

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

FES



ASPECTS RADIOLOGIQUES DE L'ASPERGILLOSE PULMONAIRE

MEMOIRE DE FIN D'ETUDE PRESENTE PAR

Docteur BEL HOUSSINE FATIM ZAHRA

Née le 09/11/1982 à FES

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE

Option : Radiologie

Sous la direction de : PROFESSEUR SIHAM TIZNITI

Juin 2013

Sommaire

I. INTRODUCTION :-----	3
II. Etat des lieux des connaissances-----	5
1. Étude microbiologique :-----	5
2. Pathogénie et invasivité-----	10
A. Facteurs liés à l'organisme -----	11
B. Facteurs liés à l'hôte : mécanisme de défense contre l'aspergillus.-----	17
II. Matériels et méthodes-----	24
III. Résultats :-----	26
IV- DISCUSSION :-----	52
1 – DONNEES GENERALES :-----	55
2 . ASPERGILLOME PULMONAIRE :-----	61
2-1. Définition et facteurs de risque -----	61
2-2. Imagerie -----	63
2-3. Évolution -----	66
2-4. Traitement -----	67
3. ASPERGILLOSE SEMI INVASIVE OU CHRONIQUE NECROSANTE :-----	69
3-1. Définition et facteurs de risque -----	69
3-2. Imagerie-----	71
3-3. Traitement -----	74
3 .4. Nouvelle classification proposée par Denning-----	75
4. ASPERGILLOSE INVASIVE :-----	77
4.1. Épidémiologie et facteurs de risques-----	78
4.2. Signes cliniques -----	83
4.3. Outils diagnostiques -----	84

4.4. Imagerie -----	88
4.5. Traitement : -----	97
4.6. Formes topographiques : -----	98
4.7. Formes cliniques selon le terrain -----	102
5. Aspergilloses allergiques -----	107
5-1. Aspergillose broncho-pulmonaire allergique (ABPA)-----	107
5.2. Granulomatose bronchocentrique [32, 53]-----	117
5.3. Asthme aspergillaire -----	118
5.4. Alvéolite allergique extrinsèque -----	118
VI.CONCLUSION : -----	124

I. INTRODUCTION :[1]

Aspergillus est un champignon filamenteux (ou moisissure) qui se développe par un système de filaments ou hyphes, puis forme des spores qui seront disséminées par l'air ou par l'eau. *Aspergillus* est ubiquitaire dans l'environnement, l'inhalation de spores est constante et quotidienne pour un individu.

Aspergillus peut être mis en suspension en grandes quantités lors de travaux ou de certaines activités (manipulation de compost, de foin moisi). Ainsi, si *Aspergillus* est à l'origine, chez l'humain, d'un large éventail de maladies (allergies, infections superficielles liées à un traumatisme et infections profondes), l'atteinte pulmonaire est le premier site de cette affection, avec *A. fumigatus* en cause dans 80 à 90 % des cas, suivi de *A. flavus* et *A. niger*.

L'expression clinique dépend de **l'exposition aspergillaire** (quantité et virulence des particules inhalées), de **facteurs locaux** (intégrité des défenses anti-infectieuses de l'arbre trachéobronchique) et de **la réponse immunitaire de l'hôte** qui joue un rôle essentiel dans la pathogénie.

Les atteintes aspergillaires bronchopulmonaires peuvent être divisées en plusieurs catégories :

- Atteinte « saprophyte » caractérisée par l'absence d'invasion tissulaire (colonisation bronchique, aspergillome).
- Réaction d'hypersensibilité (aspergillose bronchopulmonaire allergique).

- Atteinte invasive qu'elle soit bronchique (trachéobronchite nécrosante), angio invasive (aspergillose pulmonaire invasive).
- Atteinte ou « semi-invasive » (cette dernière forme correspond à la forme chronique nécrosante et nous préférons ce terme pour éviter les confusions).

La morbidité et mortalité importantes sont liées au nombre grandissant de patients qui cumulent des facteurs de risque tels immunodépression, corticothérapie au long cours, ou pathologie pulmonaire chronique avec au premier plan la bronchopneumopathie obstructive chronique (BPCO).

Le diagnostic de l'aspergillose pulmonaire est souvent difficile à obtenir. Les tests biologiques et la microbiologie sont d'un apport limité. L'examen histologique est rarement possible à cause de la fragilité des patients. L'imagerie représentée essentiellement par la Tomodensitométrie est devenue la pierre angulaire pour le diagnostic de l'aspergillose permettant une prise en charge précoce et adaptée. Dans certains cas elle présente certaines limites en cas d'association avec d'autres pathologies (Kystes hydatiques, Abscess, tumeur broncho-pulmonaire) et seule la preuve histologique permet de redresser le diagnostic.

II. Etat des lieux des connaissances

1. Étude microbiologique :

La première tentative de définition du genre *aspergillus* fut l'oeuvre de Micheli.

Ce prêtre italien donne le nom d'*Aspergillus* en 1729 aux moisissures qu'il observe. Il trouve une ressemblance prononcée entre la tête de la conidie et le goupillon (*Aspergillum* en latin) dont on se servait à l'église pour « asperger » l'eau bénite [2].

A. Définition

Chez les champignons, on distingue deux formes :

- Les levures : unicellulaires, rondes ou ovales à paroi mince ou épaisse se multipliant par bourgeonnement.
- Les filaments ou hyphes : tubes flexueux ou sinueux limités par une paroi. La reproduction est sexuée ou asexuée.

Aspergillus est un champignon filamenteux (terme synonyme de moisissure) cosmopolite et ubiquitaire. Il est le plus souvent saprophyte, parfois responsable d'infections opportunistes (il n'est habituellement pathogène que chez l'hôte immunodéprimé).

D'autres champignons ont également cette propriété pathogène : des levures (*Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*...) et des filamenteux (*Aspergillus*, *Mucor*).

B. Classification

Aspergillus est un champignon de la classe des Ascomycètes, de l'ordre des Plectomycètes et de la famille des Aspergillacées.

La famille des Aspergillacées est divisée en deux genres :

- Aspergillus
- Penicillium

Les maladies aspergillaires sont provoquées à 80 – 90 % par Aspergillus fumigatus, en raison de sa thermotolérance. Ensuite par ordre décroissant, on trouve Aspergillus flavus, Aspergillus niger, Aspergillus nidulans et Aspergillus terreus sont plus rares.

Le diagnostic d'espèce est réalisé grâce aux particularités morphologiques des organes de fructification. L'identification repose donc sur l'aspect microscopique après culture.

Les hyphes d'Aspergillus retrouvé dans les prélèvements biologiques ont des caractéristiques typiques. En culture, les différentes espèces d'Aspergillus sont identifiables grâce à l'aspect des conidiophores et conidies **absents dans les formes tissulaires invasives, présents uniquement dans les aspergillomes ou l'aspergillose pulmonaire allergique.**

C. Habitat

L'*Aspergillus* a un rôle essentiel dans le recyclage du carbone et de l'azote [9].

Il est présent sur les débris organiques en décomposition dans le sol. Le mode de reproduction est asexué : la multiplication est strictement végétative. Lors de sa croissance, il produit des millions de spores transportées par le vent. On le retrouve dans les liquides (en particulier les climatiseurs, les humidificateurs d'air, ...). Il est présent dans les établissements hospitaliers. C'est un champignon thermophile se développant dans une plage de température comprise entre 12 °C et 58 °C avec une croissance optimale à 40 °C. Il peut survivre jusqu'à une température de 70 °C.

Aspergillus fumigatus est fréquemment rencontré dans les climats tempérés, contrairement à *Aspergillus flavus* et *Aspergillus niger* retrouvés plus fréquemment dans les régions tropicales.

D. Structure

Ces champignons sont caractérisés par :

- Un mycélium formé de filaments (hyphe) de taille régulière, de 2 à 3 µm de diamètre, septés, avec des ramifications souvent dichotomiques à angle aigu.
- Des filaments dits conidiophores (stipe) lisses ou hérissés, droits ou sinueux, ils peuvent parfois être septés se terminant par une vésicule de forme globuleuse sphérique plus ou moins allongée et de taille variable.

Autour de celle-ci sont disposées une ou plusieurs rangées de phialides à l'intérieur desquelles naissent des spores ou phialospores. Les phialides sont parfois portées par des métules et recouvrent toute la vésicule ou seulement la partie supérieure.

La tête aspergillaire est l'ensemble formé par l'extrémité du conidiophore, les phialides et les conidies. C'est la tête aspergillaire qui caractérise le genre *Aspergillus*.

L'étude à l'examen direct ne permet pas de différencier les différentes espèces aspergillaires ni de les séparer d'autres champignons filamenteux septés (*Scedosporium* spp., *Fusarium* spp., *Penicillium* spp.)

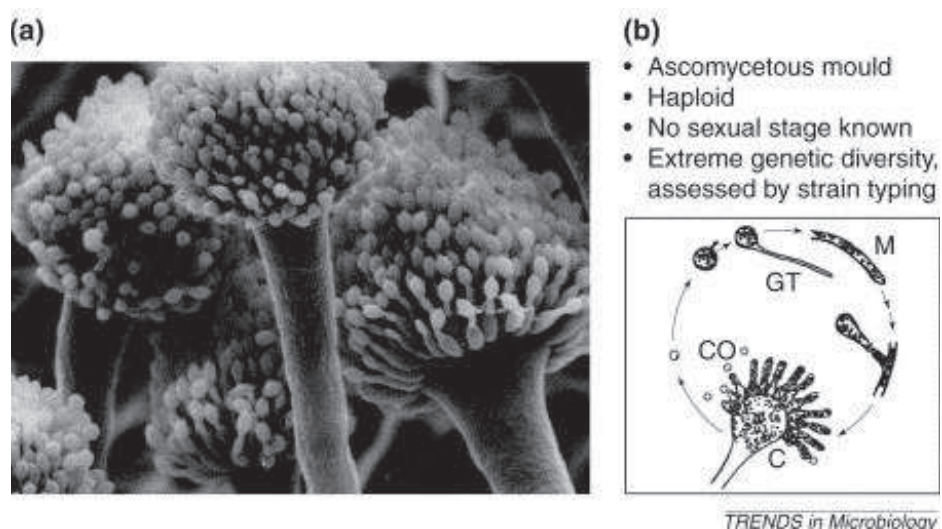


Fig. 1.[4] (a) *Aspergillus fumigatus*. *A. fumigatus* grows in organic debris. Conidia are released into the air, inhaled by humans and cause severe invasive aspergillosis (IA) in immunocompromised patients. (b) The microscopic characteristics of *A. fumigatus*. C, conidiophore with conidia produced in basipetal succession; CO, conidia; GT, germinating conidia; M, vegetative mycelium



Aspect microscopique : tête aspergillaire

- Les filaments conidiophores sont longs et rugueux en partie supérieure.
- Ils se terminent en une vésicule de forme sphérique
- 1 rangée de phialides disposées sur toute la surface de la vésicule
- 1 rangée de métules portant les phialides
- Les phialospores sont rondes et disposées en chaîne à l'extrémité des phialides

E. Culture :

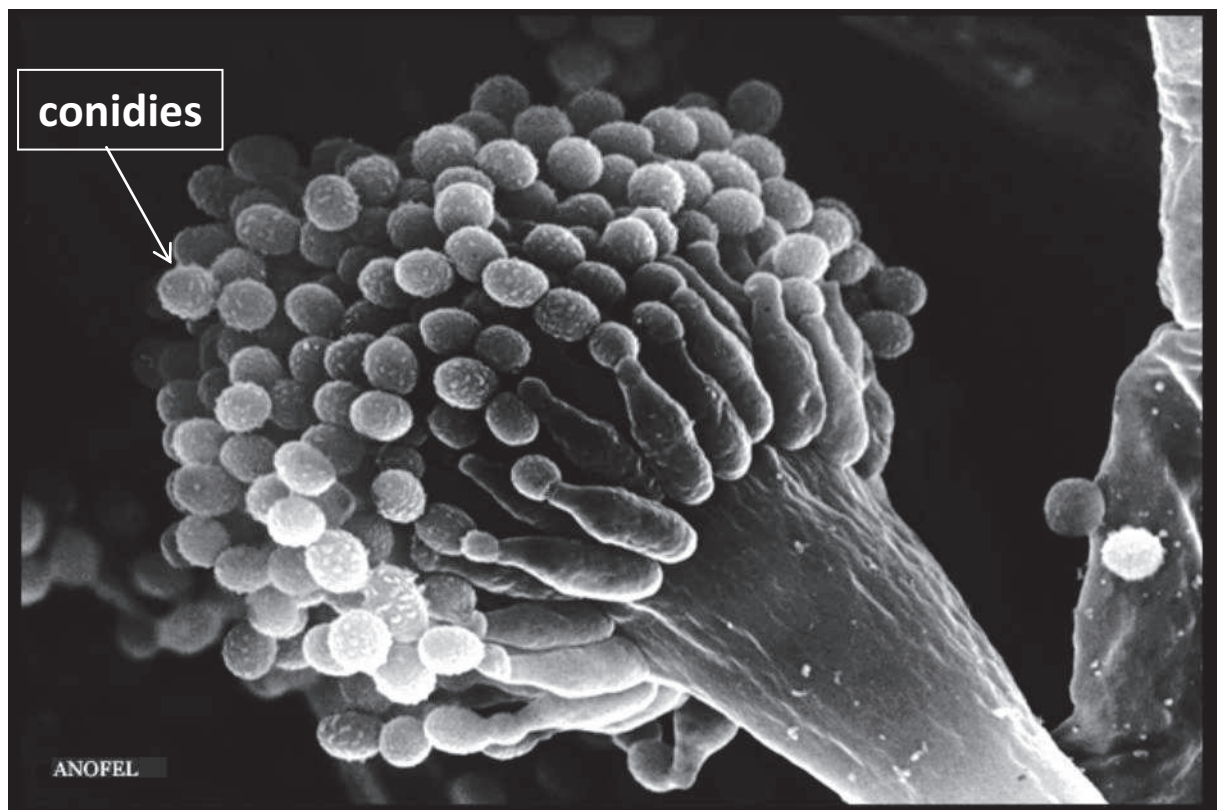
L'étape essentielle pour la confirmation du diagnostic repose sur la mise en culture des prélèvements effectués. [3,9]

La culture est réalisée à 25 °C sur milieu de Sabouraud ou sur milieu de Czapek.

La croissance est rapide : elle est détectable après 48 à 72 heures. Il existe un mycélium végétatif et un mycélium reproducteur. À partir d'une cellule appelée cellule du pied, se dresse le conidiophore avec un angle de 90°. À l'extrémité de ces conidiophores se trouvent les cellules productrices de conidies: les phialides. Les conidies naissent des phialides, ce sont des spores externes unicellulaires de deux à cinq μm de diamètre. La première spore est

poussée par la deuxième et ainsi de suite. On obtient ainsi des chaînettes qui se détachent très facilement.

Le diagnostic d'espèce se fait à partir de l'ensemble des critères macroscopiques et microscopiques. Quelquefois il peut être nécessaire de recourir à la biologie moléculaire.



Aspergillus fumigatus, microscopie électronique

2. Pathogénie et invasivité

Le statut immunitaire de l'hôte est prédominant pour l'extension du mycète [3].

La cellule fongique présente des aspects polymorphes chez l'homme en fonction de son stade de développement : forme sporulée, germinative ou filamenteuse. Cette variabilité morphologique est assortie d'une grande variabilité biologique, génétique et antigénique.

Pour expliquer le pouvoir pathogène du genre *Aspergillus*, il convient de prendre en compte les facteurs liés à l'organisme et ceux liés à l'hôte [9, 10].

A. Facteurs liés à l'organisme

Il faut entre cinq et douze heures à *A. fumigatus* pour germer à 37 °C en fonction du milieu utilisé. La paroi de protéines hydrophobes des conidies est remplacée par une autre paroi cellulaire (forme « germinative »).

In vitro, lorsque le filament mycélien (hyphe) apparaît, commence une phase de croissance exponentielle jusqu'à la 24e heure puis l'extension hyphéale croît en plateaux.

Le branchement des hyphes apparaît précocement et in vitro, l'organisme prend l'apparence de multiples petites boules (« fungus ball »). La plupart des espèces d'*aspergillus* sont incapables de se développer à 37C°, ce qui distingue les espèces pathogènes des autres.

Il existe également des différences importantes dans le taux de croissance entre les différentes espèces d'*aspergillus* ; *Aspergillus fumigatus* croît le plus rapidement.

Les concentrations physiologiques et pharmacologiques d'hydrocortisone accélèrent le taux de croissance d'*Aspergillus fumigatus* et *Aspergillus flavus* de 30 à 40 %. In vitro, en présence d'hydrocortisone, *Aspergillus fumigatus* a un temps de doublement de 48 minutes et une extension hyphéale d'un à deux cm par heure. Le taux de croissance semble être un élément déterminant du taux de progression de la maladie et possiblement de la pathogénie.

D'autres caractéristiques contribuent au pouvoir pathogène de l'*aspergillus* :

- Les spores sont capables de survivre à des conditions atmosphériques inhabituelles ce qui semble lié à leur revêtement de protéines hydrophobes (qui est également en jeu dans la protection contre les défenses de l'hôte).
- La thermotolérance des souches pathogènes est à l'origine du développement mycélien.
- Les conidies hydrophobes sont facilement dispersées dans l'air.

Leur concentration dans l'air varie de 10^{-1} à 10^6 conidies/m³ en fonction des conditions [10]. Avec une moyenne d'un à vingt CFU / m³[11].

La taille des spores, deux à cinq µm, leur permet de pénétrer profondément dans le poumon, jusqu'au niveau broncho-alvéolaire.

L'adhérence des *Aspergillus* aux tissus de l'hôte notamment aux cellules épithéliales des muqueuses, constitue une étape clé dans le processus infectieux. Ces phénomènes d'adhérence sont liés à l'interaction spécifique entre

les molécules présentes à la surface de l'agent infectieux (adhésines ou récepteurs), et des protéines présentes dans l'organisme hôte (appelé ligands). Pour *Aspergillus fumigatus* il existe des interactions entre les conidies et des protéines telles que : le fibrinogène, la laminine et des composants du système du complément. Ces interactions seraient à l'origine de l'adhésion des conidies à l'organisme hôte, en effet des lésions cellulaires épithéliales accompagnent souvent les facteurs favorisant la survenue des aspergilloses.

- Les chimiothérapies aplasiantes altèrent les cellules cancéreuses, mais aussi les cellules saines à renouvellement rapide comme les cellules épithéliales.
- Les infections bactériennes, virales ou parasitaires altèrent le tissu pulmonaire il en résulte l'exposition des membranes basales avec notamment l'exposition de la laminine.
- La réaction inflammatoire locale provoque la présence sur place de protéines dont celles du système du complément et le fibrinogène.

