation médicamenteuse.

#### - **Alternatives à la corticothérapie orale : les antifongiques azolés**

Les antifongiques azolés semblent avoir une efficacité dans l'exacerbation d'ABPA, à peu près similaire à celle des corticoïdes. Ils sont également associés à moins d'effets secondaires (cependant risque de cytolysé hépatique).

L'itraconazole et le voriconazole ont été évalués à la dose de 200 mg x 2 par jour pendant une durée de 4 mois après une dose de charge de 400 mg x 2/jour pendant 48h dans une population indienne.

Dans ces études, le traitement par prednisone était associé à un meilleur taux de réponse composite (amélioration de la toux et de la dyspnée de plus de 75 % + diminution des images radiologiques de plus de 50 % + diminution des IgE totales de plus de 25 %) après 6 semaines de traitement (100 %) que l'itraconazole (88 %), mais semblait avoir une efficacité similaire au voriconazole (96 %). Le taux de rémission complète à 3 et 6 mois après arrêt du traitement était similaire quel que soit le traitement. Dans ces études, les effets secondaires étaient nettement plus fréquents dans le groupe corticothérapie systémique, les plus fréquents, un syndrome cushingoïde (44 - 82,5 %) et une prise de poids > 10 % (6,9 -

58,7 %) et les effets secondaires les plus fréquents des azolés, la perturbation du bilan hépatique (15 - 32 %), et également pour le voriconazole, les troubles visuels (12 %) et éruption cutanée (12 %).

Les azolés représentent donc une alternative possible à la corticothérapie systémique et permettent une épargne cortisonique importante. Ils sont actuellement utilisés en deuxième intention car il existe peu de données, toutes étant issues d'une population indienne et d'une seule équipe, peu d'expérience par rapport à la corticothérapie, des contraintes rendant leur maniement complexe (nombreuses contre-indications et interactions médicamenteuses, nécessité de réaliser des dosages pharmacologiques, actuellement non pris en charge par la sécurité sociale) et un risque de développement d'une résistance aux azolés sous traitement prolongé. Si le choix est fait d'un traitement par azolé, l'élément important reste de savoir évaluer la réponse clinique, biologique et radiologique à 8 semaines et de switcher pour un traitement corticoïde en cas de non rémission de l'exacerbation de l'ABPA.

Les autres azolés (posaconazole, isavuconazole) n'ont pas été étudiés dans l'ABPA. Ils peuvent être discutés de manière individuelle après avis d'expert en cas d'échec, de mauvaise tolérance aux autres traitements et/ou d'interactions médicamenteuses.

#### - **Corticothérapie inhalée**

La corticothérapie inhalée même à forte dose et par nébulisation n'est pas efficace dans le traitement des exacerbations d'ABPA. En revanche, elle doit être instaurée au décours immédiat d'une exacerbation d'ABPA à visée d'épargne cortisonique. La corticothérapie inhalée doit être prescrite à forte dose et en association avec un bêta2-mimétique de longue durée d'action.

Lorsque les corticoïdes inhalés sont administrés à fortes doses, il existe un risque d'hypercorticisme (syndrome de Cushing, aspect cushingoïde) et d'insuffisance corticotrope, notamment en cas d'association avec des inhibiteurs de plusieurs isoenzymes du cytochrome P450 comme l'itraconazole (effet moindre pour la béclo méthasone que pour le budésonide).

#### - **Traitement des symptômes chroniques d'ABPA**

En cas de symptômes chroniques d'ABPA, une corticothérapie inhalée est prescrite à forte dose en combinaison avec un bêta2-mimétique de longue durée d'action même chez les patients non asthmatiques, en tenant compte des interactions médicamenteuses dans le choix du traitement inhalé chez les patients sous azolés.

Dans certains cas, une corticothérapie systémique est nécessaire pour contrôler les symptômes d'ABPA et/ou le risque d'exacerbations. On considère qu'il existe une corticodépendance lorsque deux traitements par corticothérapie systémique ont été instaurés à 6 mois d'intervalle pour exacerbation d'ABPA ou qu'il y a nécessité d'une corticothérapie au long cours. La corticothérapie systémique au long cours est associée à des effets secondaires graves et invalidants et à une surmortalité. Une corticodépendance doit donc faire envisager la mise en place d'un traitement d'épargne cortisonique, qui peut être un azolé, un antifongique inhalé tel que l'amphotéricine B liposomale ou une biothérapie.

#### - **Prévention des exacerbations d'ABPA**

Un traitement à visée de prévention des exacerbations est généralement introduit lors de la survenue d'une première récurrence d'exacerbation d'ABPA (soit chez un patient ayant au moins un antécédent d'exacerbation d'ABPA). Avant initiation ou modification d'un traitement

pharmacologique pour la prévention des exacerbations d'ABPA, une récurrence d'exacerbations d'ABPA doit faire évaluer :

- L'adhésion thérapeutique : possibilité d'utiliser les questionnaires Medication Adherence Report Scale (MARS) ou Morisky ;
- Les modalités de prise des traitements : technique de prise des inhalateurs et prise de l'itraconazole, le cas échéant :
  - Si, itraconazole forme gélule : prise au décours immédiat d'un repas riche en graisse et acide (proposer cola, éviter les inhibiteurs de la pompe à protons/anti-H2)
  - Si, itraconazole forme solution buvable : prise strictement à jeun
- Le suivi thérapeutique et pharmacologique : évaluation de la concentration résiduelle des azolés, le cas échéant
- Une exposition environnementale persistante à *Aspergillus* au domicile ou sur le lieu professionnel
- Une rhinosinusite fongique immuno-allergique insuffisamment contrôlée
- La recherche de plusieurs espèces aspergillaires concomitantes avec des profils de résistance variables aux azolés
- La recherche de résistance aux azolés chez des patients pré-traités.

#### - *Itraconazole et autres azolés*

L'effet de l'itraconazole sur le risque d'exacerbations d'ABPA a été évalué à la dose de 400 mg/jour pendant 4 mois, chez des patients présentant ou ayant un antécédent d'exacerbation d'ABPA. L'itraconazole était initié en état stable (en dehors d'une exacerbation) ou pour le traitement d'une exacerbation. L'itraconazole diminuait le taux d'exacerbations sévères pendant la durée du traitement par itraconazole 4 mois et probablement à plus long terme pour certains patients, mais l'évolution à long terme est mal connue. Il n'y a pas d'étude sur l'effet des autres azolés en traitement d'entretien sur la prévention du risque d'exacerbation d'ABPA.

Cependant, en cas d'échec primaire (immédiat) ou secondaire (échappement) à un traitement bien conduit par itraconazole, un traitement par un autre azolé (le plus souvent voriconazole) peut être proposé, de préférence adapté à l'antifongogramme réalisé à partir d'un prélèvement respiratoire. A noter qu'il existe des résistances primaires pan-azolés liées à des mutations du gène CYP51A.

#### - *Amphotéricine B liposomale nébulisée*

La préparation conventionnelle d'amphotéricine B a des propriétés détergentes dues au composant désoxycholate qui est toxique pour le surfactant pulmonaire et peut potentiellement provoquer un bronchospasme. Les formulations lipidiques qui ont une rétention pulmonaire plus longue et aucun effet sur le surfactant pulmonaire doivent être préférées. Des données préliminaires utilisant l'amphotéricine B liposomale nébulisée suggèrent qu'elle pourrait diminuer le taux d'exacerbations chez des patients exacerbateurs. Les résultats d'une étude contrôlée avec l'amphotéricine B liposomale inhalée (NEBULAMB [NCT02273661](#)) devraient apporter des informations complémentaires sur son intérêt chez des patients contrôlés après un traitement d'attaque d'une exacerbation d'ABPA par l'association corticothérapie systémique et itraconazole.

### - **Biothérapies**

Des études observationnelles sur l'omalizumab (anti-IgE), le mepolizumab (anti-IL5) et le dupilumab (anti-IL4R) suggèrent un effet des biothérapies sur le taux d'exacerbation dans l'ABPA sans que le diagnostic différentiel entre exacerbation d'ABPA *versus* asthme soit bien établi dans ces études.

L'omalizumab évalué à la dose de 750 mg par mois contre placebo dans une étude cross-over chez 13 patients a montré une diminution du nombre d'exacerbations dans le groupe traité (12 *versus* 2). Cette posologie n'étant pas employée en France, on utilise habituellement le tableau du Résumé des Caractéristiques du Produit en fonction du poids et du titre d'IgE totales. En cas de dépassement du titre d'IgE totales, on utilise la dose maximale 600 mg/15 jours. Sous omalizumab, le titre d'IgE totales et spécifiques est surestimé du fait de sa stabilisation par l'anticorps augmentant sa demi-vie, rendant le monitoring du titre d'IgE totales ininterprétable.

Le mepolizumab a été évalué dans une analyse rétrospective de vingt cas d'ABPA hyperéosinophiliques (taux moyen à 660/mm<sup>3</sup>) suivis au sein du registre belge qui montrait une réduction (avant/après) des symptômes d'asthme, du nombre d'exacerbations d'asthme et de la dose de corticoïdes systémiques.

L'effet du dupilumab (anti-IL4/IL13R) sur le taux d'exacerbations respiratoires sévères est actuellement évalué dans le cadre d'une étude contrôlée ([NCT04442269](#)) sans que les exacerbations d'ABPA soient clairement distinguées des exacerbations d'asthme dans cette étude.

L'indication de biothérapie dans l'ABPA doit être discutée au cours d'une réunion de concertation pour la prise en charge de l'asthme sévère (RCA).