1. Interactions avec les protéines de l'hôte

a) Interaction avec le système du complément

L'immunité non spécifique a une très grande importance dans la lutte contre l'infection aspergillaire. La reconnaissance des conidies par les macrophages serait sous la dépendance de récepteurs pour le C3b forme active du C3 et le C3bi forme inactive.

Il est également possible que le C3 intervienne dans la reconnaissance des spores aspergillaires par les polynucléaires neutrophiles (PNN) [9].

Le mécanisme d'activation du complément est discuté : soit la voie classique en présence d'anticorps spécifiques, soit la voie alterne que les éléments fongiques sont capables d'activer directement. Ce dernier mécanisme semble essentiel pour les conidies récemment inhalées. *Aspergillus fumigatus* interagit avec la protéine C réactive [13]. Le rôle direct de cette fixation dans l'opsonisation et la phagocytose par les PNN est possible.

La fixation du C3 serait corrélée à la pathogénicité d'*Aspergillus* [12], en effet le nombre de molécules fixées, par unité de surface est beaucoup plus élevé pour *Aspergillus fumigatus* et *Aspergillus flavus* que pour d'autres espèces moins pathogènes.

b) Interaction avec le fibrinogène

Le fibrinogène synthétisé par les hépatocytes est la glycoprotéine majeure du plasma et joue un rôle essentiel dans l'hémostase ainsi que dans la réaction inflammatoire. Pour de nombreux micro-organismes, la reconnaissance du fibrinogène est une composante essentielle du mécanisme d'adhérence aux tissus de l'hôte.

Seuls certains *Aspergillus* pathogènes fixent de manière significative le fibrinogène. Pour le genre *fumigatus* la fixation s'effectue principalement sur les conidies. Cette interaction n'implique pas la fibronectine et la liaison est saturable et spécifique. La fixation du fibrinogène à la surface des conidies

pourrait constituer pour le champignon un mécanisme de déguisement antigénique en inhibant la fixation du complément évitant ainsi l'opsonisation et la phagocytose.

c) Interaction avec la laminine

La laminine est un constituant structural majeur des membranes basales. Cette glycoprotéine est ubiquitaire dans le monde animal. Elle possède de multiples activités : un rôle dans la fixation, la migration et la différenciation des cellules, une implication dans l'embryogenèse, la morphogenèse et les répartitions tissulaires, un rôle dans la croissance de nombreux types cellulaires.

Cette protéine interagit avec *Aspergillus fumigatus*, essentiellement avec les formes sporulées.

2. Mécanismes de pathogénicité

De nombreux facteurs sont supposés jouer un rôle dans la virulence d'*Aspergillus* dont les adhésines, les gliotoxines inhibant la phagocytose des macrophages, des métabolites intervenants sur l'action mucociliaire, des hémolysines présentant des effets cytotoxiques importants, des enzymes intervenant sur le tissu élastique et sur le collagène. L'*aspergillus* produit également une superoxyde dismutase et des catalases qui le protègent des radicaux libres oxygénés produits par les neutrophiles. Cependant, aucun de ces facteurs n'a fait la preuve de son rôle prépondérant. De plus, certaines souches non pathogènes d'*Aspergillus* possèdent ces différents facteurs sans pour autant provoquer d'aspergillose invasive.

La taille des conidies, variable selon l'espèce, serait aussi un facteur clé de la virulence d'*Aspergillus* (ce qui expliquerait la moindre virulence d'*Aspergillus niger*).

La virulence semble être liée à la résistance du champignon contre les défenses de l'organisme hôte plutôt qu'à l'expression de protéines spécifiques provoquant des lésions des tissus, comme le suggère les données sur la mélanine : *Aspergillus fumigatus* serait pathogène en résistant aux mécanismes de défense et en survivant plus durablement *in vivo* que les autres espèces saprophytes inhalées.

Il semble également exister une variation de la virulence de l'*Aspergillus fumigatus* en fonction du génotype [14].

L'aspergillose évolue sur un mode angio-invasif dû au tropisme vasculaire de l'*Aspergillus*. Le départ du processus est bronchique avec constitution d'une bronchite aiguë ulcéro-nécrotique et hémorragique. L'extension péribronchique de l'infection aspergillaire peut atteindre par contiguïté la gaine et la paroi des artères pulmonaires homologues, entraînant des infarctus hémorragiques. L'*Aspergillus* pénétrant l'artère à la sortie de la bronche déclenche un processus d'ischémie-nécrose et gangrène locale. La zone périphérique à la condensation ischémisée est le siège d'un apport hématique anormal. La zone nécrotique évacuée dans la bronche conduit à l'excavation de la lésion. Ce tropisme vasculaire explique la possibilité de métastases septiques à distance (notamment cérébrales) par voie hématogène et les phénomènes d'hémoptysie de l'aspergillose pulmonaire invasive.

B. Facteurs liés à l'hôte : mécanisme de défense contre l'aspergillus.

Les mécanismes de défense contre l'aspergillus sont liés à l'hôte et représentés d'une part par l'immunité non spécifique qui joue un rôle prépondérant et d'autre part par l'immunité spécifique.

1. Défenses non spécifiques

L'immunité naturelle (non spécifique) joue un rôle majeur dans la défense contre l'aspergillus par la reconnaissance et l'élimination de l'organisme chez les hôtes immunocompétents. La première ligne de défense contre l'aspergillus, située au niveau des poumons et probablement du nez est représentée par les macrophages et les monocytes. Les courbes d'élimination suivent une cinétique de premier ordre, soulignant l'importance des mécanismes de défense innés. Lors des expérimentations chez des animaux immunocompétents de fortes doses de conidies inhalées sont éliminées en quelques heures.

L'immunité non spécifique compte trois principales lignes de défense :

a) Barrière anatomique

L'épithélium des muqueuses constitue une barrière naturelle efficace contre l'infection fongique. La majorité des spores (conidies) de l'aspergillus (comme la plupart des particules aéroportées) est éliminée du poumon par l'activité ciliaire de l'épithélium muqueux. Néanmoins, l'élimination de l'aspergillus à ce niveau peut être moins efficace que les autres micro-organismes saprophytes aéroportés, car certaines molécules toxiques produites par l'Aspergillus inhibent l'activité ciliaire tandis que d'autres peuvent

endommager le tissu épithélial. Les thérapies immunosuppressives (chimiothérapie et irradiation) et la maladie greffon contre hôte (GVH) en altérant les cellules épithéliales faciliteraient le viol de cette barrière anatomique. Par ailleurs, il a été prouvé que les cellules épithéliales et endothéliales avaient la capacité d'internaliser les conidies établissant ainsi des points de départ possible de l'infection [15].

Le surfactant joue lui aussi un rôle établissant un rempart physique entre les spores inhalées et le tissu pulmonaire. De plus, il possède un rôle actif permettant l'agglutination, la phagocytose et la destruction des conidies par les macrophages et les PNN.

b) Composants humoraux

Le taux de fibrinogène dans le sérum s'élève durant l'évolution de l'aspergillose invasive et le fibrinogène peut se lier à *Aspergillus* [7].

Le complément est activé par l'intermédiaire de la voie alterne par le contact de la surface des conidies ; lors des processus de germination du germe les propriétés de la membrane changent et avec elles les possibilités de liaisons avec le fragment C3. L'activation directe de la voie alternative et la fixation du C3 à la surface du champignon est démontrée.

La protéine C réactive agit sur l'activation du complément.

Les spores et les hyphes semblent initier différemment les mécanismes de cascades d'activation du complément.

c) Cellules phagocytaires

Les études in vitro et in vivo démontrent le rôle central de ces cellules contre l'*Aspergillus*.

Il existe deux types de cellules phagocytaires ; les macrophages alvéolaires résidant en nombres dans les alvéoles pulmonaires et les polynucléaires neutrophiles attirés sur les sites inflammatoires.

(1) Les macrophages alvéolaires

Cellules majoritaires résidant dans les alvéoles pulmonaires, ils constituent la première ligne de défense. Ils reconnaissent et adhèrent à la paroi des spores non germées de l'*Aspergillus* sans facteurs opsoniques ; il n'existe pas de récepteurs spécifiques contre *Aspergillus* connus ce jour. Il semble que l'interféron- γ (IFN- γ) joue un rôle prépondérant dans la stimulation des macrophages. La réponse phagocytaire conduit à la destruction des spores après un délai de plusieurs heures, avec un taux de destruction relativement lent de 90% en 24 heures. L'activité fongicide des macrophages semble plus corrélée à la production de dérivés non oxydatifs qu'à celles des radicaux libres oxygénés.

In vitro, la destruction totale des conidies phagocytées par les macrophages n'est jamais obtenue. De plus, les conidies peuvent germer à l'intérieur même des monocytes.

En conséquence, le rôle de la deuxième ligne de défense constituée par les polynucléaires neutrophiles est essentiel et permet l'élimination des conidies

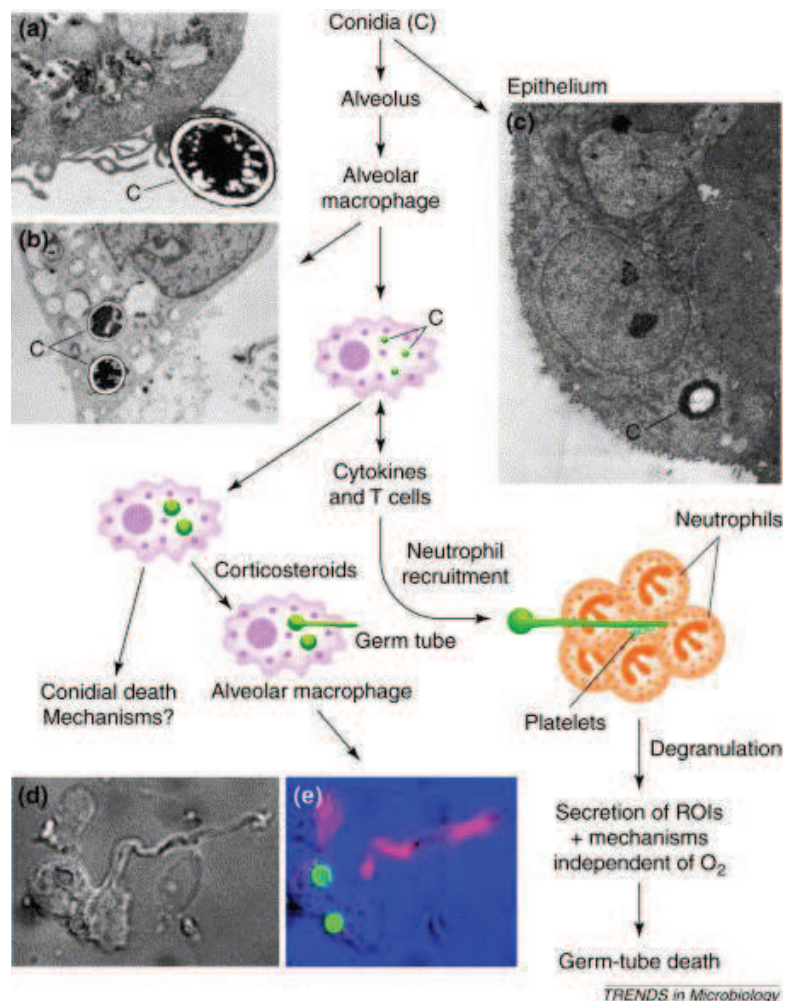
ayant résisté à l'action des macrophages ainsi que celles entrées dans une phase de germination.

(2) Polynucléaires neutrophiles (PNN)

Attirés par chimiotactisme sur le site de l'infection, les PNN sont la ligne de défense primaire de la destruction des filaments et des spores germinatives. Leurs cibles principales sont les hyphes d'*Aspergillus* même s'ils sont aussi capables d'intervenir sur les conidies non détruites par les macrophages. La fixation du TNF (tumor necrosis factor) sur les polynucléaires entraîne une augmentation de l'expression des récepteurs pour le complément de type III (CR3) et également le relargage des dérivés oxygénés et de la myéloperoxydase.

L'adhésion des PNN à la surface des hyphes (ceux-ci sont trop grands pour être phagocytés par les macrophages) ne nécessite cependant pas obligatoirement l'interaction avec le complément ou les anticorps. Le contact entre les hyphes et les neutrophiles provoque leur dégranulation et la sécrétion de radicaux libres oxygénés réactifs conduisant à l'activité fongicide. Il peut avoir également une activité fongistatique en bloquant la filamentation des cellules mycéliennes.

Contrairement aux macrophages, la destruction des filaments est rapide (environ 50 % après deux heures d'incubation) et les systèmes oxydatifs sont prédominants bien que les molécules intervenantes ne soient pas encore connues.



(3) Plaquettes

Elles jouent aussi un rôle dans la protection contre *Aspergillus* en adhérant à la paroi fongique, elles sont ainsi activées. Elles provoquent des dommages directs et déclenchent la libération de médiateurs, augmentant l'activité fongique des PNN. L'invasion extensive des filaments aspergillaires dans les vaisseaux sanguins induit la thrombose et l'infarctus hémorragique.

La thrombocytopénie, associée à la neutropénie prolongée durant les chimiothérapies, pourrait augmenter le risque d'infection aspergillaire.

2. Défense spécifique/Immunité acquise

a) Immunité cellulaire, lymphocytes T et cytokines

Deux types de réponses lymphocytaires ont été largement étudiés dans les infections fongiques chez l'homme.

- Type 1 : réponse cellulaire avec libération d'IL-2, d'interféron γ et IL12.
- Type 2 : réponse humorale avec production d'anticorps et d'IL4, IL5 et IL10.

Le rôle des différents types de lymphocytes T et de leurs cytokines associées est complexe et controversé.

L'immunité à médiation cellulaire est importante dans la défense contre le champignon et met principalement en jeu les lymphocytes T CD4+. Ils reconnaissent spécifiquement les antigènes du champignon phagocyté présentés par les macrophages. Les lymphocytes activés deviennent des lymphocytes auxiliaires de type 1 (Th1) qui produisent l'IL-2 et l'IFN- γ . L'IFN- γ active les macrophages qui phagocytent plus efficacement les cellules fongiques. Ceci semble porter sur la production des radicaux NO directement efficaces sur les éléments fongiques, les cytokines IL-4 et IL-10 produites par les lymphocytes Th2 ayant un effet inverse. L'IL-12 sécrétée par les macrophages stimule la différenciation des lymphocytes T en lymphocytes Th1.

Le rôle des lymphocytes T CD4+ est particulièrement bien démontré. L'aspergillose invasive a une incidence augmentée chez les patients infectés par le VIH et présentant des dysfonctions des lymphocytes T CD4+.

L'aspergillose dans sa phase invasive, est associée à une réponse immunitaire de type 2, avec augmentation d'IL4, d'IL10 et à un moindre niveau production d'INF- γ . L'interleukine 10 semble jouer un rôle différent durant l'infection aspergillaire : un effet stimulant dans les premiers temps de l'infection quand les conidies prédominent, et un effet frénateur par la suite, lorsque les hyphes sont présents.

b) Immunité humorale/induite

Elle est associée aux lymphocytes T CD4+ produisant des INF- γ et de l'IL12.

Il est possible d'immuniser un animal avec une dose sublétales de conidies, augmentant ainsi sa résistance lors d'une nouvelle contamination. Cependant, les anticorps ne joueraient pas de rôle dans cette protection, en effet, en récupérant les anticorps spécifiques après une inoculation sublétales et en les transférant à un animal sain, la résistance du deuxième animal n'est pas augmentée vis-à-vis d'*Aspergillus*.

En résumé, les macrophages et les monocytes sont capables d'ingérer et de détruire les spores tandis que les éléments filamenteux, trop larges pour être phagocytés, sont tués principalement par les polynucléaires neutrophiles au niveau extracellulaire.

L'immunité acquise a un rôle de défense important, en particulier par la médiation cellulaire des lymphocytes T.

NOTRE SERIE

II. Matériels et méthodes

Il s'agit d'une étude rétrospective colligée au service de radiologie étalée sur une période de 4 ans (Janvier 2009, jusqu'à Mars 2013), dont le recrutement s'est fait aux services de pneumologie et de chirurgie thoracique.

Ces observations ont été sélectionnées à partir de la base de données du service de radiologie CHU Hassan II.

Ont été exclus de cette étude, tous les patients ayant bénéficié de moyens d'imagerie à titre externe, hors de notre service.

On a recensé 36 patients dont 26 hommes et 10 femmes.

L'âge moyen de nos patients est de 41 ans [18 ans - 63 ans].

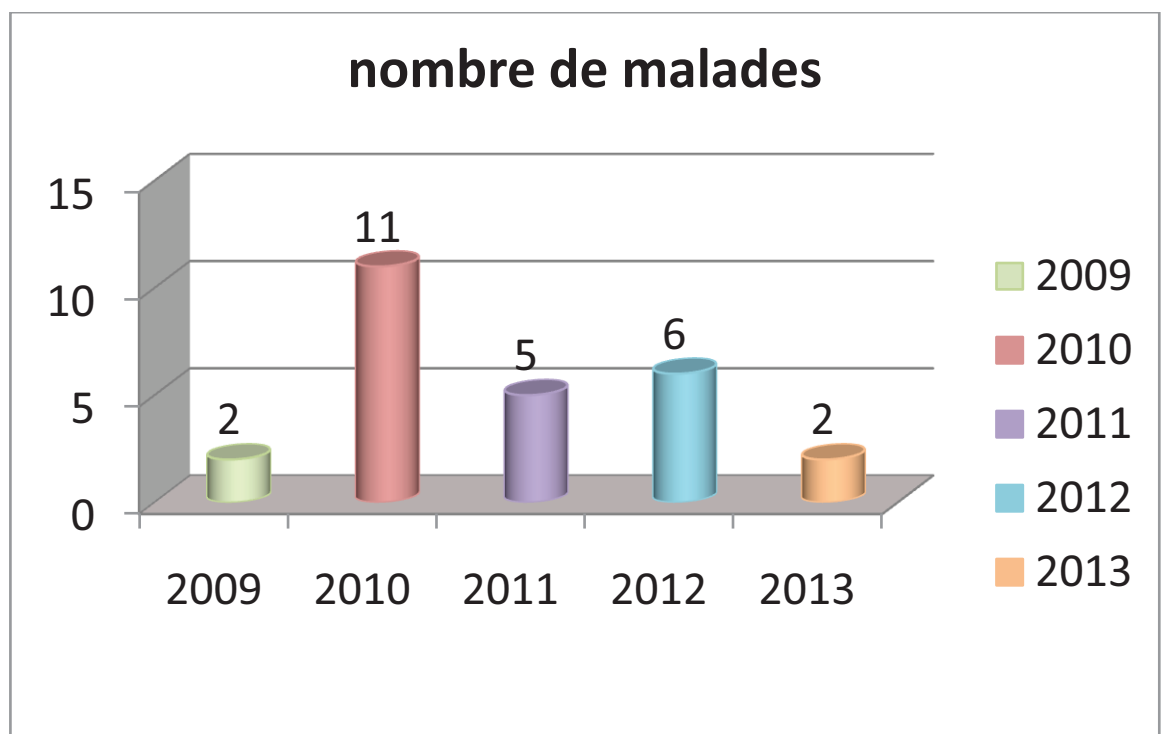


Fig. 1 : Histogramme à cylindres représentant le nombre de patients par an

Tous les patients ont bénéficié d'une radiographie thoracique, un scanner thoracique a été réalisé par la suite. Devant une image cavitaire en grelot, une acquisition en procubitus a été réalisée. La confirmation diagnostique a été établie pour tous les patients se basant sur l'aspect radiologiques, l'association de signes radiologiques évocateurs et sérologie aspergillaire, ou sur les données Post opératoires et l'histologie.

III. Résultats :

En raison du faible nombre de patients inclus, l'étude statistique a été uniquement descriptive.

1– Antécédents et facteurs de risques :

La tuberculose constituait le facteur de risque et l'antécédent le plus prédominant dans notre étude, en effet 30 patients rapportaient dans leurs antécédents une tuberculose pulmonaire.

En deuxième position, le tabagisme chronique constituait un facteur de risque non négligeable.

4 patients présentaient une broncho pneumopathie chronique obstructive, 4 autres patients étaient diabétiques.

Un patient avait une exposition professionnelle, un autre patient était hémodialysé, et un autre était suivi pour dilatation de bronches.

13 patients associaient plus facteurs de risque en même temps

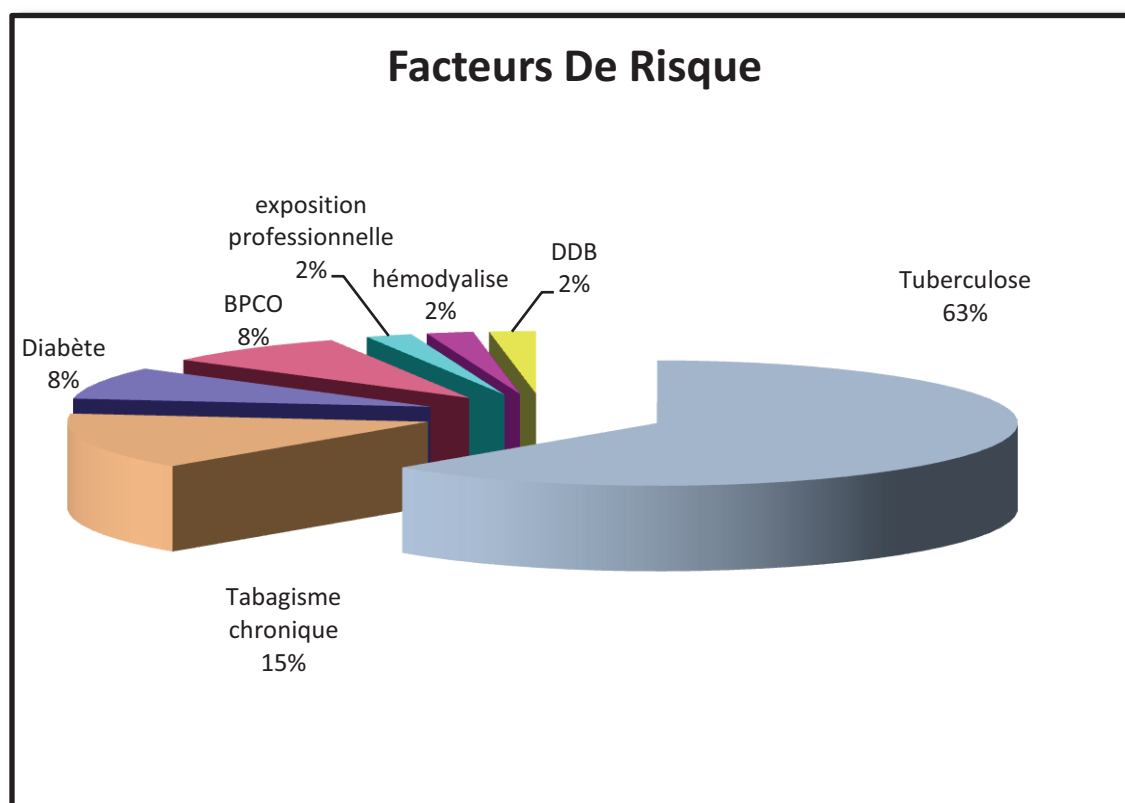


Fig. 3 : Graphique à secteurs éclatés illustrant la fréquence des facteurs de risque et antécédents des patients de notre série.

2– Données cliniques :

34 de nos patients présentaient une hémoptysie, de faible abondance pour 32 patients et de grande abondance nécessitant une transfusion et transfert en soin intensifs pour deux patients.

La toux constituait le second motif de consultation chez nos patients, il s'agissait de toux chronique pour 22 patients, associée à des expectorations muco purulentes pour 16 d'entre eux.

11 patients avaient une dyspnée et deux une détresse respiratoire.

5 patients avaient une douleur thoracique.

Chez 8 patients, la symptomatologie se présentait dans un contexte fébrile.

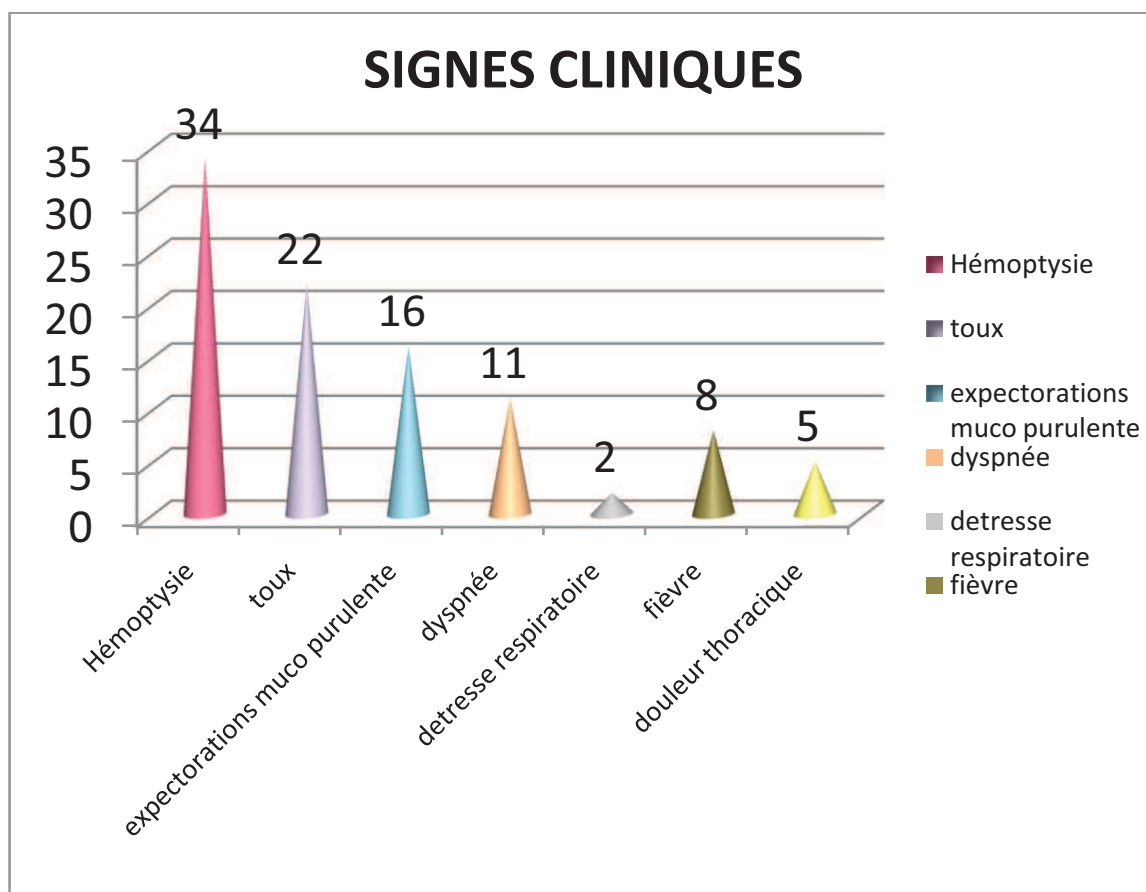


FIG 4 : Histogramme qui illustre les différents signes cliniques présentés par nos malades

3- Les données de la biologie :

Rappelons que La sérologie est très positive en cas d'aspergillome ou d'aspergillose bronchopulmonaire allergique. D'une façon générale, elle est

positive devant toute infection chronique et toute colonisation intense ou prolongée peut créer une immunisation (BPCO, dilatation des bronches). Concernant l'aspergillose invasive sur terrain immunodéprimé, elle est en revanche souvent négative du fait de l'incapacité des sujets à synthétiser des anticorps. Le sérodiagnostic peut alors secondairement se positiver sous traitement.

Elle est positive à partir de 1/320.

La sérologie aspergillaire n'a pas été faite chez 14 patients, dans deux cas devant un aspect typique de truffe aspergillaire en fibroscopie bronchique.

6 patients avaient une sérologie aspergillaire négative.

Et 16 patients avaient quant à eux une sérologie aspergillaire positive avec des titres allant de 1/320 pour la majorité (10 patients), 1/640 chez 3 patients et 1/1280 chez les 6 autres.

Sérologie aspergillaire négative	6 patients
Sérologie aspergillaire positive	16 patients
Titre à 1 / 320	10 patients
Titre à 1 / 640	3 patients
Titre à 1 / 1280	6 patients

Tableau I : Résultats de la sérologie aspergillaire

4– Les données de la fibroscopie :

La fibroscopie bronchique réalisé dans le cadre d'une hémoptysie, à fin de rechercher une cause de saignement et l'expliquer. C'est aussi un moyen de réaliser un lavage broncho alvéolaire et faire des prélèvements bronchiques étagés.

Elle a permis de visualiser directement la truffe aspergillaire dans 4 cas avec biopsie bronchique positive.

Dans trois cas, elle a objectivé un saignement provenant du côté de la lésion parenchymateuse par atteinte aspergillaire.

Il y avait un aspect inflammatoire de l'arbre bronchique dans 9 cas. Une distorsion bronchique dans 5 cas. Des sécrétions purulentes ou muco purulentes dans 5 cas.

La fibroaspiration était positive chez 3 patients, négative chez 5 patients, et positive tuberculeuse chez deux patients.

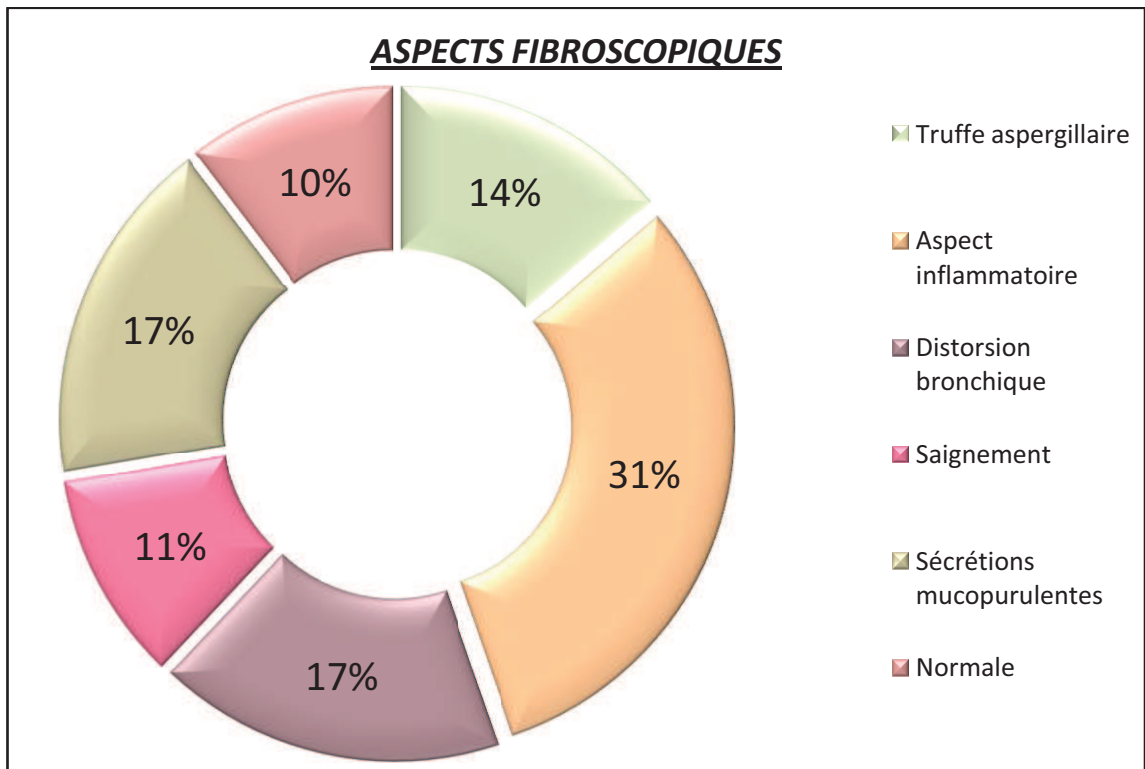


FIG 5 : Anneau qui illustre les différents aspects retrouvés en fibroscopie bronchique

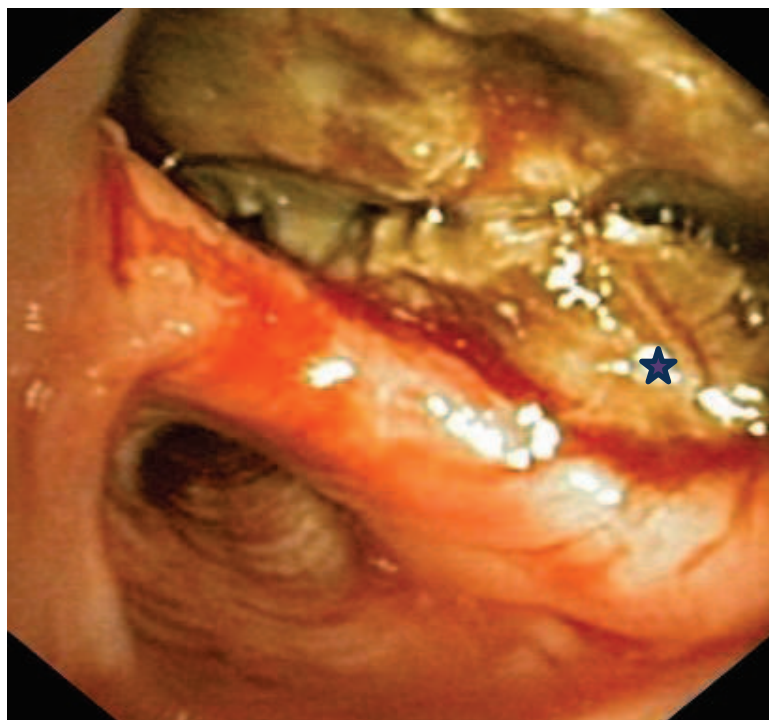


Image 1 : Vue endoscopique montrant la truffe aspergillaire de la bronche LID ★

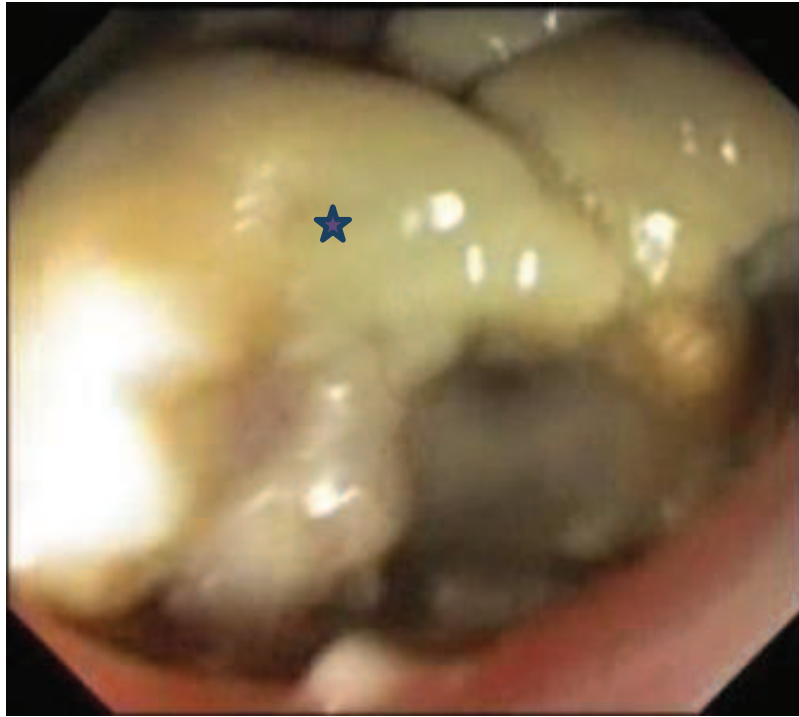


Image 2 : Aspect typique d'une truffe aspergillaire sur vue endoscopique★

5- L'imagerie :

5-1 : Radiographie thoracique :

Examen radiologique réalisé de première intention devant des signes respiratoires, elle permet d'orienter vers le siège des lésions, mais aussi d'avoir une idée sur le parenchyme sous-jacent, c'est aussi un bon moyen de surveillance.

Dans la majorité des cas, Il s'agissait d'opacité rétractile ou d'opacité hétérogène, moins souvent la radiographie pulmonaire orientait vers un poumon détruit.

Trois patients quant à eux présentaient l'image caractéristique du croissant gazeux.

Un patient présentait une opacité spiculée à centre excavé.

Chez deux patients, la radiographie thoracique objectivait la présence d'opacités nodulaires intra parenchymateuses.