### ➤ **Épargne cortisonique**

#### - **Corticoïdes inhalés**

Les corticoïdes inhalés permettent de diminuer le besoin en corticoïdes oraux. Dans une étude portant sur 21 patients avec asthme et ABPA, un traitement quotidien par budésonide 1600 + formétérol 24 µg ne permettait pas de contrôler les symptômes mais permettaient de diminuer la dose de corticoïdes oraux nécessaire au contrôle des symptômes. Les corticoïdes inhalés forte dose combinés à un bronchodilatateur de longue durée d'action sont systématiquement prescrits au long cours dans l'ABPA au décours de la première exacerbation. Lorsque les stéroïdes inhalés sont administrés à fortes doses, il existe un risque d'effets généraux tels que l'hypercorticisme (syndrome de Cushing, aspect cushingoïde) et d'insuffisance corticotrope, notamment en cas d'association avec des inhibiteurs de plusieurs isoenzymes du cytochrome P450 comme l'itraconazole, le ritonavir, la clarithromycine (effet moindre pour la béclo méthasone que pour le budésonide).

#### - **Itraconazole et autres azolés**

L'itraconazole est la seule molécule à avoir été évaluée dans l'ABPA corticodépendante (> 10 mg/jour de prednisone/prednisolone). L'itraconazole 400 mg x 2 en dose de charge pendant 24h puis 200 mg x 2 par jour pendant 4 mois permet d'améliorer les paramètres biologiques, fonctionnels, d'exercice et radiologiques ainsi que d'effectuer une épargne cortisonique (diminution de plus de 50 % de la corticothérapie) dans 46 % des cas *versus* 19 % dans le groupe placebo. L'absence de broncheectasies est un facteur prédictif de meilleure réponse. Il n'y a pas de données à plus long terme. L'itraconazole est donc

proposé aux patients corticodépendants en première intention et souvent poursuivi au-delà de 4 mois pour une durée indéterminée.

La pharmacocinétique de l'itraconazole n'est pas linéaire, ce qui requiert l'application d'une dose de charge (400 mg x 2 pendant 24h) qui permet un équilibre des concentrations dès le 3<sup>ème</sup> jour après l'initiation du traitement. Il existe une variabilité de biodisponibilité liée à la variabilité d'absorption (liée à la forme pharmaceutique et aux altérations de la muqueuse digestive) qui justifie le suivi thérapeutique et pharmacologique afin de s'assurer de l'efficacité du traitement. Le suivi thérapeutique et pharmacologique permet la mesure de la concentration résiduelle d'itraconazole qui doit être réalisée à J5-J7 de l'introduction si une dose de charge a été administrée ou à J7-J15 dans le cas contraire, puis de façon mensuelle jusqu'à une concentration sérique dans l'intervalle thérapeutique à 2 reprises. Habituellement, le format gélule est prescrit en première intention. Son absorption est pH-dépendante avec une biodisponibilité qui augmente si la prise survient au décours immédiat d'un repas riche en graisse et acide (ex : cola, en particulier si prise de médicaments anti-acides). Le format gélule est associé à une grande variabilité inter- et intra-individuelle des taux pharmacologiques, qui peut nécessiter un passage à un format solution buvable (absorption indépendante du pH, prise strictement à jeun pour augmenter la biodisponibilité) qui est associée à moins de variabilité.

Le rapport bénéfice/risque du traitement par itraconazole doit être évalué régulièrement, au minimum de façon annuelle afin d'envisager l'arrêt du traitement. Bien que l'impact de l'arrêt de l'itraconazole sur l'évolution de l'ABPA n'ait pas été précisément évalué, le risque de récurrence d'exacerbation semble fréquent.

Le voriconazole n'a pas été étudié dans l'ABPA corticodépendante mais peut être utilisé en cas de résistance d'*A fumigatus* à l'itraconazole ou d'intolérance de l'itraconazole. Une dose de charge de 400 mg x 2 par jour peut être appliquée pendant 24h et un premier dosage de concentration résiduelle doit être réalisé entre J2 et J5 après l'initiation du traitement. Pour une bonne absorption, ce traitement doit être pris à jeun au moins 1 heure avant ou deux heures après le repas.

#### - **Biothérapies**

Les biothérapies n'ont pas été évaluées pour l'épargne cortisonique dans l'ABPA. Elles peuvent néanmoins être discutées dans cet objectif thérapeutique dans le cadre de RCA.

➤ **Tableau de synthèse des traitements pharmacologiques de l'ABPA**

**Tableau 4 : Traitements de l'ABPA**

	Traitement de première intention	Alternative thérapeutique
<b>Traitement de l'exacerbation d'ABPA</b>	<p><b>Corticothérapie orale</b>  <u>Dose d'attaque</u> : 0,5 mg/kg/jour éq. prednisone/prednisolone pendant 2 semaines  <u>Décroissance</u> : 5 mg par semaine sur 6 semaines selon l'évolution clinique jusqu'à arrêt.</p> <p><u>Relais</u> par corticoïdes inhalés forte dose* + bêta2-mimétiques de longue durée d'action au long cours débutés dès la mise en place de la corticothérapie orale</p>	<p><b>Azolé</b>            Itraconazole (dose de charge : 400 mg x 2 un jour) : 200 mg x 2 par jour** à adapter au dosage sanguin*** pour une durée de 4 mois</p> <p>OU</p> <p>Voriconazole (dose de charge : 400 mg x 2 par jour pendant un jour) puis 200 mg x 2 par jour à adapter au dosage sanguin**** 4 mois</p> <p><u>Relais</u> par corticoïdes inhalés forte dose* + bêta2-mimétiques de longue durée d'action par jour au long cours</p>
<b>Traitement des symptômes</b>	<p><b>Corticoïdes inhalés</b> forte dose +/- associé à un bêta2-mimétique de longue durée d'action</p> <p><b>Corticothérapie orale</b> en cas d'échec : corticothérapie orale au long cours à la dose minimale permettant de contrôler les symptômes</p>	
<b>Prévention des exacerbations (en traitement additionnel aux corticoïdes inhalés forte dose)</b>	<p><b>Itraconazole</b> 200 mg x 2/jour** à adapter au dosage sanguin*** à proposer dès la deuxième exacerbation.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Autre azolé de préférence selon l'antifongigramme</li> <li>• Omalizumab, posologie adaptée au titre d'IgE totales ou à dose maximale 600 mg/15 jours</li> <li>• Amphotéricine B liposomale nébulisée 25 mg/semaine</li> <li>• Essai thérapeutique</li> <li>• Anti-IL5/IL5R, anti-IL4R à discuter en RCA</li> </ul>
<b>Epargne cortisonique (en traitement additionnel aux corticoïdes inhalés forte dose)</b>	<p><b>Itraconazole</b> 200 mg x 2/jour** à adapter au dosage sanguin***</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Autre azolé de préférence selon l'antifongigramme</li> <li>• Nébulisation d'amphotéricine B de préférence liposomale à discuter</li> <li>• Biothérapies à discuter en RCA</li> </ul>

\*Surveillance du risque d'hypercorticisme et d'insuffisance corticotrope

\*\*Envisager une dose inférieure pour les poids inférieurs à 50 kg

\*\*\*J5-J7 si dose de charge/J7-J15 en l'absence de dose de charge : concentration sérique résiduelle cible d'itraconazole + d'hydroxyitraconazole entre 1,5 et 4 mg/L

\*\*\*\*J2-J5 : concentration sérique résiduelle cible de voriconazole entre 2 et 5 mg/L

### 5.3.3 Traitements non pharmacologiques de l'ABPA

#### ➤ Kinésithérapie respiratoire

La kinésithérapie respiratoire de drainage bronchique est indiquée au cours des exacerbations d'ABPA avec encombrement bronchique et au long cours en cas de bronchorrhée notamment chez les patients avec broncheectasies. Le rythme de la kinésithérapie respiratoire dépend de la sévérité de l'encombrement des voies aériennes. Elle s'accompagne d'un apprentissage de l'auto-kinésithérapie et de la réalisation par le patients de séances quotidiennes d'auto-kinésithérapie respiratoire. En revanche, il n'y a pas d'indication à réaliser une kinésithérapie respiratoire lors des exacerbations d'asthme.

#### ➤ Endoscopie bronchique

Les prélèvements endoscopiques peuvent être utiles à visée diagnostique pour mettre en évidence des moules bronchiques chez des patients non expectorants. Cette situation reste exceptionnelle.

L'utilisation de l'endoscopie bronchique à visée thérapeutique pour lever une obstruction bronchique liée à un bouchon muqueux est une activité de recours propre aux centres experts. En effet, cette prise en charge a été peu voire pas évaluée, est très complexe et pas dénuée de risque (hémoptysie massive). Elle peut être envisagée dans des situations d'urgence avec atélectasie mal tolérée ou en cas d'atélectasie au moins segmentaire persistante après 3 à 4 semaines de corticothérapie. Dans ce cas, elle doit être réalisée de préférence par une équipe de pneumologie interventionnelle pour réaliser le geste sous bronchoscopie rigide.

#### ➤ Éducation thérapeutique

L'éducation thérapeutique du patient vise à faire acquérir les compétences suivantes :

- Compréhension de la maladie, en particulier le rôle de l'exposition aux moisissures
- Agir sur l'environnement, en particulier sur les moisissures
- Compréhension des mécanismes des traitements
- Utilisation correcte des dispositifs d'inhalation et la réalisation de mesures de prévention des effets secondaires, en particulier le rinçage de bouche
- Compréhension des effets secondaires des azolés et de leurs modalités de surveillance, en particulier le suivi biologique, la protection solaire
- Compréhension des effets secondaires des corticoïdes oraux, de leurs modalités de dépistage et de prévention
- Autonomisation sur l'injection des biothérapies selon le profil des patients (auto-injection)
- Mesurer son débit expiratoire
- Reconnaître les facteurs déclenchants les symptômes et les exacerbations d'asthme et d'ABPA
- Agir de façon appropriée en cas de symptômes et/ou d'exacerbation

### 5.3.4 Traitement des comorbidités (rhinosinusite fongique immuno-allergique)

Le traitement de la rhinosinusite fongique immuno-allergique repose sur une approche multidisciplinaire médico-chirurgicale.