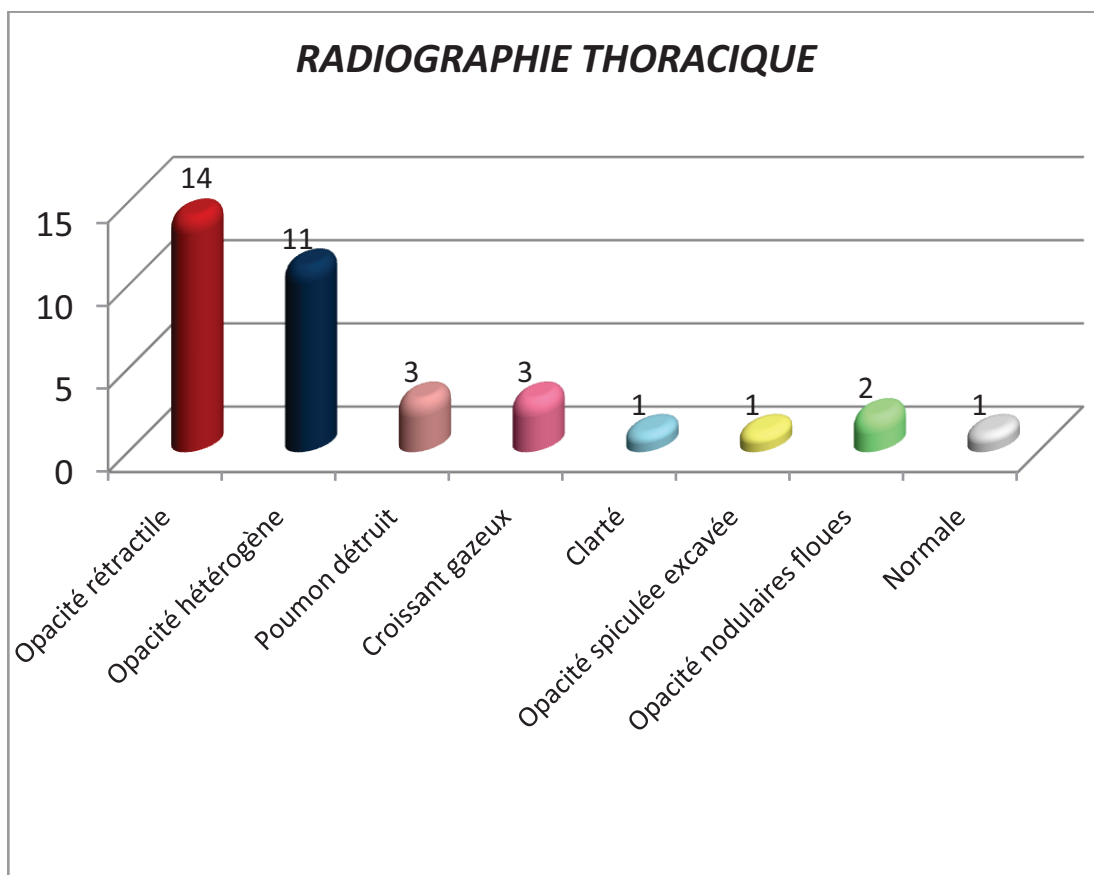
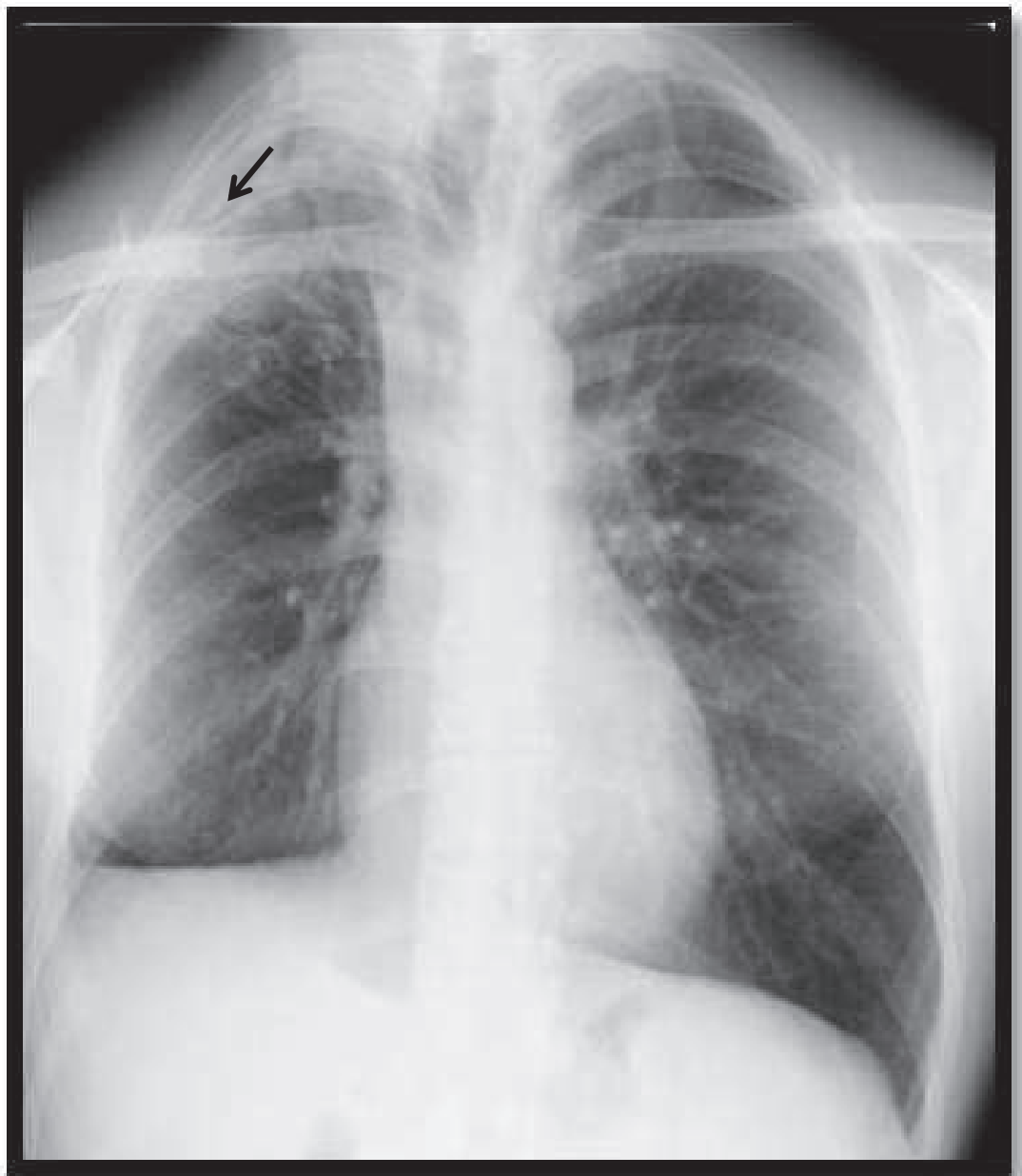


Fig 6 : Histogramme illustrant les différents aspects retrouvés en radiographie thoracique.



Radiographie thoracique de face, montrant une opacité LSD
surmontée d'un croissant gazeux

5-2 : Tomodensitométrie :

5-2-1 : Formes d'atteinte aspergillaire :

Nous avons recensé une nette prédominance des aspergillomes pulmonaire avec 28 cas, les aspergilloses dans la forme semi invasive ou aspergillose nécrosante chronique étaient diagnostiquées dans 6 cas.

4 cas d'aspergillose invasive ont été retrouvés.

Aucun cas d'aspergillose broncho pulmonaire allergique n'a été recensé.

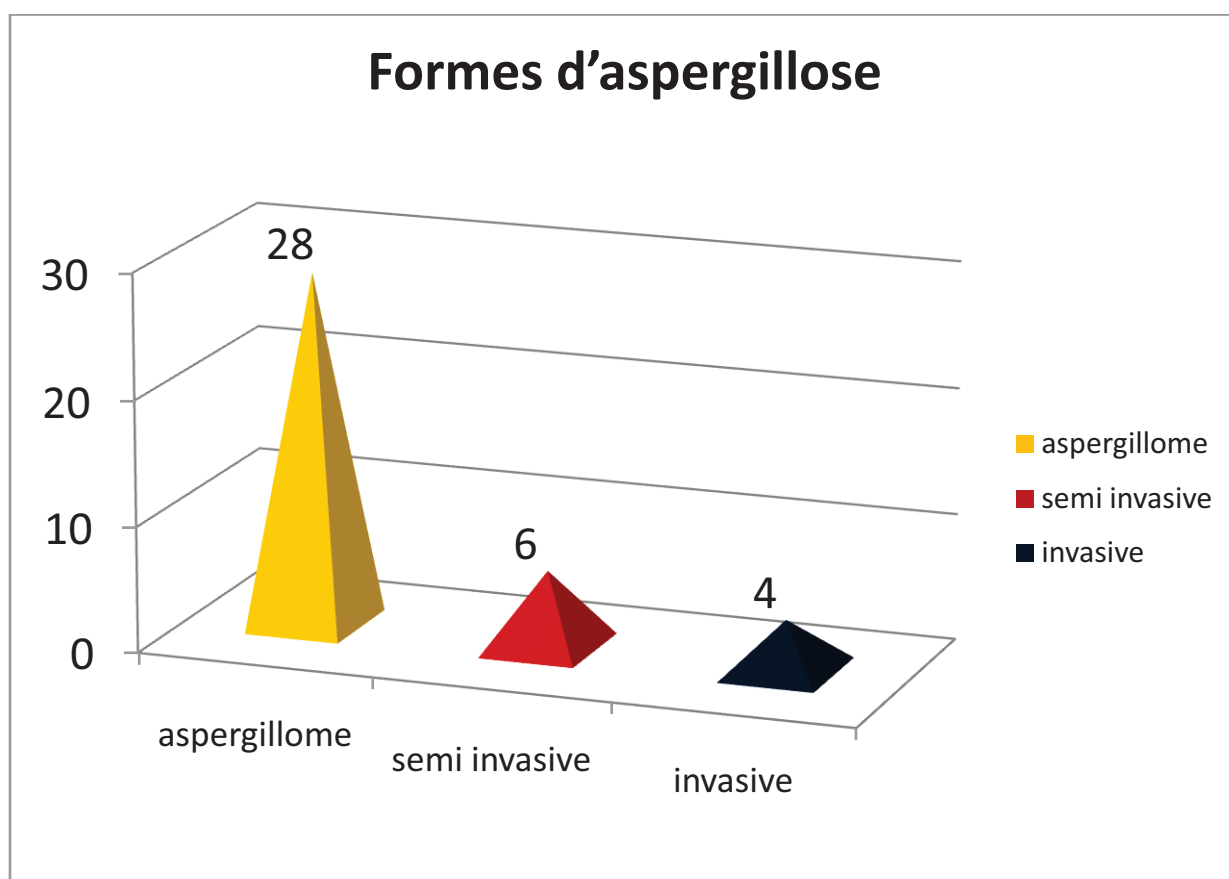


Fig7 : Histogramme illustrant les différentes formes d'atteinte aspergillaire

5-2-2 : Aspergillome pulmonaire :

Siège d'aspergillome	LS : 22 cas
	LM : 0 cas
	LI : 10 cas, prédominant au Nelson
Nombre	Unilatéral : 24 cas
	Bilatéral : 8 cas
	Multifocal : 0 cas
Types de lésions élémentaires	Masse arrondie bien limitée dense : 2 cas Croissant gazeux : 5 cas Aspect en grelot : 18 cas Cavitation à paroi épaissie : 18 cas Epaississement pleural : 10 cas

Tableau II : siège, nombre et types de lésions élémentaires retrouvés dans l'aspergillome pulmonaire.

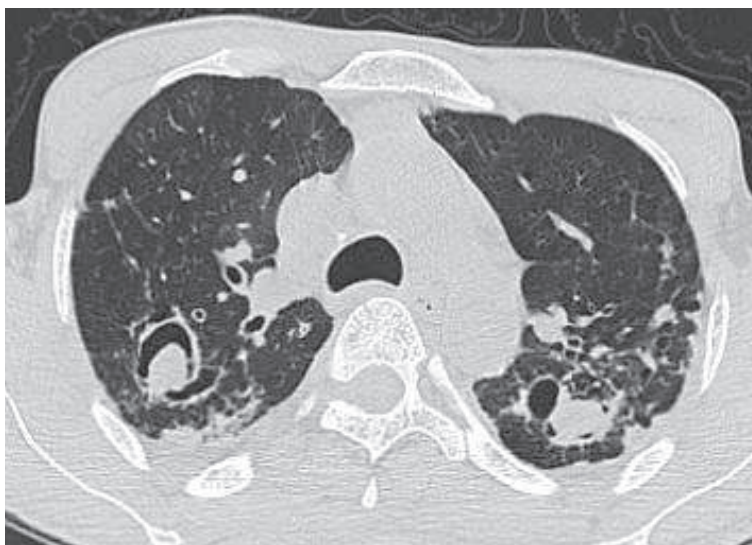
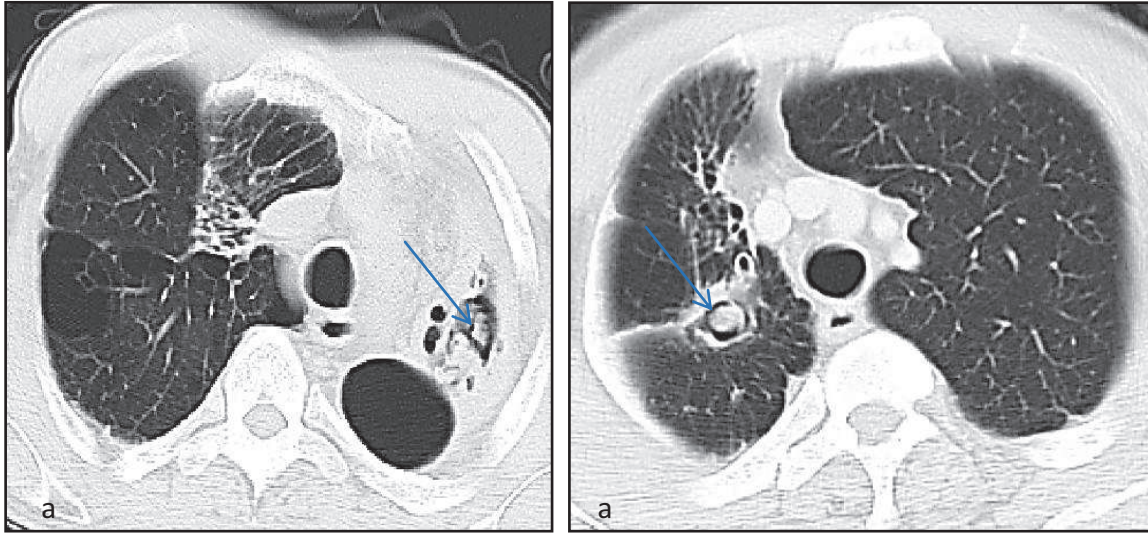


Fig 8 : Coupes axiales en fenêtre parenchymateuse montrant deux aspergillomes LS bilatéraux

Décubitus



Procubitus

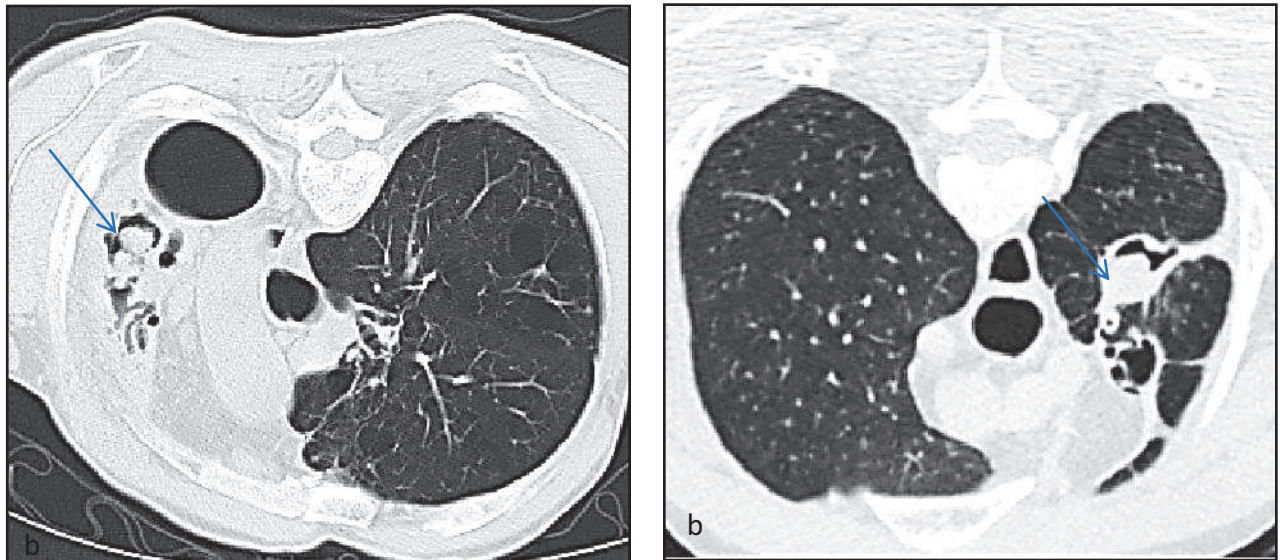


Fig 9 : Images scannographiques en coupes axiales, contraste spontanée : « a » en décubitus et « b » en procubitus qui montrent une cavité excavées LSD à paroi épaissie contenant un matériel dense homogène bien limité déclive réalisant l'aspect en grelot typique de l'aspergillome mature.

Nous avons eu lors de cette étude deux associations d'aspergillomes pulmonaires et de tumeur pulmonaires, une synchrone sur la même lésion, il s'agissait d'une tumeur pulmonaire (à type d'adénocarcinome moyennement différencié) excavée avec greffe aspergillaire comme le montre l'image sous-jacente.

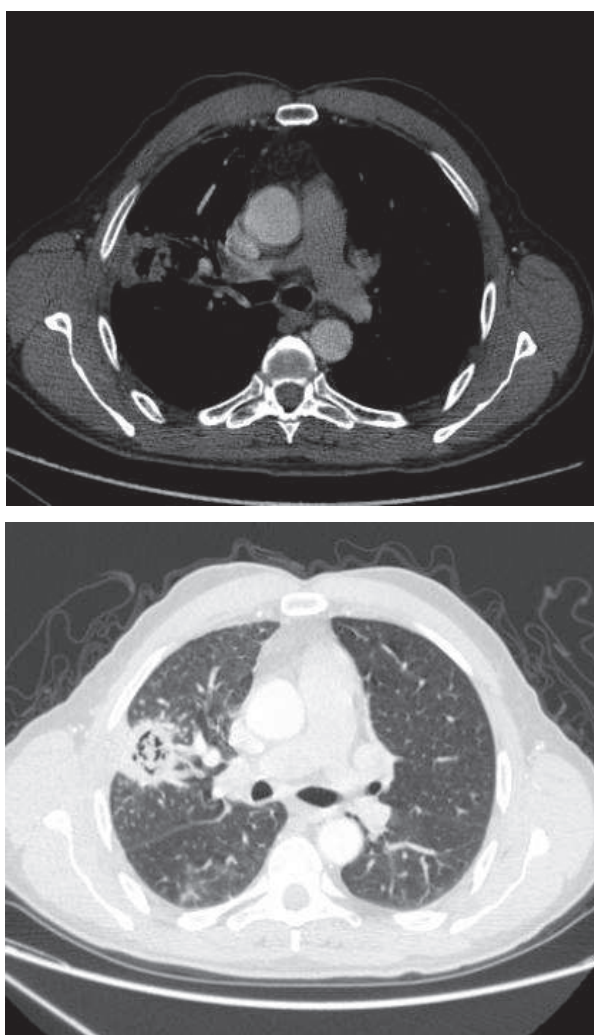


Fig 10 : Coupes axiales en fenêtre parenchymateuse « a » et en fenêtre médiastinale après injection de produit de contraste « b » : lésion cavitaire du segment dorsal du LSD à paroi épaissie, rehaussée faiblement par le PC dont les contours externes sont irréguliers, elle contient à l'intérieur des bulles d'air emprisonnées ainsi que du liquide. Cette excavation présente un contact avec la plèvre qui est épaissie en regard. Elle est entourée par des micronodules à distribution péri-bronchiolaire et centro-lobulaire.

Le diagnostic radiologique était plus en faveur d'un aspergillome dans sa forme immature sans omettre la possibilité d'une tumeur excavée vu les antécédents du patient (patient tabagique chronique) et vu l'âge.

L'étude anatomopathologique de la pièce opératoire était en faveur d'un adénocarcinome pulmonaire moyennement différencié avec greffe aspergillaire.

Le second cas d'association de tumeur pulmonaire et d'aspergillome mais sur deux lobes différents, comme le montre les images suivantes :

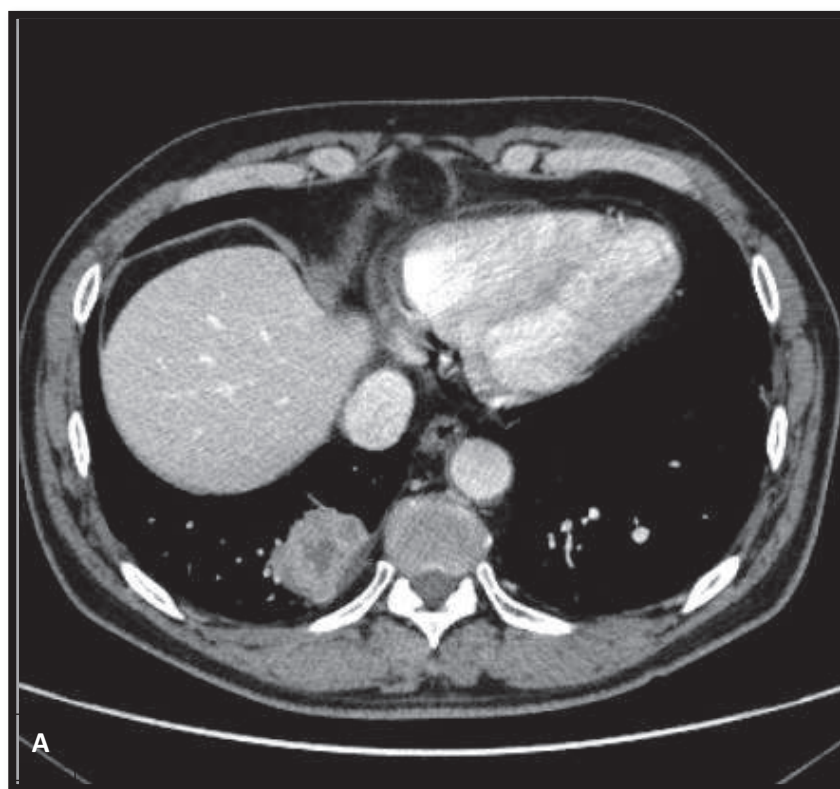


Fig 11 : Image « A » scanner thoracique en coupe axiale fenêtre médiastinale qui montre un processus tumoral LID de forme arrondie de contours spiculés rehaussée de façon hétérogène après contraste délimitant une zone de liquéfaction centrale

Chez le même patient :

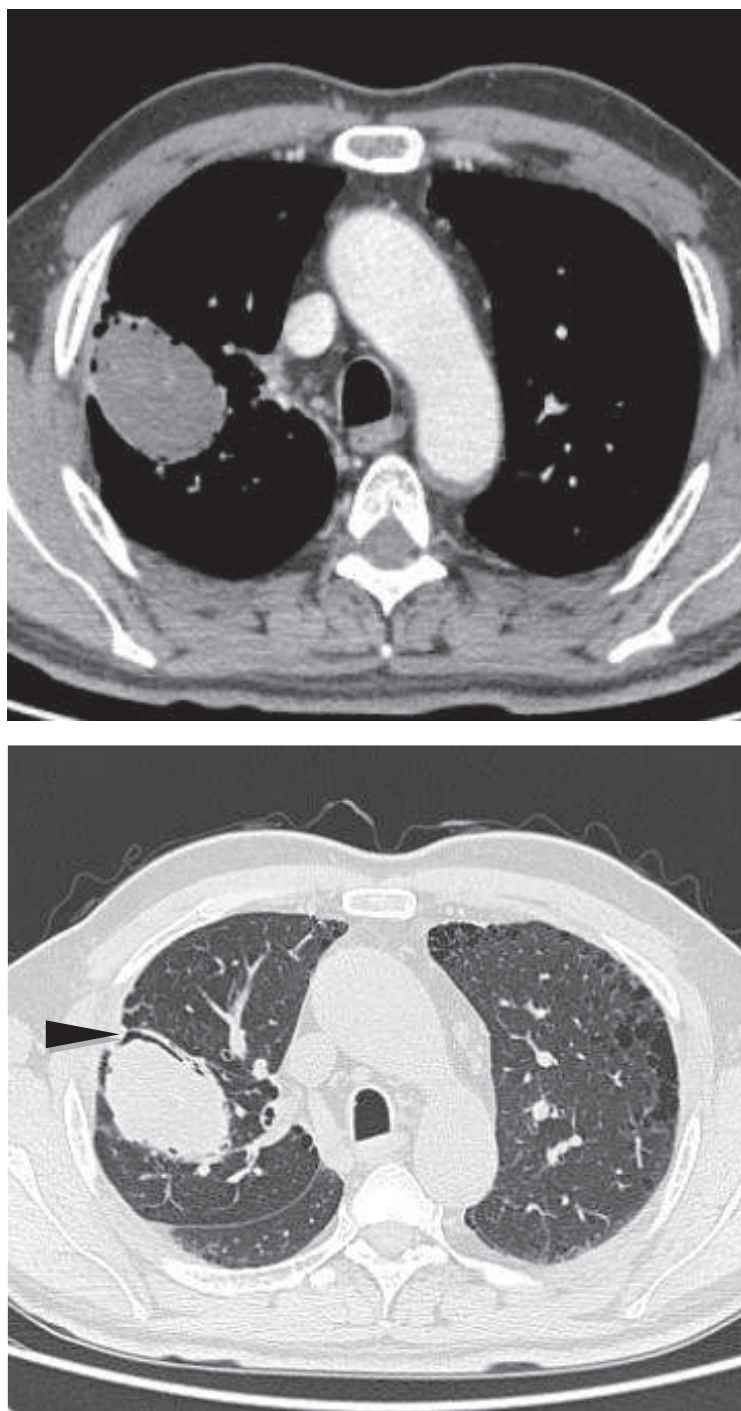


Fig 11 : Scanner thoracique en coupe axiale, fenêtre médiastinale « Image B » et fenêtre parenchymateuse « image C » qui objective la présence d'une lésion cavitaire LSD, présentant une paroi fine, contenant un matériel arrondi hypodense non modifié par le PDC réalisant le signe du croissant gazeux « Tête de flèche ».

Nous avons recensé également lors de notre étude trois associations de tuberculose pulmonaire dans sa forme active (fibroaspiration +) avec aspergillome sur cavité résiduelle.

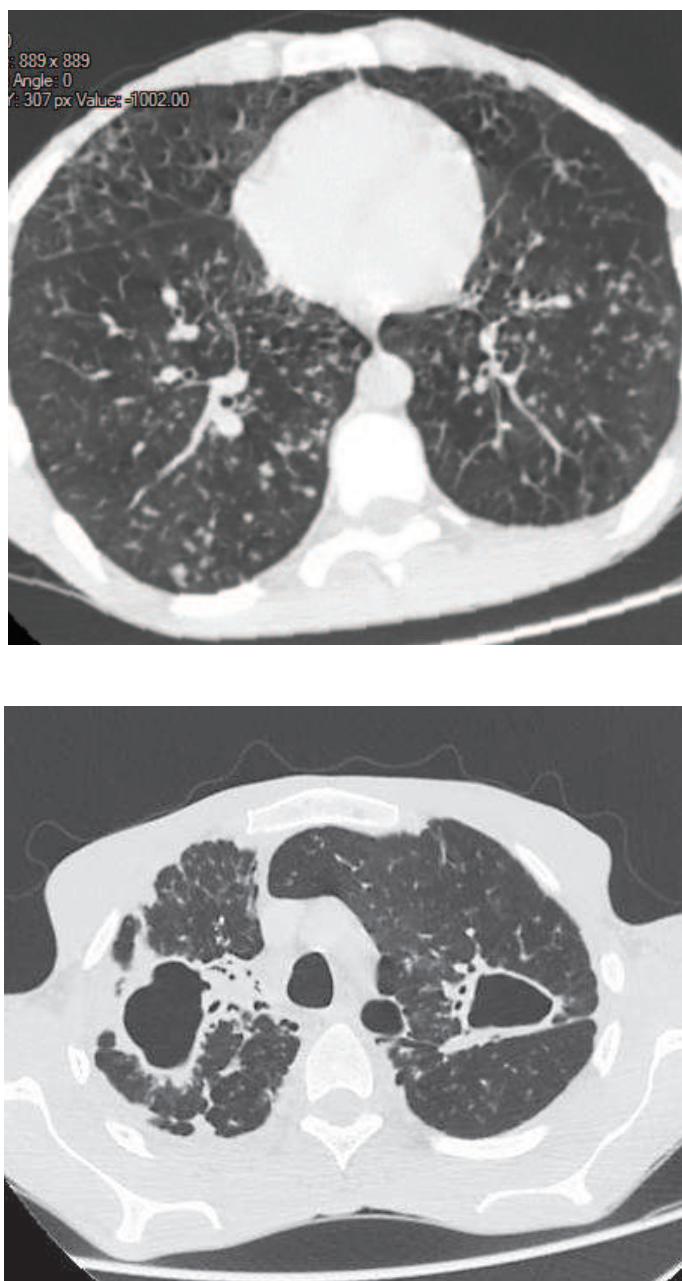
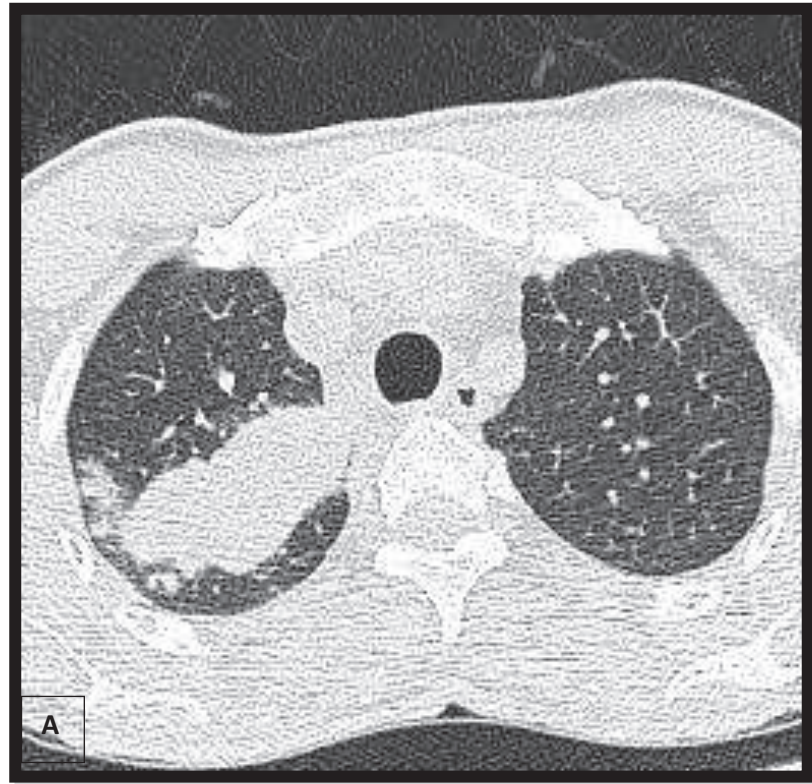


Fig12 : Images scannographique en coupes axiales fenêtre parenchymateuses qui montres deux cavités LS bilatérales à paroi épaissie. Il s’y associe des multiples micronodules parenchymateux diffus aux deux hémichamps pulmonaires en arbre à bourgeon.

5-2-3 : aspergillose semi invasive :

Siège	LS : 5 cas
	LM : 0 cas
	LI : 4 cas
Lésions élémentaires	Nodules Centro lobulaires :1 cas
	Excavation avec verre dépoli :2 cas
	Condensations alvéolaires :3 cas
	Excavation à paroi épaissie avec épaississement pleural :3 cas
	Plages de Verre dépoli :2 cas

Tableau III : Illustrant le siège et les différentes lésions élémentaires retrouvées en cas d'aspergillose semi invasive.



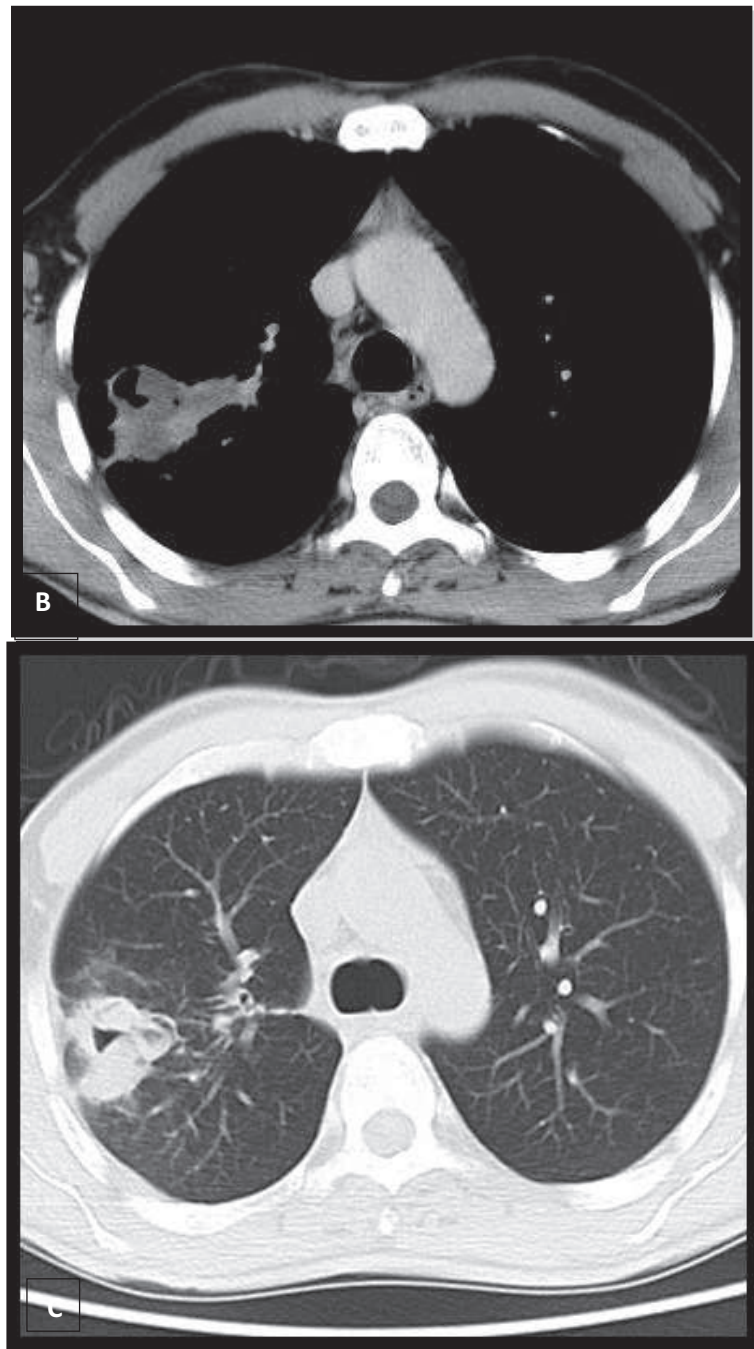


Fig 13 : Images scannographiques en coupe axiale, avec « B » et sans injection de produit de contraste « A et C », en fenêtre médiastinale « B » et parenchymateuse « A et C » : condensation parenchymateuse LSD avec micronodules parenchymateux péri lésionnels en verre dépoli « image A », un mois plutard, on note une diminution en taille de la condensation parenchymateuse qui commence à s'excaver et se liquéfier avec plages en verre dépoli péri lésionnelles « image B et C ».