### ➤ **Traitement chirurgical**

Une prise en charge chirurgicale peut être nécessaire dans les formes sévères non contrôlées par le traitement médical. L'objectif de la chirurgie est de confirmer la présence de filaments mycéliens au sein des sinus, d'éliminer une forme invasive de rhinosinusite fongique à l'anatomopathologie, de drainer et ouvrir les cavités sinusiennes et d'éradiquer la mucine. Il s'agit d'une chirurgie longue et difficile, en particulier dans les formes pseudo-tumorales. La poursuite des soins locaux est ainsi indispensable après la chirurgie pour prévenir le risque de récurrence invalidante sur le plan symptomatique.

La chirurgie permet notamment d'améliorer l'efficacité des traitements médicaux en améliorant leur diffusion locale.

### ➤ **Traitement médicamenteux**

Le traitement médicamenteux a pour objectif de diminuer le taux de récurrence après chirurgie. Une corticothérapie orale post-opératoire a fait la preuve de son efficacité dans 3 études contrôlées. Les doses et la durée du traitement varient en fonction des études.

La corticothérapie nasale en spray ou en aérosol n'a pas fait l'objet d'étude contrôlée mais son bénéfice sur les symptômes semble possible.

En cas d'exacerbation symptomatique, le recours à une cure de corticothérapie orale à la posologie d'1 mg/kg/j pendant 7 jours peut être nécessaire. Une corticothérapie prolongée comme selon les schémas utilisés dans l'ABPA est rarement utilisée.

Les macrolides au long cours sont parfois utilisés pour diminuer le recours à la corticothérapie systémique dans les rhinosinusites chroniques oedémato-purulentes sans qu'on connaisse leur efficacité dans le contexte de rhinosinusite fongique immuno-allergique. Par analogie avec l'ABPA, l'itraconazole peut être envisagé dans la rhinosinusite fongique immuno-allergique afin de réduire le risque de récurrence et de recours à la corticothérapie orale sans efficacité prouvée sur les symptômes.

Peu de données sont disponibles sur l'intérêt des biothérapies dans la rhinosinusite fongique immuno-allergique. Sur une série de 20 patients traités chirurgicalement, l'omalizumab comparé en simple aveugle à la corticothérapie locale semblait plus efficace pour améliorer la qualité de vie des patients sans réduire le risque de récurrence. Il n'existe en revanche aucune donnée concernant les anti-IL-5/IL5-R et IL4R.

## **5.3.5 Traitement des complications**

### ➤ **Dyspnée avec trouble ventilatoire obstructif persistant**

Bien qu'il n'y ait pas d'étude évaluant la réadaptation respiratoire dans l'ABPA, par analogie avec d'autres maladies respiratoires chroniques obstructives, notamment l'asthme sévère, une réadaptation respiratoire est indiquée chez tous les patients présentant une dyspnée invalidante et un TVO. Elle permet dans le cadre de l'asthme sévère d'améliorer la tolérance à l'effort et la qualité de vie.

### ➤ **Insuffisance respiratoire chronique**

L'insuffisance respiratoire chronique est une complication rare de l'ABPA. Elle est prise en charge de façon habituelle par un pneumologue sans spécificité liée à l'ABPA. Elle repose sur une oxygénothérapie longue durée à domicile (> 15h/24h) au débit nécessaire pour une  $SpO_2 > 90\%$  et une prise en charge du handicap respiratoire par réadaptation respiratoire.

Dans le cadre de l'insuffisance respiratoire chronique, une hypertension pulmonaire pré-capillaire (groupe 3) peut se développer. Les patients avec des signes échographiques d'hypertension pulmonaire sévère ou de dysfonction ventriculaire droite sévère (probabilité échographique intermédiaire à forte et tout signe indirect échographique ou scannographique d'hypertension pulmonaire) doivent être adressés systématiquement à un centre de compétence de l'hypertension pulmonaire. Il n'y a pas de traitement pharmacologique spécifique de l'hypertension pulmonaire de groupe 3. La prise en charge repose sur l'oxygénothérapie longue durée et les recommandations générales détaillées dans le PNDS dédié « [Hypertension artérielle pulmonaire](#) ».

#### **5.4 Éducation thérapeutique et modification du mode de vie (au cas par cas)**

La prévention de l'exposition aux sources de spores aspergillaires et une exposition fongique globale faible pourrait jouer un rôle dans la prévention des exacerbations d'ABPA. Le contrôle de l'environnement est fondamental et concerne à la fois les expositions domestiques et professionnelles.

### 5.4.1 Environnement domestique

La recherche et la prise en charge d'une exposition liée au développement de moisissures dans les environnements intérieurs (logement, école) doit être systématique :

- Une fuite d'eau, un dégât des eaux et toute autre cause d'infiltration doit être recherchée et résolue. Le matériau humide doit être retiré et remplacé quand nécessaire.
- Un support contaminé en surface doit être nettoyé et décontaminé par une tierce personne avec une solution d'eau froide diluée au 1/10<sup>ème</sup> avec de l'eau de Javel.
- Les réservoirs à moisissures doivent être supprimés : eau stagnante, plantes en nombre avec terreau, litière/terrarium d'animaux, literie en laine ou en plumes (oreillers, couettes, matelas, etc.), stockage important de fruits secs, fruits et légumes, fleurs séchées en nombre, archivage de vieux livres.
- La présence d'animaux en surnombre, d'oiseaux dans le domicile ou de pigeons au niveau d'un balcon avec exposition liée aux fientes doit être évitée.
- Eviter l'utilisation des climatiseurs. Le cas échéant, l'entretien des filtres et des gaines doit être strict et les recommandations du fabricant doivent être respectées.

L'humidité qui est facteur de prolifération majeur des moisissures dans un logement doit être maîtrisée :

- L'aération du logement doit être, quelle que soit la saison, pluriquotidienne (au minimum 2 fois par jour) et effectuée avec les ouvrants grand-ouverts sur une durée de 5 à 15 minutes maximum en fonction des températures extérieures. Si le linge est séché dans une pièce, il faut entrouvrir la fenêtre pour limiter l'humidité de la pièce. Limiter l'utilisation des saturateurs pour radiateurs.
- Le système de ventilation d'un logement thermiquement isolé devrait être motorisé (ventilation mécanique contrôlée – VMC). Il est conseillé une VMC simple flux dont les bouches d'extraction d'air dans les pièces humides ne doivent en aucun cas être condamnées ni ne doivent refouler. Pour cela, on vérifie l'extraction tous les 2 mois dans les pièces humides (cuisine, salle de bain et WC) en plaçant un mouchoir contre la bouche d'extraction : si le papier est retenu, le système fonctionne. Les VMC double-flux sont déconseillées car elles insufflent de l'air dans les pièces principales (chambre, séjour) qui peut être contaminé par *A. fumigatus*.

Les activités pouvant entraîner l'inhalation d'un grand nombre de conidies doivent être évitées. À titre d'exemple :

- Travaux de rénovation générant des poussières : ils seront faits en l'absence de la personne malade. À l'issue des travaux, avant retour de la personne malade, un dépoussiérage scrupuleux, si possible à l'humide, sera assuré.
- Travaux de tonte et de taille, manipulation de compost : s'ils ne peuvent être délégués, ils devront être réalisés avec un dispositif de protection respiratoire (type masque FFP).
- Le vidage des aspirateurs sans sac, quand il ne peut être fait par une tierce personne, doit être réalisé à l'extérieur avec un dispositif de protection respiratoire (type masque FFP).

- Les travaux de nettoyage de lieux empoussiérés/humides (grenier, cave, etc.) doivent être délégués. À défaut, le port d'un masque FFP sera indispensable.

#### 5.4.2 Environnement professionnel

Certaines professions exposent à des concentrations élevées de moisissures (exposition aux déchets de végétaux stockés et/ou en décomposition, aux litières d'animaux, à l'agro-alimentaire et aux matériaux du bâtiment). Si l'exposition ne peut pas être contrôlée, l'activité professionnelle doit être interrompue.

L'intervention d'un médecin du travail et de son équipe d'intervenants en prévention des risques professionnel permet d'identifier le risque et le taux d'exposition et de proposer des mesures de prévention adaptées à l'employeur. Afin de favoriser le maintien dans l'emploi, il est proposé en première intention des mesures de prévention permettant de réduire le risque d'exposition. Selon l'évaluation du risque, des moyens de protection collective puis individuelle avec équipements de protection respiratoire individuel sont mis en place (détaillés dans la fiche INRS sur les aspergillozes ([annexe 4](#))).

En dernier recours, si les mesures préventives ne peuvent être mises en place ou se révèlent insuffisantes, un reclassement professionnel peut être nécessaire. Il est rappelé que le patient peut rencontrer son médecin du travail dans le cadre d'une visite de pré-reprise lorsqu'il est en arrêt maladie.

#### 5.4.3 Évaluation

En pratique, l'exploration des facteurs environnementaux professionnels et domestiques peut être réalisée via un interrogatoire approfondi afin d'identifier une éventuelle exposition à des sources massives d'*Aspergillus*, extérieures ou intérieures (cf liste ci-dessus). Une visite au domicile par un conseiller en environnement intérieur, une visite de poste (action en milieu de travail) par le médecin du travail et la réalisation de prélèvements mycologiques (air, poussière, surface) peuvent être contributifs pour identifier de potentielles sources fongiques domestiques ou professionnelles (moisissures visibles, facteurs favorisant le développement de moisissures, présence de réservoirs) et conseiller sur les mesures préventives d'exposition.

### 5.5 Recours aux associations de patients

Il n'existe pas à ce jour d'associations de patients spécifiques de l'aspergillose bronchopulmonaire allergique. Cependant, il existe une association des patients asthmatiques sévères qui concerne les patients souffrant d'asthme sévère : <https://asthmatiques-severes.fr/>

## 6 Suivi

### 6.1 Objectifs

Les objectifs du suivi sont de :

- Évaluer le contrôle de l'asthme et de l'ABPA
- Évaluer la tolérance des traitements et l'adhésion thérapeutique ainsi que la technique de prise des traitements inhalés
- Prévenir, dépister et traiter les complications de la corticothérapie systémique et des traitements antifongiques en ayant en particulier une stratégie systématique d'épargne cortisonique
- Prévenir, dépister et gérer les interactions médicamenteuses (ex : azolés et corticoïdes inhalés)
- Dépister et prendre en charge les complications
- Repérer et prendre en charge précocement le handicap respiratoire

### 6.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

Comme lors de la prise en charge initiale, les professionnels impliqués dans le suivi sont :

- Un pneumologue spécialiste de l'ABPA issu d'un centre expert (maladies pulmonaires rares et/ou asthme sévère selon les centres) en concertation avec le pneumologue référent
- Le médecin généraliste
- Des spécialités impliquées dans le suivi : radiologue, immunologiste, mycologue
- D'autres spécialités médicales éventuellement impliquées dans la prise en charge : infectiologue, ORL, médecin de médecine physique et réadaptation, médecin du travail
- Experts en environnement : Centre de consultations de pathologies professionnelles et environnementales ([annexe 4](#)) et CMEI ([annexe 4](#)) / Conseiller Habitat Santé (CHS)
- Paramédicaux : kinésithérapeute, infirmier en éducation thérapeutique, diététicien, éducateur en activité physique adaptée, psychologue, tabacologue
- Centres de référence, centres de compétence ou centres experts et leur réseau de correspondants ([annexe 2](#))
- Le pharmacien hospitalier et/ou officinal

La prise en charge est coordonnée par le médecin pneumologue issu d'un centre expert (maladies pulmonaires rares et/ou asthme sévère selon les centres) en concertation avec le pneumologue référent.

### 6.3 Rythme et contenu des consultations

Le rythme et contenu des consultations de suivi sont résumés dans le **tableau 5**.

#### 6.3.1 Rythme des visites

Le suivi se fait en consultation et/ou en hospitalisation de jour.

- Au décours d'une exacerbation d'ABPA, le suivi est effectué toutes les 6 à 8 semaines jusqu'à retour à l'état basal (clinique, immunologique, radiologique et fonctionnel).
- Après l'instauration d'un traitement ou après chaque modification de traitement, un suivi est réalisé à 3 mois.

- En état stable, le suivi est réalisé en fonction de la sévérité tous les 3 à 12 mois. Un traitement au long cours par corticoïdes oraux et/ou azolés justifie un suivi rapproché. Lors de chaque visite, intervient le médecin en charge du patient. Les autres professionnels de santé et les spécialistes d'autres disciplines sont sollicités selon les besoins.

### 6.3.2 Contenu des visites

Les consultations comportent :

- Le recueil des événements intercurrents (exacerbations d'asthme, exacerbations d'ABPA, exacerbations infectieuses, recours à une corticothérapie orale, recours à une antibiothérapie)
- Une évaluation clinique :
  - Contrôle des symptômes d'asthme (questionnaire Asthma Control Test (ACT) ou Asthma Control Questionnaire (ACQ)) et d'ABPA (il n'y a pas de questionnaire spécifique mais le questionnaire COPD Assessment Test (CAT) peut être utilisé)
  - La dyspnée (échelle mMRC)
  - Les symptômes ORL (échelle PADORES : Prurit, Anosmie, Douleurs, Obstruction, Rhinorrhée, Éternuements, Saignements) éventuellement complétés par un examen nasofibroscopique
  - L'adhésion, la tolérance et la satisfaction vis-à-vis des traitements
  - L'exposition environnementale fongique
  - La surveillance des pathologies et traitements associés (notamment ceux dont la concentration peut être modifiée par les azolés comme par exemple les AVK)
- Des examens complémentaires :
  - NFS, IgE totales
  - Radiographie thoracique face (profil si anomalie de face à préciser) au décours d'une exacerbation jusqu'à normalisation
  - Spirométrie +/- réversibilité, pléthysmographie et DLco si VEMS < 50 %
  - Examen cyto bactériologique des crachats si expectorations à la recherche de colonisations bactériennes
  - Mycologie des crachats et IgG anti-*A. fumigatus* si échec thérapeutique et/ou suspicion d'évolution vers une forme infectieuse
- Une recherche de complications de la corticothérapie systémique, le cas échéant :
  - Interrogatoire : survenue de complications infectieuses
  - Examen clinique : poids, taille, IMC, pression artérielle, symptômes d'ulcère gastroduodéal, troubles de l'humeur, signes d'hypercorticisme et d'insuffisance corticotrope
  - Biologie : glycémie à jeun +/- hémoglobine glyquée, bilan lipidique et de troubles ioniques (ionogramme sanguin)
  - Examens complémentaires : ostéodensitométrie selon les recommandations nationales, consultation ophtalmologique annuelle

- Dosage et recherche de complications des traitements azolés, le cas échéant :
  - Examen clinique : cardiaque (insuffisance cardiaque), neurologique (hallucinations, neuropathie) et pour le voriconazole cutané (rash, carcinomes épidermoïdes), retentissement neuropsychologique
  - Biologie : transaminases, CPK, dosage d'itraconazole, de voriconazole
  - ECG (surveillance du QT)
  - Ophtalmologique
- Une demande de visite de pré-reprise auprès du médecin du travail par le médecin généraliste ou le patient en cas d'arrêt prolongé en rapport avec l'ABPA.

**Tableau 5 : Suivi d'une ABPA**

<b>Rythme</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Au décours d'une exacerbation d'ABPA : toutes les 6 à 8 semaines jusqu'à retour à l'état basal</li> <li>• En état stable chez un patient non sévère : tous les 6 à 12 mois et 3 mois après chaque modification de traitement</li> <li>• En état stable chez un patient ayant une ABPA sévère, un asthme sévère, une pathologie associée sévère ou des interactions médicamenteuses : tous les 3 à 6 mois et 3 mois après chaque modification de traitement</li> </ul>
<b>Recueil des événements intercurrents</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nombre d'exacerbations d'asthme, d'ABPA et surinfections de bronchectasies</li> <li>• Recours à une corticothérapie orale et à une antibiothérapie</li> <li>• Adhésion, tolérance et satisfaction vis-à-vis des traitements</li> <li>• Exposition environnementale fongique</li> </ul>
<b>Évaluation clinique</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Contrôle des symptômes d'asthme (ACT ou ACQ)</li> <li>• Contrôle des symptômes d'ABPA</li> <li>• Évaluation de la dyspnée (mMRC)</li> <li>• Contrôle des symptômes ORL</li> <li>• Patients sous corticothérapie systémique :           <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Poids, taille, IMC</li> <li>◦ Pression artérielle</li> <li>◦ Symptômes d'ulcère gastroduodéal</li> <li>◦ Troubles de l'humeur</li> </ul> </li> <li>• Chez les patients sous azolés : examen neurologique, cardiaque, recherche de signes d'hypercorticisme et d'insuffisance corticotrope</li> <li>• Chez les patients sous voriconazole : examen cutané et évaluation du retentissement neuropsychologique</li> </ul>

<b>Biologie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• NFS, IgE totales</li> <li>• Si suspicion d'évolution vers une forme infectieuse : IgG anti-<i>A. fumigatus</i></li> <li>• Patients sous azolés <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Dosage d'itraconazole à J5-J7 (si dose de charge) ou J7-J15 (en l'absence de dose de charge) de l'introduction puis tous les mois jusqu'à une concentration sérique dans l'intervalle thérapeutique à 2 reprises / dosage de voriconazole à J2-J5</li> <li>○ Surveillance biologique de la toxicité des azolés si patient sous azolé (bilan hépatique, CPK)</li> </ul> </li> <li>• Patients sous corticothérapie systémique : glycémie à jeun +/- hémoglobine glyquée, bilan lipidique et ionogramme sanguin</li> </ul>
<b>Imagerie thoracique</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Radiographie thoracique face (profil si anomalie de face à préciser) au décours d'une exacerbation jusqu'à normalisation</li> <li>• Scanner thoracique <ul style="list-style-type: none"> <li>○ sans injection lors du bilan initial et en cas de suspicion d'exacerbation</li> <li>○ avec injection en cas de survenue de complication (hémoptysie)</li> </ul> </li> </ul>
<b>Explorations fonctionnelles respiratoires</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Spirométrie +/- réversibilité</li> <li>• Pléthysmographie et DLco si VEMS &lt; 50 % annuelle et/ou si aggravation (notamment de la dyspnée d'effort)</li> </ul>
<b>Examen des expectorations</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Examen mycologique des expectorations avec antifongigramme si échec des azolés ou suspicion d'évolution vers une forme infectieuse</li> <li>• ECBC si suspicion d'exacerbation infectieuse de bronchectasies</li> </ul>
<b>Autres examens complémentaires</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Chez les patients sous corticoïdes oraux <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Ostéodensitométrie selon les recommandations</li> <li>○ Consultation ophtalmologique annuelle</li> </ul> </li> <li>• Chez les patients sous azolés <ul style="list-style-type: none"> <li>○ ECG (QT)</li> <li>○ Échocardiographie si signes d'insuffisance cardiaque</li> <li>○ Consultation dermatologique si voriconazole</li> <li>○ Consultation ophtalmologique si voriconazole</li> <li>○ EMG si suspicion de neuropathie</li> </ul> </li> </ul>

## 6.4 Examens complémentaires

### 6.4.1 Biologie

Le titre d'IgE totales et le taux d'éosinophiles circulant sont deux paramètres biologiques majeurs du suivi :

- Le taux d'éosinophiles est un biomarqueur de l'activité biologique de l'ABPA. Il est par ailleurs nécessaire à l'indication de certaines biothérapies ( $\geq 0,3$  G/L pour les anti-IL5/IL5R,  $\geq 0,15$  G/L pour l'anti-IL4/IL13R).
- Le titre d'IgE totales serait un biomarqueur de l'activité biologique de l'ABPA. Une augmentation des IgE totales de plus de 50 % par rapport au nadir depuis la dernière exacerbation, a été retenu dans une étude comme marqueur d'une exacerbation de l'ABPA, mais ceci n'a pas été relié à des événements cliniques. Il est par ailleurs utile à



la prédiction de la réponse aux anti-IgE (meilleure si titre > 76 kUI/L) et au calcul de la posologie d'anti-IgE.