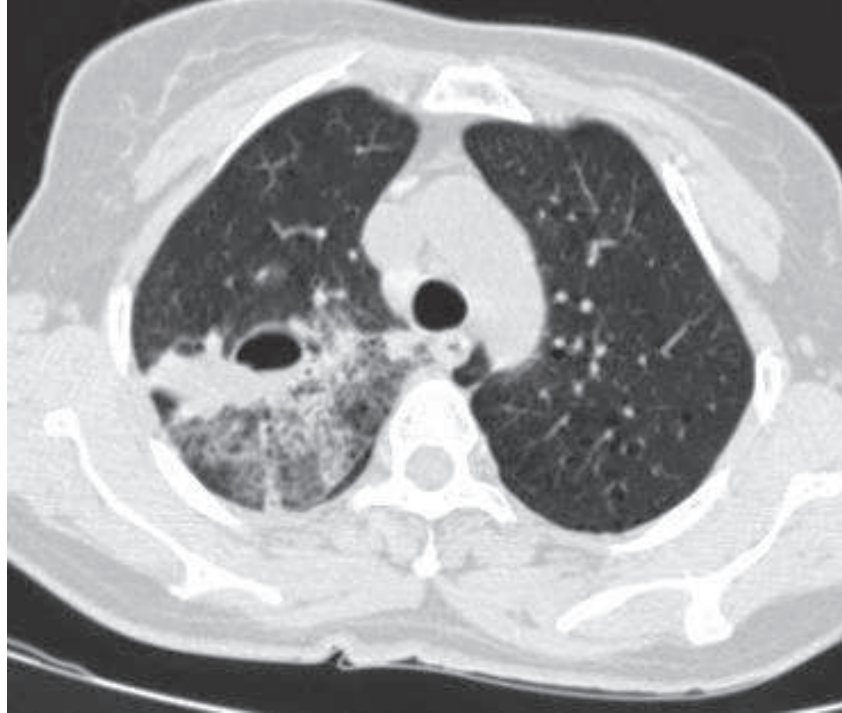


Fig14 : Patiente de 55 ans, toux et hémoptysies dans un contexte fébrile, on note sur le scanner réalisé en coupes axiales, fenêtre parenchymateuse, une excavation pulmonaire LSD avec niveau liquide air réalisant l'aspect en croissant gazeux, cette excavation est entourée par une condensation pulmonaire et une plage en verre dépoli.



Fig 15 : Patiente de 52 ans, hémoptysie, toux et expectorations, TDM thoracique en fenêtre parenchymateuses qui note la présence d'un foyer en verre dépoli du segment apical du lobe inférieur droit entourant une lésion cavitaire de 18 mm de diamètre à paroi discrètement épaisse contenant une image nodulaire à l'intérieur.

5-2-4 : aspergillose invasive :

Siège	LS : 3cas
	LM : 2 cas
	LI : 4 cas
Lésions élémentaires	Condensations alvéolaires :2 cas
	Nodules de faible densité multiples : 1 cas
	Image nodulaire ou condensation avec croisant gazeux :3 cas
	Signe du Halo:3 cas
	Excavation : 1 cas
	Contact vasculaire : 2 cas

Tableau IV : Illustrant le siège et les différentes lésions élémentaires retrouvées en cas d'aspergillose invasive.



Fig 16 : Agrandissement d'une image scannographique en coupe axiale montrant le signe du halo qui se caractérise par des opacités en verre dépoli entourant un nodule pulmonaire traduisant l'hémorragie intra-alvéolaire autour du foyer nécrotique

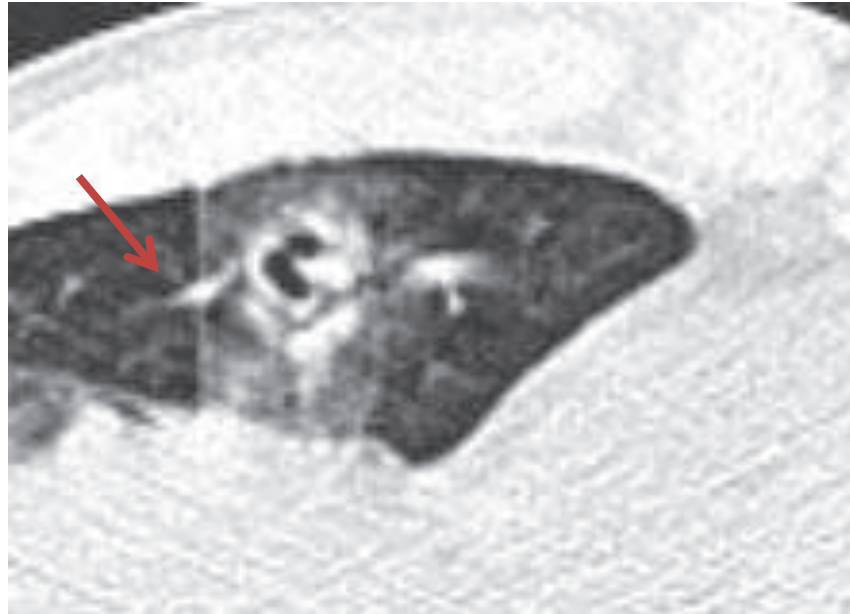


Fig 17: Agrandissement d'une image scannographique en coupe axiale montrant un nodule excavé entouré d'opacité en verre dépoli et venant au contact d'un vaisseau (flèche en rouge).

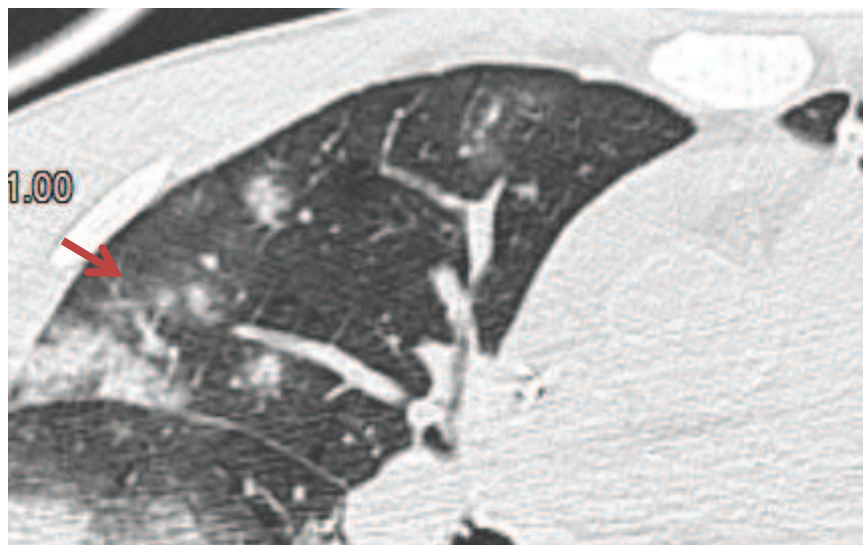


Fig 18: Agrandissement d'une image scannographique en coupe axiale montrant le signe du halo.

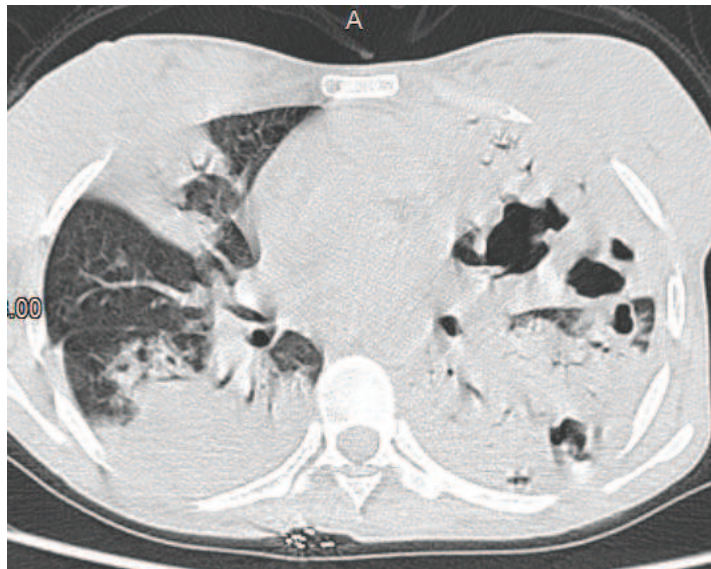


Fig 19 : Patiente de 18 ans, suivie pour tuberculose péritonéale sous anti bacillaires, détresse respiratoire avec anémie hémolytique et sérologie aspergillaire positive, le scanner réalisé montre plusieurs condensations de type alvéolaire intéressant les différents lobes pulmonaires avec formation de cavitations pulmonaires gauches. Patiente décédée après 48H.

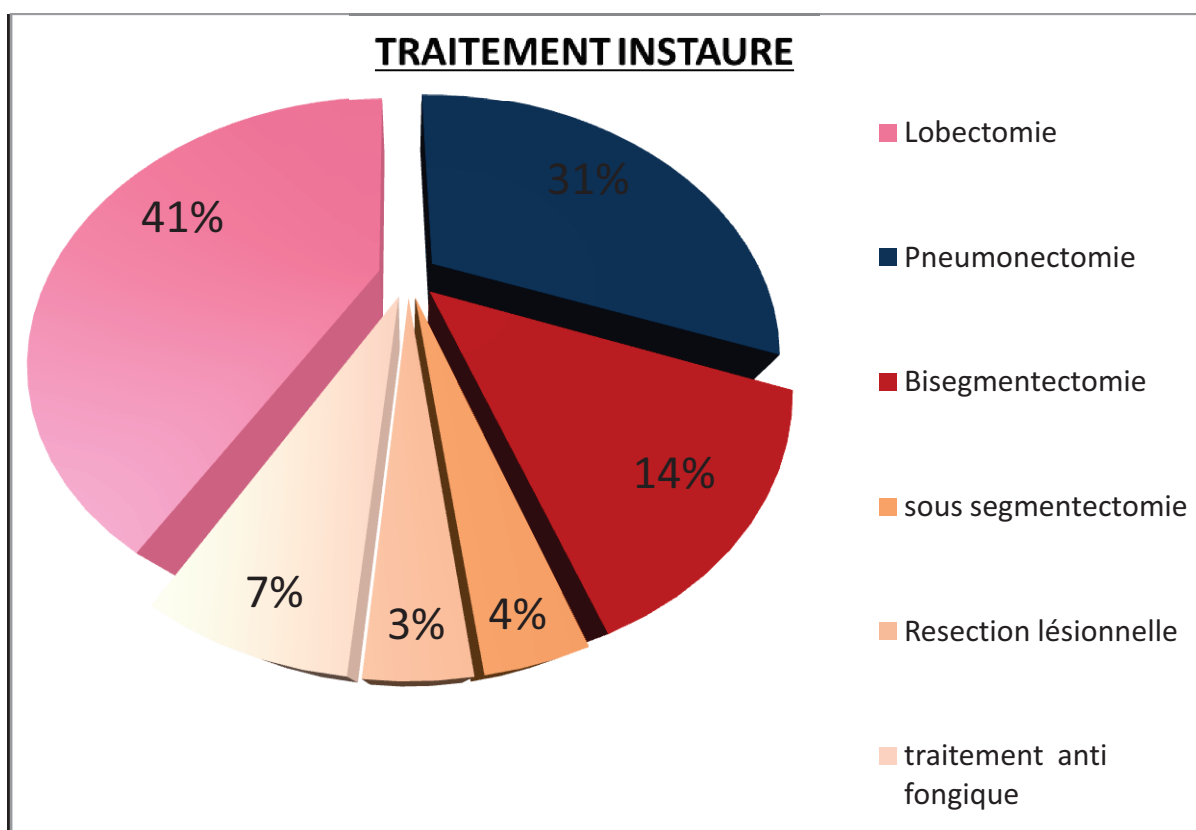


Fig 20 : Patient de 32 ans, insuffisance rénale sous hémodialysé, détresse respiratoire avec et sérologie aspergillaire très positive, le scanner réalisé montre plusieurs condensations de type alvéolaire intéressant les différents lobes pulmonaires et nodules de faible densité et signe du halo.



Fig 20 : Patient de 33 ans, ATCD de tuberculose, BPCO et tabagisme, hémoptysie avec toux et fièvre. La sérologie aspergillaire est positive, le scanner réalisé montre une destruction parenchymateuse, notez bien l'anévrisme des artères lobaires inférieures au contact des séquestres parenchymateux LIG « flèche »

6 – Traitement :



41% des patients ont bénéficié d'une lobectomie.

31% d'en eux ont bénéficié d'une pneumonectomie.

Le reste des malades ont bénéficié d'une bisegmentectomie, ou d'une sous segmentectomie, un seul des malades a subi une résection lésionnelle atypique.

Le traitement anti fongique à été pris chez deux malades.

L'évolution était bonne pour 25 malades, compliquée de fistule bronchique pour deux malades.

Nous avons déploré le décès chez 4 patients.

IV– DISCUSSION :

La définition des infections aspergillaires broncho–pulmonaires reste vague et de nombreuses entités cliniques, radiologiques et anatomopathologiques ont été décrites avec une variété de dénominations, aspergillome simple, aspergillome complexe, aspergillose semi–invasive, aspergillose pulmonaire chronique nécrosante, aspergillose chronique caverneuse, fibrosante ou pleurale, trachéobronchite aspergillaire pseudo–membraneuse et aspergillose invasive. Néanmoins, ces entités partagent des caractéristiques communes, suggérant qu’elles appartiennent au même groupe d’infections aspergillaires :

- Altération locale ou systémique des défenses anti–infectieuses (alcool, tabac, diabète) ; Maladie broncho–pulmonaire sous–jacente responsable ou non de cavités pleurales ou broncho–pulmonaires résiduelles (tuberculose active ou séquelles tuberculeuses, dilatation des bronches, sarcoïdose, BPCO)
- Utilisation fréquente d’une corticothérapie prolongée orale ou systémique à faible dose; Absence de ou faible invasion vasculaire, présence d’une réaction granulomateuse et faible tendance métastatique.
- Leur expression clinique dépend des caractéristiques de l’exposition aspergillaire (importance de l’inoculum ou de la répétition de l’exposition), de la présence ou non d’une altération des défenses anti–infectieuses locales (intégrité de la muqueuse bronchique et du mucus ou de la barrière alvéolo–capillaire) et de la sévérité d’un éventuel déficit immunitaire général associé.

Les *Aspergillus* peuvent initier une réponse immunitaire exagérée et se trouver responsables d'une pneumopathie d'hypersensibilité, d'un asthme ou d'une « aspergillose broncho-pulmonaire allergique » (ABPA).

Chez les patients immunodéprimés, l'*Aspergillus* peut envahir la muqueuse des voies aériennes, causant une « aspergillose trachéo-bronchique pseudo-membraneuse » ou le parenchyme pulmonaire, entraînant alors une « aspergillose pulmonaire invasive », puis se disséminer par voie hématogène à tout l'organisme.

En l'absence de réponse immunitaire exagérée ou de déficit immunitaire marqué, l'*Aspergillus* peut coloniser les voies aériennes entraînant une simple bronchite aspergillaire, notamment chez les patients présentant une broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) post-tabagique, une dilatation des bronches ou une mucoviscidose, ou coloniser une cavité préexistante bronchique, pulmonaire ou pleurale et former un « mycétome », responsable d'un « aspergillome ».

Dans certains cas, ces formes d'aspergillose localisée s'accompagnent d'une invasion locorégionale et sont regroupées sous les termes variés d'« aspergillose pulmonaire chronique nécrosante », d'« aspergillose semi-invasive », d'« aspergillose granulomateuse chronique » [153].

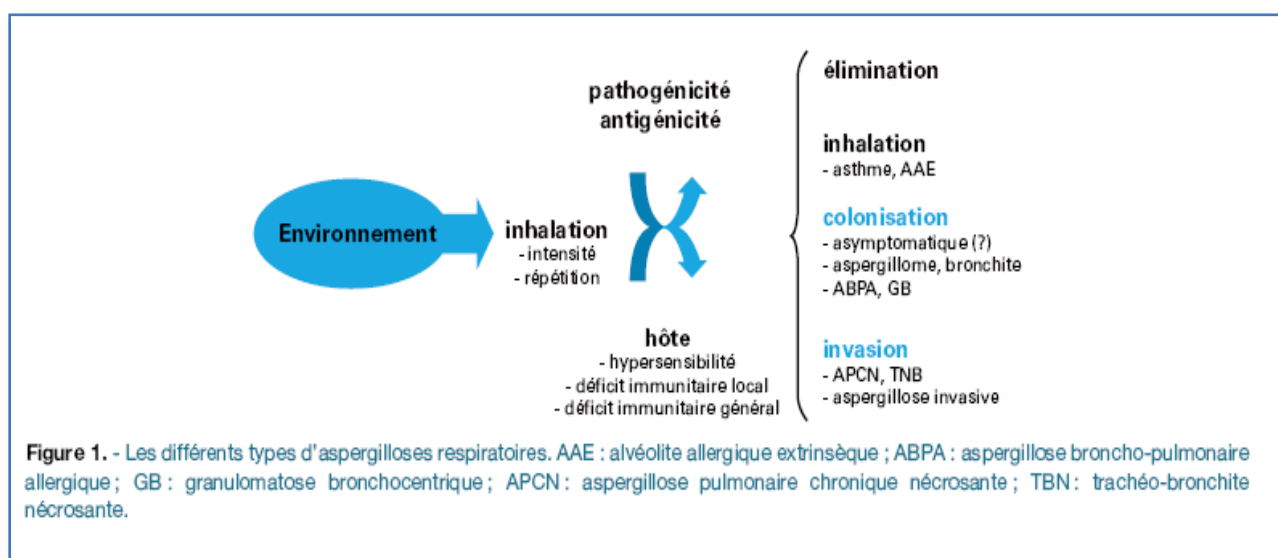
Plusieurs atteintes peuvent donc être intriquées chez un même patient [156].

Le diagnostic entre ces différentes formes n'est pas toujours facile. La clinique seule permet d'orienter le diagnostic. La TDM thoracique est devenu un élément clé du diagnostic des aspergilloses. Dans les aspergillomes, le cliché thoracique suffit le plus souvent à évoquer le diagnostic devant des modifications d'une cavité ancienne avec, dans plus de 60 % des cas, l'apparition d'une image en « grelot ». Le TDM permet de mieux préciser les autres signes radiologiques : l'aspect pseudo-tumoral, l'épaississement de la paroi de la cavité, des images hydro-aériques et des épaississements pleuraux. Dans le cadre du bilan pré-opératoire, il précise l'extension des anomalies et surtout l'aspect du parenchyme sous-jacent. Dans l'ABPA, c'est l'examen de référence pour la mise en évidence des bronchectasies proximales (critères majeurs de diagnostic) et des impactions mucoïdes [9]. Il permet de voir les images associées : infiltrats labiles, atélectasies, aspect d'emphysème ou de fibrose pulmonaire. C'est dans l'API du neutropénique qu'il est devenu un élément du diagnostic précoce avec la mise en évidence d'un halo de densité atténuée péri-lésionnel dans les 5 premiers jours [10]. A partir du 14e jour, il permettra de retrouver les signes de nécrose de la lésion, excavation, ou souvent un aspect en « croissant gazeux » [11]. Il permet de préciser le nombre de lésions, leur topographie, de guider les gestes à visée diagnostique et il est indispensable pour la discussion du traitement chirurgical [12, 13]. Au cours du SIDA, une cavité à bords épais est l'image la plus fréquente [159]. Dans l'aspergillose pulmonaire chronique tuberculoïde nécrosante [157], il permet de visualiser des infiltrats plus ou moins excavés siégeant préférentiellement au niveau des avoir un envahissement pariétal progressif. L'excavation lobes supérieurs et dans les

segments de Fowler. Il peut y avoir des éléments nécrotiques pouvant faire évoquer à tort l'aspect en «

La vision « spectrale » de l'atteinte aspergillaire pulmonaire est utile à sa bonne compréhension

Figure 1 : Différentes formes cliniques des aspergilloses bronchopulmonaires d'Après [153]



1 – DONNEES GENERALES :

1-1 : FACTEURS DE RISQUES ET MALADIES PULMONAIRES ASSOCIEES :

L'Aspergillome est souvent le résultat de la croissance de filaments mycéliens du genre *Aspergillus* dans des cavités séquellaires, le plus souvent, d'origine tuberculeuse. C'est ce qui ressort dans notre étude avec 63% de patients qui présentent des greffes aspergillaires sur séquelles de tuberculose

Cette fréquence élevée est comparable aux données de la littérature et pourrait être expliquée dans la présente étude par la susceptibilité du jeune adulte masculin, à diverses infections pulmonaires (tuberculose pulmonaire, pneumopathies répétitives, tabagisme. . .) et en conséquence aux séquelles engendrées sur son arbre pulmonaire le rendant, ainsi, prédisposé aux complications infectieuses [162].

Le Tableau suivant permet d'illustrer la fréquence des maladies pulmonaires les plus liées aux aspergillomes d'après [153].

Tableau I. - Fréquence des maladies pulmonaires associées aux aspergillomes et terrain sous-jacent.

Auteur [réf.]	Nombre de malades	Tuberculose n (%)	Kystes n (%)	DDB n (%)	Sarcoïdose n (%)	Séquelles radiques n (%)	Tumeur n (%)	BPCO Emphysème n (%)
Garvey et al. [4]	11	5 (45 %)	1 (9 %)	-	4 (36 %)	-	-	1 (9 %)
Faulkner et al. [5]	42	14 (33 %)	-	-	-	-	2 (5 %)	8 (19 %)
Massard et al. [6]	61	35 (57 %)	-	-	2 (3 %)	4 (7 %)	-	-
Chen et al. [7]	67	54 (81 %)	3 (4 %)	4 (6 %)	-	-	-	-
Kabiri et al. [8]	206	190 (92 %)	6 (3 %)	1 (0,5 %)	-	-	-	-
Kaestel et al. [9]	18	3 (17 %)	-	10 (56 %)	-	-	2 (11 %)	-
Babatasi et al. [10]	84	44 (60 %)	-	-	-	-	-	5 (6 %)
Regnard et al. [11]	87	60 (69 %)	1 (1 %)	6 (7 %)	1 (1 %)	2 (2 %)	-	-
Park et al. [12]	110	98 (89 %)	-	6 (5 %)	-	-	4 (4 %)	-

N : nombre de malades ; DDB : dilatations des bronches ; BPCO : broncho-pneumopathie obstructive.

Enfin d'autres pathologies telles que les bronchiectasies, un cancer excavé, un emphysème étaient rapportées par d'autres auteurs. Parfois même, l'aspergillome survenait sans antécédent pathologique antérieur particulier ; ce que nous avons observé chez deux de nos patients [161].

- En cas d'aspergillose pulmonaire chronique nécrosante, les données de la littérature affirment toujours association d'une maladie respiratoire

chronique et une immunodépression générale modérée, thérapeutique ou liée à un terrain particulier.

Ainsi, Saraceno et al. [165], analysant 59 cas d'APCN rapportés dans la littérature, retrouvent une pathologie pulmonaire sous-jacente chez 78 % des malades.

Il s'agit principalement, dans cette série de BPCO, de maladies infiltrantes diffuses et de séquelles de tuberculose, de sarcoïdose, de résection pulmonaire ou de radiothérapie ; mais des antécédents d'infection à mycobactéries non tuberculeuses [28], de pneumoconioses [29] ou de spondylarthrites ankylosantes [153] ont été également décrits. Par ailleurs, 64 % des malades avaient des facteurs d'immunodépression modérée qui étaient, principalement, un traitement par corticothérapie systémique ou inhalée (42 %), un éthylysme chronique (17 %) ou un diabète (7 %) [165].

Dans notre série, le facteur de risque le plus fréquemment retrouvé est l'Antécédent de tuberculose 83%, suivi à part égale de diabète, tabagisme, ingestion de caustique 16% chacun.

- L'aspergillose invasive survient la plupart du temps chez des malades sévèrement immunodéprimés : neutropénie profonde, greffe de moelle osseuse, transplantation d'organe, SIDA, granulomatose septique chronique, immunosuppresseurs, corticothérapie prolongée et met en jeu le pronostic vital dans plus de 60 % des cas [154].

Récemment, il a été suggéré qu'une aspergillose invasive pouvait faire suite à d'autres formes d'aspergillose : aspergillome, APCN, ABPA.

Dans notre série les cas d'aspergillose invasives surviennent surtout sur terrain d'antécédents de tuberculose chez les 4 malades, dans sa forme pulmonaire tous nos patients et dans une association de tuberculose pulmonaire et péritonéale chez l'un d'eux, 75% de ces patients étaient tabagiques chronique, Un patient avait une insuffisance rénale terminale au stade d'hémodialyse avec un séjour en réanimation, et un autre patient était suivi pour BPCO sévère. Par ailleurs, on ne retrouve pas d'hémopathie maligne, de notion de transplantation d'organe, de notion de chimiothérapie dans notre série, chose qui est expliquée par le fait que le recrutement de nos malades s'est effectué à partir des services de pneumologie et de chirurgie thoracique.

1-2 : SIGNES CLINIQUES :

Au plan symptomatologique, cette mycose est révélée principalement par des épisodes d'hémoptysies (71,7 %), répétés, de petite ou moyenne abondance et survient dans l'écrasante majorité des cas, sur des séquelles de TP (79,4 %) et à degré moindre, sur d'autres terrains sous-jacents favorables. C'est ce qui a été rapporté dans notre série. 34 de nos patients consultaient pour une hémoptysie.

Le second motif de consultation dans notre série est la toux Ce qui représente dans d'autres séries le premier motif de consultation [161].

Le tableau suivant illustre les principaux motifs de consultations les plus fréquentes selon différentes séries de la littérature.

1er Auteur/Année (Nombre de patients)	Principal symptôme (cas)	Référence
Mimouni/2009 (n = 24)	Hémoptysies (20 cas)	[163]
Fadili/2007 (n = 37)	Hémoptysies (91,2 %)	[163]
Rakotomizao/ 2006 (n= 63 hémoptysies)	Hémoptysies (Tous)	[164]
H. Zait 2011(n= 39)	Hémoptysies (71,7 %)	[162]
Notre série 2013(n=36)	Hémoptysies (34 cas)	

1-3 : DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE :

La sérologie a été réalisée seulement chez 22 de nos patients, elle était positive chez 16 d'entre eux à raison de 72%.

Comparativement à d'autres séries de la littérature, on retrouve :

1er Auteur/Année (Nombre de patients)	Diagnostic sérologique (cas)	Référence
Mimouni/2009 (n = 24)	Sérologie (20 cas)	[163]
Fadili/2007 (n = 37)	Sérologie (33 cas)	[163]
Regnard/2000 (n = 89)	Sérologie (62cas)	[30]
H. Zait 2011(n= 39)	Sérologie (tous)	[162]
Notre série 2013(n=36)	Sérologie (16 cas)	

Le Lavage broncho alvéolaire a permis de faire le diagnostic positif de l'aspergillose pulmonaire dans 3 cas et de mettre en évidence une association de tuberculose et d'aspergillose pulmonaire dans 2 cas. Cette association est retrouvée en littérature en cas de mycobactéries atypiques ou en cas d'infection par le VIH (contexte d'immunosuppression avec germes opportunistes) [166]. Dans notre étude, on n'avait précisé quel type de mycobactéries à été incriminée.

2 . ASPERGILLOME PULMONAIRE :

2-1. Définition et facteurs de risque

Le terme de mycétome est utilisé pour décrire le développement saprophyte d'une masse mycélienne, mobile, au sein d'une cavité préexistante. Il n'y a pas de signe histologique d'invasion tissulaire. Les mycétomes sont pour la plupart dus à l'*Aspergillus* (Aspergillome), mais d'autres champignons peuvent également être responsables.

L'incidence de l'aspergillome n'est pas connue. Il compliquerait 10 à 15 % des patients présentant une pathologie cavitaire parenchymateuse [37].

Histologiquement, l'aspergillome correspond à un enchevêtrement d'hyphes d'*Aspergillus*, de mucus, de fibrine et de débris cellulaires au sein de la cavité. Cette masse peut être libre ou rattachée à la paroi. Le développement fongique prend initialement naissance au niveau des parois, puis les filaments tombent dans la lumière et fusionnent pour former la « balle fongique ». La paroi cavitaire est souvent épaisse, nécrotique, se composant de tissu fibreux et de cellules inflammatoires. Il existe une hypervascularisation bronchique systémique périlésionnelle mais pas d'envahissement des parois (apport sanguin provenant des vaisseaux bronchiques ou d'autres branches de la circulation systémique) expliquant sa propension à saigner [7]. La destruction parenchymateuse, conduisant à une cavité séquellaire, entraîne une anomalie des défenses locales. L'absence de cellules de la lignée des monocytes/macrophages et l'altération de la clairance ciliaire faciliteraient la croissance de l'*Aspergillus*. Les aspergillomes se développent en majorité dans

des cavités résiduelles tuberculeuses [38]. Cependant toute cavité parenchymateuse est un foyer potentiel de greffe aspergillaire.

Les principales maladies pulmonaires associées aux aspergillomes sont représentées par la tuberculose, les dilatations des bronches, la BPCO et la sarcoïdose. Mais ont également été rapportés : emphysème bulleux, pneumoconioses, spondylarthrite ankylosante, cancer excavé, abcès, séquelles d'infarctus pulmonaire, kystes, séquestrations [7].

Pathologie locale	Facteurs généraux
Caverne tuberculeuse	Diabète
Sarcoïdose au stade de fibrose	Éthylisme
Bulles emphysémateuses	Corticothérapie
Espaces kystiques de la fibrose terminale	
Pneumatocèles post-traumatiques ou dues à <i>Pneumocystis carinii</i>	
Cavités post-infectieuses (Abcès à pyogènes, histoplasmoses)	
Kystes bronchogéniques	
Granulomatose de Wegener	
Fibrose pulmonaire post-radique	
Cavités post-infarctus pulmonaire	
Bronchectasies	

De nombreux patients porteurs d'aspergillome sont asymptomatiques. La greffe aspergillaire peut être découverte fortuitement à l'occasion d'une radiographie pulmonaire. Les signes cliniques sont aspécifiques : toux, perte de poids, expectorations purulentes. L'hémoptysie est le principal signe révélateur, allant de minimes crachats sanglants à l'hémorragie cataclysmique

2-2. Imagerie

Sur le plan radiologique, la sémiologie de l'aspergillome est bien décrite [21, 32, 39-41]. La tomodensitométrie possède un rendement diagnostique bien supérieur à la radiologie conventionnelle [42].

Le mycétome apparaît comme une masse arrondie ou ovale, parfois lobulée, bien limitée, dense et homogène, ne prenant pas le contraste, occupant la partie déclive d'une cavité pulmonaire.

Des clichés positionnels montrent souvent le caractère mobile de cette masse.

- Si la masse mycélienne est petite taille par rapport à la cavité, on retrouve « l'image en grelot » caractéristique de l'aspergillome.
- Si la masse occupe la presque totalité de la cavité, la lésion est en général surmontée d'un croissant « croissant gazeux » (« air-crescent sign » en anglais) ou ménisque (soulignons que ce signe fait également partie de la sémiologie de la forme aspergillaire angio-invasive, dont l'histopathologie diffère radicalement).

Le signe du croissant gazeux peut ne pas être observé et en imposer pour une image nodulaire [169], en cas de volumineuse masse fongique remplissant totalement la cavité. La comparaison avec les anciens examens d'imagerie est nécessaire et permet de redresser le diagnostic.

On observe souvent un épaississement pleural en regard de l'aspergillome. Il peut constituer le signe le plus précoce de celui-ci. . Cet épaississement ou pachypleurite est le siège d'une hypervascularisation systémique transpleurale dont il faudra tenir compte en cas de ponction ou d'embolisation thérapeutique.

L'aspergillome est souvent unique. Il peut être multifocal et bilatéral.

On peut avoir des aspects atypiques:

- Un aspect de cavité vide à paroi régulière en cas d'aspergillome occulte.
- Un épaississement irrégulier isolé des parois cavitaires au début du développement mycélien.
- un aspect irrégulier, spongieux ou lamellaire du nodule qui reste attaché à la paroi.
- Des calcifications au sein du nodule.
- Un aspect pseudo tumoral lorsque l'opacité occupe la totalité de la cavité pulmonaire ou lorsque les parois de la cavité sont épaissies émettant des spicules dans le parenchyme adjacent.
- un niveau hydro-aérique, devant faire évoquer un saignement récent ou une surinfection.

- Enfin, quelquefois, l'aspergillome est occulte, la cavité paraissant vide à parois régulières

L'aspergillome siège le plus souvent aux lobes supérieurs [167, 161] ; En effet dans sur la série de I. Mimouni à propos de 24 cas 79,1 % des cas siégeaient au lobes supérieurs [167]. C'est le cas également de notre série ou on retrouve dans 22 cas sur 24 cas (78%) d'aspergillome pulmonaire une localisation lobaire supérieure .

Le plus souvent il est unilatéral, ce qu'on retrouve également dans la série de I. Mimouni (95%).

Les aspergillomes peuvent être multiples et bilatéraux. Une cavité peut contenir plusieurs aspergillomes [43]

Concernant les images radiologiques retrouvées, elles sont illustrées sur le tableau suivant :

	Notre série 24 patients	Série de I.Minouni 24 patients [167]	Série de J.L.Rakotoson 37 patients [168]
Masse arrondie bien limitée dense	2 cas	1 cas	1 cas
Croissant gazeux	5 cas	5cas	–
Aspect en grelot	18 cas	15 cas	7 cas
Cavitation à paroi épaissie	18 cas	2 cas	10 cas
Epaississement pleural	10 cas	–	–

Les deux aspects les plus représentés selon ces différentes séries sont l'aspect en grelot et la cavitation à paroi épaissie.

On retrouve rarement un aspect de masse arrondie bien limitée qui peut prêter à confusion avec une tumeur pulmonaire, un kyste hydatique, un hématome, un abcès pulmonaire [169].

L'aspergillome peut se greffer sur une tumeur pulmonaire c'est le cas avec l'un de nos patient [170].

2-3. Évolution

L'évolution de l'aspergillome est lente, des calcifications sont possibles, habituellement punctiformes. L'apparition d'un niveau liquide est rare, généralement le témoin d'une surinfection à germes pyogènes. La disparition spontanée est rare, mais possible, survenant dans 10 % des cas, soit par lyse spontanée, soit par surinfection bactérienne.

Le pronostic de l'aspergillome est celui de la maladie sous-jacente, de l'augmentation de la taille ou du nombre des lésions, des facteurs généraux (en particulier, la corticothérapie).

La complication la plus fréquente et la plus grave reste l'hémorragie. Les théories avancées sont l'invasion locale des vaisseaux pariétaux de la cavité, la présence d'endotoxines hémolytiques libérées par le champignon et l'action mécanique érodante de l'aspergillome sur les vaisseaux [171]. Le taux de mortalité lié à l'hémoptysie varie de 2 à 14 % selon les séries [171]. Des

hémoptysies souvent menaçantes et récidivantes imposent un geste thérapeutique.

2-4. Traitement

Le traitement médical est peu ou pas efficace. Plusieurs méthodes thérapeutiques ont été proposées

Pour la prise en charge de l'aspergillome surtout dans sa forme complexe. Elles prennent en considération le terrain du patient et l'évaluation fonctionnelle respiratoire.

Dans les cas où un geste chirurgical radical n'est pas possible soit du fait d'une fonction respiratoire limite (VEMS < 40 %), soit d'une localisation proximale des lésions avec des adhérences médiastinales serrées ou en cas de lésions bilatérales, plusieurs alternatives thérapeutiques palliatives ont été proposées. La cavernostomie qui consiste à ouvrir la caverne et réaliser une truffectomie, avec une résection partielle de la côte en regard, permet d'aboucher la cavité résiduelle directement à la peau. Cette technique peut être associée ou non à une myoplastie dans le même temps opératoire.

L'embolisation de l'artère bronchique a été aussi proposée à visée hémostatique en cas d'hémoptysie, permettant d'arrêter le saignement et de préparer le malade pour un éventuel geste ultérieur[158].

Une fréquence élevée des récidives hémorragiques a fait de l'embolisation une méthode thérapeutique d'urgence pour passer le cap aigu sans pour autant être radicale.

La chirurgie d'exérèse peut assurer la guérison, mais elle n'est pas toujours possible [45]. L'embolisation artérielle systémique pour assurer l'hémostase reste difficile et la plupart du temps, d'efficacité peu durable [46]. Ces difficultés sont liées à une hypervascularisation artérielle systémique des lésions broncho-pulmonaires, particulièrement développée, provenant de multiples pédicules artériels bronchiques et non bronchiques, notamment les artères intercostales et les branches de l'artère sous-clavière.

Il existe des aspergillomes paucisymptomatiques et non compliqués qui ne posent pas de problème thérapeutique. Quelle que soit la méthode (chirurgicale ou palliative) envisagée, il n'est pas licite de « traiter des images » d'autant que des cas de disparition spontanée ont été rapportés.

Par contre, devant l'apparition de symptômes et surtout l'évolution de la taille de la cavité et de l'épaisseur de sa paroi, des complications graves peuvent être attendues.

L'injection percutanée d'amphotéricine B provoque une sclérose locale au sein de la cavité permettant d'arrêter le saignement et de stabiliser la lésion. Certaines études rapportent une diminution de la taille de la lésion, voire même sa disparition complète avec cette méthode.

La radiothérapie externe a été aussi rapportée comme dernier recours pour les malades présentant des hémoptysies menaçantes ou présentant des localisations multiples avec de bons résultats. Les flashes de radiothérapie sont

appliqués de façon hebdomadaire et poursuivis jusqu'à résolution complète des hémoptysies [158].

3. ASPERGILLOSE SEMI INVASIVE OU CHRONIQUE NECROSANTE :

3-1. Définition et facteurs de risque

Il s'agit d'une évolution semi-aiguë, voire chronique, évoluant sous forme d'une pneumopathie nécrosante.