- Le dosage des IgE spécifiques anti-*A. fumigatus* n'a pas d'intérêt démontré dans le suivi à ce jour.
- Des dosages des azolés doivent être réalisés :
  - Pour l'itraconazole : entre J5 et J7 si une dose de charge a été effectuée ou entre J7 et J15 en l'absence de dose de charge après l'introduction du traitement puis tous les mois jusqu'à équilibre (concentration sérique à deux reprises dans l'intervalle thérapeutique avec une concentration sérique résiduelle d'itraconazole + d'hydroxyitraconazole entre 1,5 et 4 mg/L). Si l'itraconazolémie n'est pas dans l'intervalle thérapeutique, vérifier que le mode d'administration est correct (immédiatement après un repas riche en graisse et acide si gélule, prise à jeun si solution buvable), qu'il n'y a pas de prise d'anti-acides (inhibiteurs de la pompe à protons, antiH2), adsorbants, topiques gastro-intestinaux concomitante. Dans ce dernier cas, l'itraconazole doit être pris avec une boisson contenant du cola classique. Si le mode d'administration est correct, la posologie doit être modifiée avec un nouveau contrôle biologique. En cas de difficulté persistante, passer à une solution buvable. Le dosage d'itraconazole n'est pas remboursé et doit donc être effectué en consultation hospitalière.
  - Pour le voriconazole : entre J2 et J5 après l'introduction du traitement avec une cible thérapeutique entre 2 et 5 mg/L. En cas d'impossibilité d'obtenir un résiduel correct, recherche de métaboliseur rapide et changement de molécule.
  - Il permet entre autres d'évaluer la bonne adhésion à la prise en charge.

Le dosage d'IgG spécifiques anti-*A. fumigatus* semble présenter un intérêt limité dans le suivi.

## 6.4.2 Microbiologie

### ➤ Examen mycologique de l'expectoration

Un examen mycologique de l'expectoration avec antifongigramme est réalisé en cas de nouvelle exacerbation d'ABPA survenant sous traitement azolé ou de persistance d'une corticodépendance sous azolés afin de rechercher une résistance aux azolés et d'adapter le traitement antifongique.

### ➤ Examen cytbactériologique des crachats

Un examen cytbactériologique de l'expectoration est réalisé en cas d'exacerbation infectieuse afin de guider l'antibiothérapie, en cas de majoration du TVO afin de rechercher une colonisation à *Pseudomonas aeruginosa* et de façon systématique de façon annuelle chez les patients bronchorrhéiques afin d'identifier les colonisations bactériennes.

### ➤ Recherche de mycobactéries

Une recherche de mycobactéries dans l'expectoration est réalisée de façon assez systématique en cas d'exacerbation, de micronodulation bronchiolaire et de façon annuelle chez les patients bronchorrhéiques à la recherche de mycobactéries atypiques. Les prélèvements doivent être multiples. S'il existe une suspicion forte d'infection à mycobactérie atypique sur des critères cliniques et/ou radiologiques, un prélèvement endoscopique doit

être facilement réalisé en raison de la fréquence de la colonisation à mycobactérie atypique dans l'ABPA.

### **6.4.3 Radiologie**

- La radiographie de thorax de face est réalisée dans le cadre de la surveillance post-exacerbation. Elle permet de vérifier la disparition des images radiologiques et l'absence de survenue de complication (atélectasie).
- Le scanner thoracique faible dose sans injection est renouvelé en cas d'exacerbation afin d'évaluer les diagnostics différentiels, l'étendue et la sévérité des lésions et de guider un prélèvement le cas échéant, puis en état stable au décours de chaque exacerbation pour faire le bilan des complications (bronchectasies, bronchocèles, atélectasies). Il n'y a pas de nécessité de renouveler le scanner thoracique en l'absence de nouvel événement clinique ou biologique.

### **6.4.4 Explorations fonctionnelles respiratoires**

- La spirométrie permet d'évaluer la présence et la sévérité d'un TVO. Un test de réversibilité est effectué en cas de trouble ventilatoire obstructif.
- Une pléthysmographie doit être réalisée en cas de TVO sévère à la recherche d'une distension thoracique.
- Mesure de la DLco en cas de TVO sévère.
- Une gazométrie artérielle en air ambiant est réalisée en cas de  $SpO_2 \leq 90\%$  à la recherche d'une indication à une oxygénothérapie longue durée.
- Il n'y a actuellement pas d'indication à réaliser une mesure de la fraction exhalée du NO pour le suivi de l'ABPA.

### **6.4.5 Échographie cardiaque**

Une échographie cardiaque est réalisée en cas de suspicion clinique d'insuffisance ventriculaire droite et/ou gauche et de façon systématique tous les 3 ans ou plus rapprochée (annuelle) en cas d'insuffisance respiratoire chronique, de TVO persistant sévère (VEMS < 50 %). L'objectif est de dépister une hypertension pulmonaire (les patients avec des signes échographiques d'hypertension pulmonaire sévère et/ou de dysfonction ventriculaire droite doivent être adressés à un centre de compétence de l'hypertension pulmonaire) et/ou une dysfonction ventriculaire gauche associée (trouble de la fonction diastolique notamment) dans le cadre de la surveillance des azolés.

## 7 Annexes

### 7.1 Annexe 1 : Liste des participants

Ce travail a été coordonné par la Pr Cécile CHENIVESSE, Centre de référence constitutif des maladies pulmonaires rares (OrphaLung), CHU de Lille.

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

#### Groupe multidisciplinaire rédactionnel

- Dr Anne-Laure BRUN, Radiologue, Hôpital Foch, Paris
- Pr Jacques CADRANEL, Pneumologue, AP-HP-Tenon, Centre de référence constitutif des maladies pulmonaires rares, Paris
- Pr Cécile CHENIVESSE, Pneumologue, CHU Lille, Centre de référence constitutif des maladies pulmonaires rares, Lille
- Dr Émilie FREALLE, Biologiste en Parasitologie et Mycologie médicale, CHU Lille, Lille
- Pr François LAURENT, Radiologue, CHU Bordeaux, Bordeaux
- Dr Joana VITTE, Médecin Biologiste-Immunologie, AP-HM, Marseille

#### Groupe multidisciplinaire de lecture

- Pr Claire ANDREJEAK, Pneumologue, Amiens
- Dr Catherine BEIGELMAN-AUBRY, Radiologue, Genève
- Pr Frédéric DE BLAY, Pneumologue, Strasbourg
- Pr Arnaud BOURDIN, Pneumologue, Montpellier
- Dr Emilie CATHERINOT, Pneumologue, Suresnes
- Pr Francis COUTURAUD, Pneumologue, Brest
- Pr Alain DIDIER, Pneumologue, Toulouse
- Pr Gilbert FERRETTI, Radiologue, Grenoble
- Dr Clément FOURNIER, Pneumologue, Lille
- Dr Frédéric GABRIEL, Médecin biologiste-Microbiologie, Bordeaux
- Dr Cendrine GODET, Pneumologue, Paris
- Dr Julien GORET, Médecin biologiste-Immunologie, Bordeaux
- Pr Christophe HENNEQUIN, Médecin biologiste-Microbiologie, Paris
- Mme Emilie HEQUET, CMEI, Lille
- Pr Sébastien HULO, Médecin du Travail, Lille
- Dr Eric KELKEL, Pneumologue, Chambéry
- Dr Guillaume LEFEVRE, Immunologiste clinicien, Lille
- Dr Fanny LANTERNIER, Infectiologue, Paris
- Dr Valérie LATRABE, Radiologue, Bordeaux
- Dr Jérémie MARTINET, Médecin biologiste, Rouen
- Dr Moïse MICHEL, Médecin biologiste, Marseille
- Dr Fanny MOREAU, Pharmacienne, Lille
- Pr Geoffrey MORTUAIRE, Oto-rhino-laryngologiste, Lille
- Mme Martine OTT, CMEI, Strasbourg
- Mme Ines OUAZENE, Association des asthmatiques sévères
- Pr Jean-François PAPON, Oto-rhino-laryngologiste, Le Kremlin-Bicêtre

- Dr Emmanuelle PENVEN, Médecin du Travail, Nancy
- Dr Maxime PEREZ, Pharmacien, Lille
- Pr Stéphane RANQUE, Médecin biologiste-Microbiologie, Marseille
- Mme Margaux REHEL, Infirmière, Paris
- Dr Stéphanie ROGEAU, Médecin biologiste, Paris
- Dr Lise ROSENCHER, Pneumologue, Paris
- Pr Camille TAILLE, Pneumologue, Paris

### **Déclarations d'intérêt**

Tous les participants à l'élaboration du PNDS ont rempli une déclaration d'intérêt. Les déclarations d'intérêt sont en ligne et consultables sur le site internet du centre de référence.

## 7.2 Annexe 2 : Liste des centres de référence, de compétence et des associations de patients

Le centre de référence des maladies pulmonaires rares est multi-site. Il comprend les centres suivants (coordonnées complètes disponibles sur [www.maladies-pulmonaires-rares.fr](http://www.maladies-pulmonaires-rares.fr) et [respifil.fr](http://respifil.fr)).

Centre	Adresse	Médecin coordonnateur	Téléphone secrétariat
<b>Centre de référence coordonnateur</b>	<b>Hospices Civils de Lyon (HCL)</b> Hôpital Louis Pradel (Bâtiment A4) 28 avenue du Doyen Lépine 69677 LYON Cedex	Pr Vincent COTTIN	04 27 85 77 00
<b>Centres de référence constitutifs</b>	<b>Bobigny (AP-HP)</b> Hôpital Avicenne 125 rue de Stalingrad 93000 BOBIGNY	Pr Hilario NUNES	01 48 95 51 29
	<b>Dijon</b> Hôpital François Mitterand CHU Dijon-Bourgogne 14 rue Gaffarel 21079 DIJON	Pr Philippe BONNIAUD	03 20 44 59 48
	<b>Lille</b> Institut Coeur-Poumon Bd du Professeur Jules Leclercq 59037 LILLE	Pr Cécile CHENIVESSE	03 20 44 59 48
	<b>Paris (AP-HP)</b> Hôpital Bichat – Claude Bernard 46 rue Henri Huchard 75018 PARIS	Pr Bruno CRESTANI	01 40 25 68 00
	<b>Hôpital Pitié – Salpêtrière</b> (Syndrome d'Ondine de l'Adulte) 47-83 boulevard de l'Hôpital 75651 PARIS cedex 13	Pr Christian STRAUS	01 42 17 85 78
	<b>Hôpital Tenon</b> 4 rue de la Chine 75970 PARIS Cedex	Pr Jacques CADRANEL	01 56 01 61 47
<b>Centres de compétence</b>	<b>Besançon</b> Hôpital Jean-Minjoz 3 boulevard Alexandre Fleming 25030 BESANÇON Cedex	Dr Anne GONDOUIN	03 81 66 88 02
	<b>Bordeaux</b> Hôpital du Haut Levêque 1 avenue Magellan 33604 PESSAC Cedex	Dr Elodie BLANCHARD	05 57 65 63 38
	<b>Caen</b> Hôpital Côte de Nacre Avenue de la Côte de Nacre 14033 CAEN Cedex 5	Pr Emmanuel BERGOT	02 31 06 46 77
	<b>Grenoble</b> Hôpital Michallon – Site Nord Boulevard de la Chantourne 38043 LA TRONCHE Cedex 9	Dr Sébastien QUETANT	04 76 76 54 67

<i>Centre</i>	<i>Adresse</i>	<i>Médecin coordonnateur</i>	<i>Téléphone secrétariat</i>
<b>Centres de compétence</b>	<b>Le Kremlin-Bicêtre</b> Hôpital Bicêtre (AP-HP) 78, rue du Général Leclerc 94275 LE KREMLIN BICETRE	Pr David MONTANI	01 45 21 79 76
	<b>Marseille</b> Hôpital Nord (AP-HM) Chemin des Bourelly 13915 MARSEILLE Cedex 20	Pr Martine REYNAUD- GAUBERT	04 91 96 61 45 /46 /47
	<b>Montpellier</b> Hôpital Arnaud de Villeneuve 371 avenue Doyen Gaston Giraud 34295 MONTPELLIER Cedex 5	Pr Arnaud BOURDIN	04 67 33 60 91
	<b>Nancy</b> Hôpitaux de Brabois Rue du Morvan 54511 VANDOEUVRE-LÈS-NANCY	Dr Emmanuel GOMEZ	03 83 15 40 21
	<b>Nice</b> Hôpital Pasteur 30 voie Romaine 06001 NICE Cedex 1	Pr Charles-Hugo MARQUETTE	04 92 03 88 83
	<b>Paris (AP-HP)</b> Hôpital Européen Georges Pompidou (HEGP) 20 Rue Leblanc 75015 PARIS	Pr Olivier SANCHEZ	01 56 09 20 00
	<b>Reims</b> Hôpital Maison Blanche 45 rue Cognacq-Jay 51092 REIMS Cedex	Pr François LEBARGY	03 26 78 76 14
	<b>Rennes</b> Hôpital Pontchaillou 2 rue Henri Le Guilloux 35033 RENNES Cedex 09	Pr Stéphane JOUNEAU	02 99 28 24 78
	<b>Rouen</b> Hôpital Charles Nicolle 1 rue Germont 76031 ROUEN Cedex	Dr Mathieu SALAUN	02 32 88 82 47
	<b>Strasbourg</b> Nouvel Hôpital civil 1 place de l'hôpital – BP 426 67091 STRASBOURG Cedex	Dr Sandrine HIRSCHI	03 69 55 06 46
	<b>Toulouse</b> Hôpital Larrey 24 chemin de Pouvoirville TSA 30030 31059 TOULOUSE Cedex 9	Dr Grégoire PREVOT	05 67 77 17 09
	<b>Tours</b> Hôpital Bretonneau 2 boulevard Tonnellé 37044 TOURS Cedex 9	Pr Sylvain MARCHAND-ADAM	02 47 47 37 87

## Associations de patients

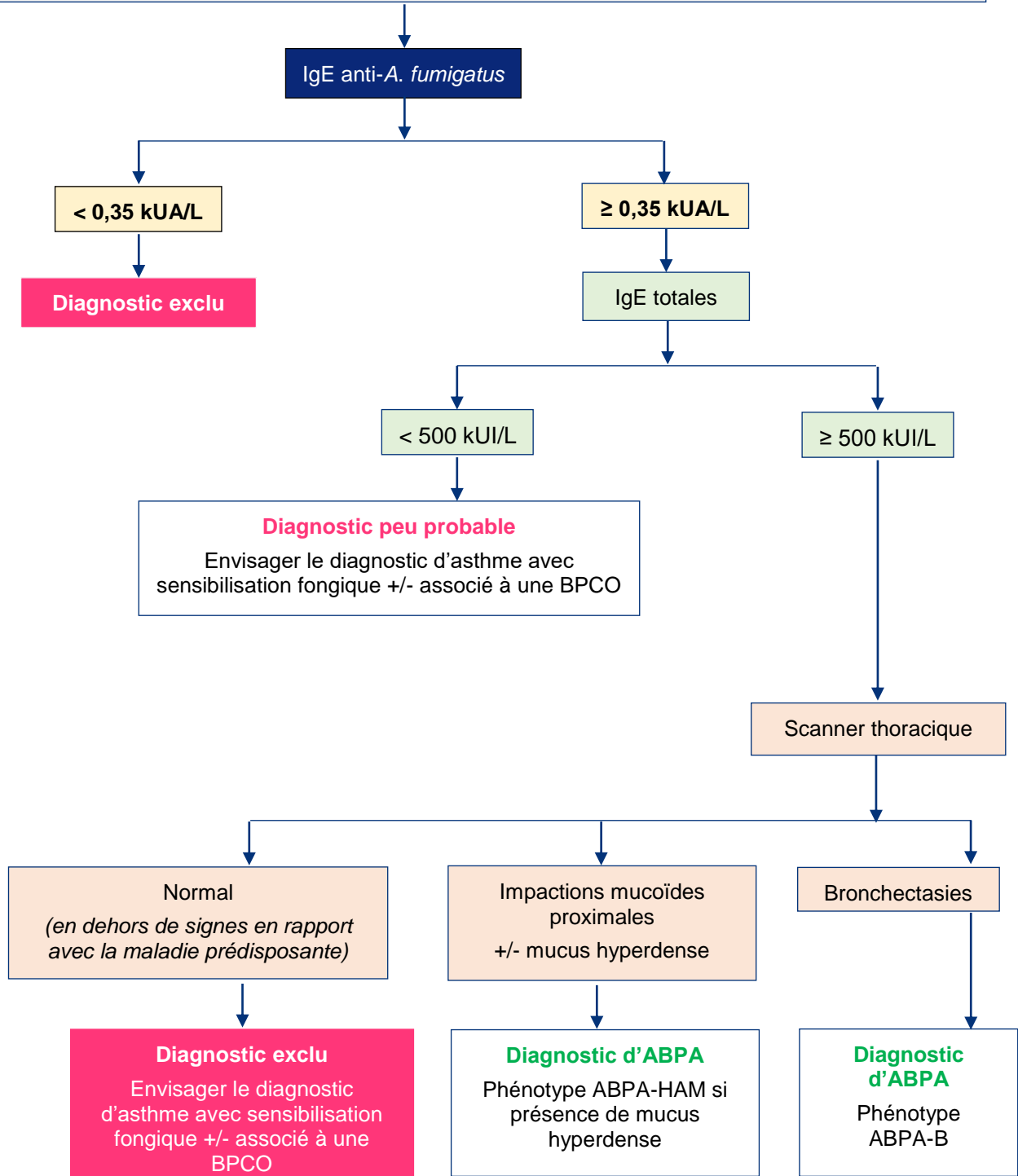
 <p>Association des ASTHMATIQUES SÉVÈRES</p>	<p>Association des asthmatiques sévères <a href="https://asthmatiques-severes.fr/">https://asthmatiques-severes.fr/</a></p>
 <p>Alliance maladies rares</p>	<p>Alliance maladies rares <a href="http://www.alliance-maladies-rares.org/">http://www.alliance-maladies-rares.org/</a></p>
 <p>EURORDIS RARE DISEASES EUROPE</p>	<p>Alliance européenne non gouvernementale d'associations de malades <a href="https://www.eurordis.org/fr">https://www.eurordis.org/fr</a></p>

## Liens utiles pour les professionnels de santé

 <p>OrphaLung Centre de Référence Maladies Pulmonaires Rares</p>	<p>Centre de référence des maladies pulmonaires rares <a href="http://www.maladies-pulmonaires-rares.fr">www.maladies-pulmonaires-rares.fr</a></p>
 <p>RespiFIL Filière Maladies Respiratoires Rares</p>	<p>Filière de santé des maladies respiratoires rares <a href="https://respifil.fr/">https://respifil.fr/</a></p>
 <p>orphanet</p>	<p>Portail Européen d'informations sur les maladies rares et les médicaments orphelins en accès libre <a href="https://www.orpha.net/">https://www.orpha.net/</a></p>
 <p>Maladies Rares Info Services</p>	<p>Maladies rares info services, service national d'écoute, d'information, d'orientation, de soutien par des professionnels <a href="http://www.maladiesraresinfo.org/">http://www.maladiesraresinfo.org/</a></p>

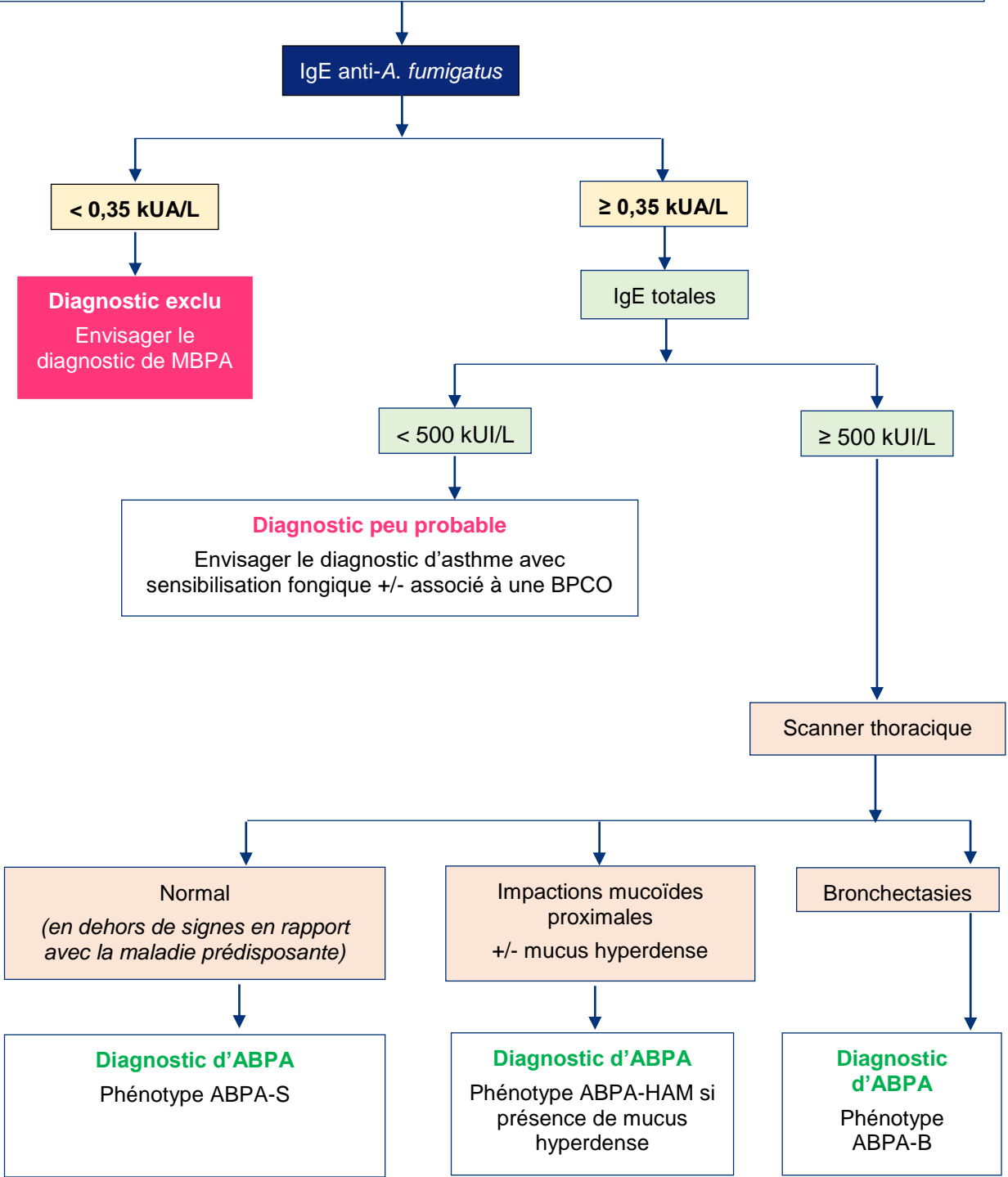
### 7.3 Annexe 3 : Arbre décisionnel en vue du diagnostic biologique/génétique de l'ABPA

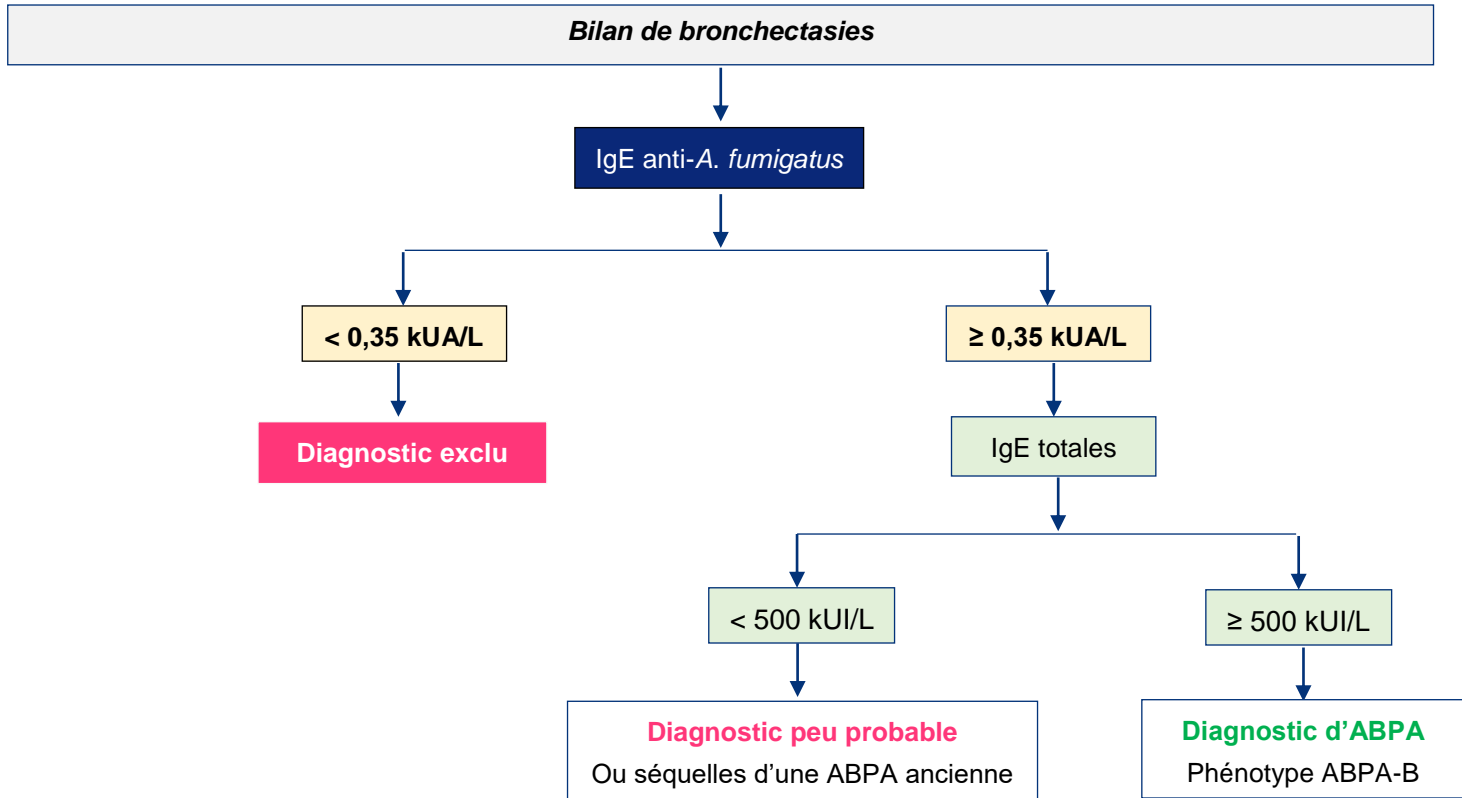
Pathologie chronique des voies aériennes prédisposante (asthme, BPCO) sévère et/ou non contrôlée  
**en l'absence d'expectoration de moules bronchiques**





**Expectoration de moules bronchiques**  
 (le plus souvent au cours d'une pathologie chronique des voies aériennes prédisposante (asthme, BPCO) mais possible chez le sujet sain)





## 7.4 Annexe 4 : Liens utiles

**Centres de consultations de pathologies professionnelles et environnementales :**  
Liste et adresses disponibles sur : <https://www.anses.fr/fr/system/files/RNV3P-CPP.pdf>

**Conseillers médicaux en environnement intérieur :** <https://cmei-france.fr/>

**Fiche INRS sur les aspergilloses :** <https://www.inrs.fr/media.html?refINRS=ZO%201>

**ALD n°14 - Insuffisance respiratoire chronique grave secondaire à un asthme :**  
[https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_452137/fr/ald-n14-insuffisance-respiratoire-chronique-grave-secondaire-a-un-asthme](https://www.has-sante.fr/jcms/c_452137/fr/ald-n14-insuffisance-respiratoire-chronique-grave-secondaire-a-un-asthme)

## Références bibliographiques

1. Agarwal R, Gupta D, Aggarwal AN, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: lessons from 126 patients attending a chest clinic in north India. *Chest*. 2006;130(2):442-8
2. Agarwal R, Gupta D, Aggarwal AN, et al. Clinical significance of hyperattenuating mucoid impaction in allergic bronchopulmonary aspergillosis: an analysis of 155 patients. *Chest*. 2007;132(4):1183-90
3. Agarwal R, Khan A, Garg M, et al. Chest radiographic and computed tomographic manifestations in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *World J Radiol*. 2012;4(4):141-50
4. 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(8):850-73
5. Agarwal R, Aggarwal AN, Garg M, et al. Cut-off values of serum IgE (total and *A. fumigatus* - specific) and eosinophil count in differentiating allergic bronchopulmonary aspergillosis from asthma. *Mycoses*. 2014;57(11):659-63
6. Agarwal R, Devi D, Gupta D, et al. A questionnaire-based study on the role of environmental factors in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Lung India*. 2014;31(3):232-6
7. Agarwal R, Aggarwal AN, Dhooria S, et al. A randomised trial of glucocorticoids in acute-stage allergic bronchopulmonary aspergillosis complicating asthma. *Eur Respir J*. 2016;47(2):490-8.
8. Agarwal R, Dhooria S, Sehgal IS, et al. A randomised trial of voriconazole and prednisolone monotherapy in acute-stage allergic bronchopulmonary aspergillosis complicating asthma. *Eur Respir J*. 2018;52(3):1801159
9. Agarwal R, Dhooria S, Singh Sehgal I, et al. A Randomized Trial of Itraconazole vs Prednisolone in Acute-Stage Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis Complicating Asthma. *Chest*. 2018;153(3):656-664
10. Akiyama K, Takizawa H, Suzuki M, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis due to *Aspergillus oryzae*. *Chest*. 1987;91(2):285-6
11. Allmers H, Huber H, Baur X. Two-year follow-up of a garbage collector with allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA). *Am J Ind Med*. 2000;37(4):438-42.
12. Asano K, Hebisawa A, Ishiguro T, et al; Japan ABPM Research Program. New clinical diagnostic criteria for allergic bronchopulmonary aspergillosis/mycosis and its validation. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;147(4):1261-1268.e5
13. Beaumont F, Kauffman HF, Sluiter HJ, et al. Environmental aerobiological studies in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Allergy*. 1984;39(3):183-93
14. Braun JJ, Pauli G, Schultz P, et al. Allergic fungal sinusitis associated with allergic bronchopulmonary aspergillosis: an uncommon sinobronchial allergic mycosis. *Am J Rhinol*. 2007 Jul-Aug;21(4):412-6.
15. Capewell S, Chapman BJ, Alexander F, et al. Corticosteroid treatment and prognosis in pulmonary eosinophilia. *Thorax*. 1989;44(11):925-9
16. Dournes G, Yazbek J, Benhassen W, et al. 3D ultrashort echo time MRI of the lung using stack-of-spirals and spherical k-Space coverages: Evaluation in healthy volunteers and parenchymal diseases. *J Magn Reson Imaging*. 2018;48(6):1489-1497
17. Flood-Page P. A case of allergic bronchopulmonary aspergillosis in a 43-year-old farmer following single high level exposure to organic dust with symptomatic remission and radiological resolution after early diagnosis and treatment. *Oxf Med Case Reports*. 2018;2018(2):omx091
18. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*. 2020 Feb 20;58(Suppl S29):1-464.
19. French Agency for Food, Environmental and Occupational Health & Safety (ANSES). ANSES opinion and report on mould in buildings 2016. <https://www.anses.fr/en/system/files/AIR2014SA0016EN.pdf>

20. Gan EC, Thamboo A, Rudmik L, et al. Medical management of allergic fungal rhinosinusitis following endoscopic sinus surgery: an evidence-based review and recommendations. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2014;4(9):702-15
21. Greenberger PA, Bush RK, Demain JG, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2014;2(6):703-8
22. Halwig JM, Kurup VP, Greenberger PA, et al. A familial occurrence of allergic bronchopulmonary aspergillosis: a probable environmental source. *J Allergy Clin Immunol.* 1985;76(1):55-9
23. Hamilton RG, Marcotte GV, Saini SS. Immunological methods for quantifying free and total serum IgE levels in allergy patients receiving omalizumab (Xolair) therapy. *J Immunol Methods.* 2005;303(1-2):81-91
24. Harada K, Oguma T, Saito A, et al. Concordance between *Aspergillus*-specific precipitating antibody and IgG in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Allergol Int.* 2018;67S:S12-S17
25. Hinson KF, Moon AJ, Plummer NS. Broncho-pulmonary aspergillosis; a review and a report of eight new cases. *Thorax.* 1952;7(4):317-33
26. Imbert S, Normand AC, Gabriel F, et al. Multi-centric evaluation of the online MSI platform for the identification of cryptic and rare species of *Aspergillus* by MALDI-TOF. *Med Mycol.* 2019;57(8):962-968
27. Imbert S, Normand AC, Cassaing S, et al. Multicentric Analysis of the Species Distribution and Antifungal Susceptibility of Cryptic Isolates from *Aspergillus* Section *Fumigati*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020;64(12):e01374-20
28. Kramer MN, Kurup VP, Fink JN. Allergic bronchopulmonary aspergillosis from a contaminated dump site. *Am Rev Respir Dis.* 1989;140(4):1086-8
29. Kumar R, Goel N. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: a clinico-serological correlation with radiologic profile. *J Asthma.* 2013;50(7):759-63
30. Kurosawa M, Kobayashi S, Yanagihara Y, et al. A case of occupational allergic bronchopulmonary aspergillosis unique to Japan. *Br J Clin Pract.* 1990;44(11):482-9.
31. Lu HW, Mao B, Wei P, et al. The clinical characteristics and prognosis of ABPA are closely related to the mucus plugs in central bronchiectasis. *Clin Respir J.* 2020;14(2):140-147
32. Moreno-Ancillo A, Gil-Adrados AC, Pineda F, et al. Fungal Allergens in a Saxophonist Who Had Never Smoked With Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis Previously Diagnosed as COPD. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2016;26(6):386-388
33. Mostafa BE, Fadel M, Mohammed MA, Hamdi TAH, Askoura AM. Omalizumab versus intranasal steroids in the post-operative management of patients with allergic fungal rhinosinusitis. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2020 Jan;277(1):121-128.
34. Muthu V, Singh P, Choudhary H, et al. Diagnostic Cutoffs and Clinical Utility of Recombinant *Aspergillus fumigatus* Antigens in the Diagnosis of Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(2):579-587
35. Oliva A, Flori P, Hennequin C, et al. Evaluation of the *Aspergillus* Western blot IgG kit for diagnosis of chronic aspergillosis. *J Clin Microbiol.* 2015;53(1):248-54
36. Panchal N, Bhagat R, Pant C, Shah A. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: the spectrum of computed tomography appearances. *Respir Med.* 1997;91(4):213-9
37. Patterson TF, Thompson GR 3rd, Denning DW, et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2016;63(4):e1-e60
38. Poole CJM, Wong M. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in garden waste (compost) collectors--occupational implications. *Occup Med Oxf Engl* 2013;63:517-9.
39. Radin RC, Greenberger PA, Patterson R, et al. Mould counts and exacerbations of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Clin Allergy* 1983;13:271-5
40. Ram B, Aggarwal AN, Dhooria S, et al. A pilot randomized trial of nebulized amphotericin in patients with allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Asthma.* 2016;53(5):517-24

41. Report to the Research Committee of the British Thoracic Association. Inhaled beclomethasone dipropionate in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Br J Dis Chest*. 1979;73(4):349-56
42. Saxena P, Choudhary H, Muthu V et al. Which Are the Optimal Criteria for the Diagnosis of Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis? A Latent Class Analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021 Jan;9(1):328-335.e1.
43. Schleich F, Vaia ES, Pilette C, et al. Mepolizumab for allergic bronchopulmonary aspergillosis: Report of 20 cases from the Belgian Severe Asthma Registry and review of the literature. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(7):2412-2413.e2
44. Stevens DA, Schwartz HJ, Lee JY, et al. A randomized trial of itraconazole in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *N Engl J Med*. 2000;342(11):756-62
45. Tillie-Leblond I, Germaud P, Leroyer C, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis and omalizumab. *Allergy*. 2011 Sep;66(9):1254-6
46. Vernon DR, Allan F. Environmental factors in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Clin Allergy* 1980;10:217–27
47. Voskamp AL, Gillman A, Symons K, et al. Clinical efficacy and immunologic effects of omalizumab in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015;3(2):192-9
48. Wang JL, Patterson R, Roberts M, et al. The management of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Am Rev Respir Dis*. 1979;120(1):87-92
49. Wark PA, Gibson PG, Wilson AJ. Azoles for allergic bronchopulmonary aspergillosis associated with asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;2004(3):CD001108.