Geftter a décrit en 1981 cinq patients avec une forme localement invasive d'aspergillose [20]. Quelques mois plus tard, Binder et coll. a décrit une forme similaire qu'il nomme aspergillose pulmonaire chronique nécrosante. À ce jour, une centaine de cas ont été reportés. Malgré cela, l'aspergillose pulmonaire semi-invasive n'est pas universellement reconnue comme une entité clinique ou pathologique individualisable. Elle n'est notamment pas inclus dans les « guidelines » des maladies liées à l'*Aspergillus* de la société américaine des maladies infectieuses [25].

On peut classer cette forme chronique parmi les aspergilloses broncho-invasives (« airway invasive ») [160]. Cette affection inhabituelle ressemble à de nombreuses pathologies pulmonaires chroniques comme la tuberculose, l'actinomyose, l'histoplasmosse ou le carcinome. Elle évolue en plusieurs semaines ou mois [26] sur un terrain d'immunodépression modérée et chronique.

Les facteurs de risque locaux ou systémiques sont résumés dans le tableau suivant [27].

facteurs de risque pulmonaires	facteurs de risque systémiques
BPCO	Corticostéroïdes
Pathologies interstitielles diffuses	Alcoolisme
Mycobactéries	Polyarthrite rhumatoïde
Asthme	Spondylarthrite ankylosante
	Chimiothérapie ou irradiation
	Diabète
	Maladie granulomateuse chronique

Tableau III. Facteurs de risques de l'aspergillose pulmonaire chronique nécrosante

Un tiers des patients présente des facteurs de risques multiples. [34]

Des cas d'aspergillose semi-invasive ont été rapportés chez des sujets apparemment immunocompétents [28]. Une étude a décrit la complication de mycobactériose atypique par l'aspergillose semi-invasive (les facteurs de risques étant identiques pour ces deux affections) [29].

L'*Aspergillus* se comporte d'une façon intermédiaire entre celle d'un saprophyte et celle d'un germe infectant. L'infection aboutit à terme à une nécrose avec cavitation dans laquelle les mycètes s'organisent.

Contrairement aux formes invasives, il n'y a pas d'occlusion des vaisseaux artériels pulmonaires. Il peut exister une atteinte pulmonaire chronique sous-jacente, mais sans cavité préalable [30, 31].

Les symptômes incluent une fièvre modérée, une toux productive chronique, une perte de poids ou une hémoptysie. Le diagnostic, souvent tardif

(délai de sept mois en moyenne [27]), est posé sur un faisceau d'arguments clinico-radiologiques et histologiques. Les biopsies transbronchiques et percutanées ont un rendement diagnostique faible par rapport aux données autopsiques.

3-2. Imagerie

L'aspergillose pulmonaire chronique nécrosante représente un processus chronique, destructeur du poumon avec formation de nouvelles cavités par nécrose parenchymateuse ou extension d'une cavité préexistante. Le développement des filaments aspergillaires va entraîner des lésions inflammatoires pouvant s'organiser en granulomes tuberculoïdes.

L'atteinte est principalement parenchymateuse. Les nécroses tissulaires semblent dues aux sécrétions d'aspergillus et à l'invasion locale de petits vaisseaux[154].

Binder et al. [155] l'ont appelée « aspergillose pulmonaire chronique nécrosante»

(APCN) et en ont défini les critères :

1. signes cliniques évoluant depuis plus de 30 jours ;
2. anomalies radiologiques le plus souvent localisées dans les lobes supérieurs, à type d'infiltrats, de cavités souvent avec des aspects de mycétoles;
3. prélèvements mycologiques positifs pour *Aspergillus* species sur un prélèvement histologique (chirurgical ou biopsique) ou sur des

- prélèvements d'examen cyto bactériologique des crachats, de lavage bronchiolo-alvéolaire ou d'aspiration trachéale ;
4. absence d'isolement de tout autre champignon, bactérie ou mycobactérie et échec d'un traitement antibactérien ou anti-mycobactérien ;
 5. réponse clinique à un traitement anti-mycotique spécifique ; et
 6. exclusion des patients sévèrement immunodéprimés (maladies hématologiques, transplantations d'organe, chimiothérapies anti-cancéreuses récentes)[153]

L'aspect radiologique est celui d'une opacité « en foyer », plutôt unique, le plus souvent non ou mal systématisée, plutôt rétractile et touchant volontiers les lobes supérieurs (73 %) ou les segments apicaux des lobes inférieurs (12 %) [36, 37]. Il s'y associe fréquemment un épaississement pleural. L'évolution conduit à l'excavation avec aération disposée en croissant. Cette image ressemble à celle d'un aspergillome.

L'aspect tomodensitométrique avec corrélation anatomopathologique décrit par Kim [26] et Franquet, à propos de neuf patients atteints de BPCO [33] retrouvait comme principales lésions, des foyers de condensation alvéolaire lobaires, segmentaires, ou localisés, associés fréquemment à une excavation, plus rarement à des plages de verre dépoli. Une atteinte bronchiolaire par dissémination bronchogène a été décrite avec condensation péri-bronchique et micronodules centrolobulaires branchés en « arbres à bourgeons ».

L'épaississement pleural adjacent, inflammatoire, due à la présence d'*Aspergillus* semble un signe réversible et précoce, important à décrire au stade initial de la maladie. [30].

Il est également observé dans la forme saprophyte (aspergillome), suggérant un chevauchement de ces pathologies.

Une forme d'aspergillose chronique localisée sans antécédent particulier a été décrite, sous la forme d'un nodule ou d'une masse pulmonaire solitaire sans excavation décelable en TDM.

La frontière entre l'aspergillose chronique nécrosante et l'aspergillome saprophyte n'est pas clairement délimitée [34]. Seuls la ponction-biopsie thoracique ou la chirurgie (pour éliminer le diagnostic différentiel de cancer) permettent le diagnostic.

Un cancer excavé peut également mimer une excavation aspergillaire d'autant que l'excavation néoplasique peut être colonisée et les deux diagnostics peuvent s'associer [20].

La TDM apporte des informations essentielles, retrouvant la très grande fréquence de plages hétérogènes évoquant des zones de nécrose parenchymateuse (81 %) et des aspects de mycétome (47 %). Cependant, certains de ces aspects de mycétome correspondraient plutôt histologiquement à des zones de nécrose vasculaire pulmonaire[38].

Les cavités, les opacités alvéolaires ou nodulaires et les épaissements pleuraux sont moins fréquents et surtout moins spécifiques [37]. Des atteintes pariétales par contiguïté ont été également décrites [39].

En l'absence de document radiologique antérieur, la différence entre aspergillome complexe et APCN est difficile à faire [153].

Nos données concordent parfaitement avec les données de la littérature, les lésions siègent au niveau des lobes supérieurs et des segments apicaux des lobes inférieurs.

Les différentes lésions élémentaires retrouvées sans nette prédominance sont partagées entre

Nodules de type Centro lobulaire, excavation en verre dépoli, condensations alvéolaires, épaissement pleural en regard d'une excavation à paroi épaissie, et plages de verre dépoli.

Le diagnostic de ces formes s'est basé essentiellement sur la confrontation entre la sérologie majoritairement positive (5 cas sur 6 cas), l'aspect radiologique, le terrain sous-jacent avec immunodépression modérée

3-3. Traitement

Le traitement de l'aspergillose chronique nécrosante est basé sur les antifongiques systémiques (Amphotéricine B par voie intraveineuse, Itraconazole per os), la chirurgie et l'administration d'Amphotéricine B intra cavitaire percutanée [27].

3 .4. Nouvelle classification proposée par Denning

Denning a publié en octobre 2003 un article intitulé « Aspergillose pulmonaire pleurale et chronique caverneuse fibrosante : série de cas, proposition de changement de nomenclature et revue » [35]. Basé sur son expérience clinique, souvent différente des données de la littérature, il a élaboré une nouvelle classification de l'aspergillose pulmonaire chronique. Il décrit une série personnelle de 18 patients en séparant trois catégories selon leur présentation clinique et leur évolution radiologique.

La première catégorie qu'il nomme « *Aspergillose pulmonaire chronique caverneuse* » est caractérisée par la formation et l'expansion de cavités multiples, certaines contenant des truffes aspergillaires. Ces patients, présentant surtout des facteurs de risque pulmonaires, ont une évolution chronique (quelques mois ou années) et développent souvent une atteinte pleurale, mais jamais d'envahissement locorégional.

La seconde catégorie dénommée « *Aspergillose pulmonaire chronique fibrosante* », regroupe trois patients qui ont évolué vers une fibrose pulmonaire extensive sur plusieurs années. Il s'agit, à notre connaissance, de la première description publiée de fibrose pulmonaire extensive à *Aspergillus*.

Les trois derniers patients de la série se présentent sous la forme d'une cavité unique s'élargissant sur plusieurs semaines ou mois. Ils présentent tous un déficit immunitaire général et ont un potentiel évolutif d'invasion locorégionale. Cette dernière catégorie dénommée « *aspergillose pulmonaire*

chronique nécrosante » ou « aspergillose pulmonaire invasive subaiguë » correspond à la forme classiquement décrite dans la littérature.

4. ASPERGILLOSE INVASIVE :

L'aspergillose pulmonaire invasive est une infection grave essentiellement opportuniste. De récents progrès sont apparus concernant les outils diagnostiques (antigénémie, biologie moléculaire, imagerie) et la découverte de nouvelles molécules antifongiques [55]. Malgré cela, le diagnostic est difficile à établir et repose sur un faisceau d'arguments épidémiologiques, cliniques, biologiques et d'imagerie.

Il existe des difficultés d'interprétation des données de la littérature en raison de critères épidémiologiques, cliniques et microbiologiques non homogènes. Le diagnostic d'aspergillose chez les patients immunodéprimés peut rester hésitant ou incertain. En effet compte tenu de la fragilité de ses patients, les procédures diagnostiques les mieux éprouvées ne peuvent être mises en oeuvre sans difficulté [3]. Ces investigations ne sont souvent démonstratives qu'à un stade tardif de l'infection, quand le traitement a peu de chance d'éviter une évolution fatale. Ce dernier est en pratique souvent entrepris empiriquement sur des critères de présomption clinique, radiologique et biologique. Pour cette raison, la fiabilité du recueil des cas d'aspergillose colligés dans les publications peut être équivoque.

Le développement des techniques d'imagerie a permis une meilleure connaissance de cette pathologie. Par définition, les hyphes envahissent le parenchyme pulmonaire adjacent ; en premier lieu les parois bronchiques et bronchiolaires ensuite les vaisseaux. Il existe deux entités qui diffèrent par leur atteinte histologique :

L'aspergillose angio-invasive est caractérisée par l'invasion par les hyphes du parenchyme pulmonaire et des vaisseaux de petit et moyen calibre. Cela conduit à la formation de nodules nécrotico-hémorragiques ou d'infarctus hémorragiques. Il peut exister secondairement une dissémination hématogène à d'autres organes. C'est la forme la plus décrite et qui correspond classiquement au terme d'« aspergillose pulmonaire invasive ».

L'aspergillose broncho-invasive (« *airway invasive* ») est caractérisée histologiquement par la présence d'*Aspergillus spp* au niveau de la membrane basale de l'arbre trachéobronchique, mais sans atteinte parenchymateuse profonde. Elle inclut la trachéo-bronchite nécrosante, l'atteinte des larges voies aériennes, la bronchiolite et la bronchopneumopathie.

4.1. Épidémiologie et facteurs de risques

L'incidence de l'aspergillose invasive est en constante augmentation [56]. Selon Groll, sa prévalence a été multipliée par 14 (série autopsique portant sur une période de 12 ans [57]). Elle touche en priorité les patients immunodéprimés, particulièrement neutropéniques et ceux recevant une chimiothérapie immunosuppressive intensive ou de fortes doses de corticostéroïdes.

Le taux de mortalité est élevé et dépend de la maladie sous-jacente. Une méta-analyse colligeant 50 études datant de 1995 à 1999 a permis d'évaluer les pathologies sous-jacentes chez 1941 patients porteurs d'aspergillose invasive et leurs taux de mortalité associés (Tableau VI) [1].

En hématologie, la morbidité dépend de la maladie hématologique, de son stade évolutif et de la nature de ses traitements. Elle varie de 0.5 à 25-30 % selon les données de la littérature. Cette importante variabilité s'explique par le décalage de ces études dans le temps, l'inhomogénéité des explorations et des critères exigés pour le diagnostic.

Maladie	Proportion	Taux de mortalité
Greffe de moelle osseuse	25,8	86,7
Transplantation de poumon	5	
Transplantation de foie	3,8	67,6
Transplantation de rein	1,1	62,5
Autre transplantation	3,1	
Hémopathie maligne	42,6	49,3
Cancer solide	1,6	56
VIH/SIDA	3,8	85,7
Pathologie autoimmune	0,1	
Corticoides systémique	3,3	
BPCO	1,3	
Tuberculose	4,2	
Pneumonie à CMV	7,9	
Autre pathologie pulmonaire	6,5	

Tableau VI. Pathologies sous-jacente à l'aspergillose pulmonaire invasive

Une conférence de consensus de l'Agence National d'Accréditation et d'Évaluation en Santé (ANAES) a recensé des facteurs de risque pour les patients

les plus exposés en pratique médicale courante (principalement hémopathies, greffe de cellules souches hématopoïétiques et transplantation d'organes).

La conférence de consensus recense cinq facteurs de risque liés à l'hôte :

1. ***La neutropénie*** : C'est ses deux composantes, de durée et de gravité, que la neutropénie constitue un facteur de risque majeur de l'aspergillose invasive.
 - Taux de polynucléaires neutrophiles inférieur à 500/mm³ pendant une période égale ou supérieure à deux semaines.
 - Neutropénie inférieure à 100/mm³ quelle que soit la durée.
 - Les anomalies fonctionnelles des neutrophiles et des macrophages.
2. ***La corticothérapie*** : Au-dessus de 1 mg/Kg/jour de méthylprednisolone ou de Prednisone pendant une à trois semaines.
3. ***La colonisation des voies aériennes inférieures et/ou supérieures par Aspergillus.***

La colonisation des voies aériennes supérieures (sinus, nez) ou inférieures est hautement prédictive d'une aspergillose invasive lors d'un épisode ultérieur de neutropénie sévère et/ou prolongée.

4. ***Un antécédent d'aspergillose invasive.***

5. ***L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.***

La morbidité de l'aspergillose invasive est particulièrement élevée lors de deux périodes [58]:

a) Dans les 40 premiers jours en raison de la neutropénie sévère.

b) De façon plus tardive, de 60 à 100 jours après la greffe, le risque aspergillaire est favorisé par :

- La réaction du greffon contre l'hôte nécessitant de fortes doses de corticoïdes
- Le type de greffe
- L'interruption des mesures de protection environnementale (isolement flux laminaire)

Le risque aspergillaire augmente d'autant plus que plusieurs de ces facteurs se cumulent. Ces critères ne peuvent s'appliquer aux patients non immunodéprimés parce qu'ils sont beaucoup moins nombreux.

Pour les patients bénéficiant d'une transplantation d'organe, le risque est lié aux particularités de l'organe transplanté, aux modalités du traitement immunosuppresseur et aux facteurs d'environnement.

Chez les patients peu ou pas immunodéprimés présentant une aspergillose invasive, les causes retrouvées sont similaires dans une étude multicentrique [59] et une méta-analyse [1]. Cette population représente 5.5 à 6.5 % de tout le cas.

Les facteurs de risques sont rapportés dans le tableau VII

Facteurs généraux	Facteurs locaux
Alcoolisme	Broncho Pneumopathie Chronique
Diabète	Obstructive
Insuffisance rénale	Tabagisme
Maladie de système	Antécédent de tuberculose
Corticothérapie prolongée à faible dose	Fibrose pulmonaire
	Radiothérapie médiastino-pulmonaire
	Mucoviscidose
	Cancer broncho-pulmonaire
	Une infection récente ou en cours à
	Pseudomonas aeruginosa,
	Staphylococcus aureus, Mycoplasma
	pneumoniae ou à des infections virales
	(cytomégalovirus, virus influenzae)

Tableau VII. Facteurs de risque d'API chez les patients peu ou pas immunodéprimés

Une série a montré pour 1187 autopsies réalisées en quatre ans en Allemagne (1993 –1996), 48 décès ont été causés par une aspergillose (4 %). Sur ces 48 décès, 8 % ne présentaient pas d'immunodépression évidente [60].

4.2. Signes cliniques

L'aspergillose pulmonaire invasive se présente le plus souvent comme une pneumopathie aiguë infectieuse résistante à une antibiothérapie à large spectre [3, 61].

Les signes cliniques sont alors :

- La fièvre supérieure à 38,5 °C, pratiquement constante ; elle peut initialement être absente (surtout en cas de corticothérapie).
- La toux parfois accompagnée d'une expectoration difficile blanche ou brunâtre.
- la dyspnée, fréquente, est dépendante de l'extension des lésions.
- Les hémoptysies ou crachats hémoptoïques, évocateurs.
- Les douleurs thoraciques localisées ou diffuses, souvent de type pleural, augmentées par la toux.
- L'auscultation pulmonaire est pauvre révélant des râles bronchiques ou plus rarement un foyer de râles crépitant voire un syndrome pleural.
- L'asthénie et l'anorexie sont également présentes.

Ces signes ne sont pas spécifiques et peuvent être rencontrés dans de nombreuses autres affections broncho-pulmonaires.

La fièvre supérieure à 38,5 °C et ne répondant pas à une antibiothérapie large spectre, est l'élément le plus important et doit faire évoquer le diagnostic surtout s'il existe des facteurs de risques associés.

4.3. Outils diagnostiques

La pratique clinique montre qu'il est difficile d'asseoir avec certitude le diagnostic d'aspergillose invasive. Des études autopsiques permettent de mieux cerner l'idée qu'il y a probablement une sous-estimation du diagnostic d'aspergillose pulmonaire aiguë invasive, en particulier chez les patients atteints de pathologies pulmonaires. Les premiers travaux autopsiques sur des séries indifférenciées de malades décédant en milieu hospitalier montraient une prévalence globale de 4 % d'aspergillose invasive [3, 4]. Bien que les données épidémiologiques concernant l'incidence nette de l'aspergillose invasive hors du contexte des pathologies hématologiques malignes soient pauvres, un certain nombre de données permettent d'affirmer son émergence, en particulier chez les patients atteints de BPCO [159].

La présentation de l'aspergillose pulmonaire invasive en dehors des pathologies malignes est volontiers aspécifique.

Parmi les signes cliniques, la constatation d'un bronchospasme serré et persistant est habituelle et souvent signalé dans la littérature [160]. Il est source d'augmentation des doses de corticothérapie sans que ces derniers réussissent à le faire céder efficacement. L'hémoptysie reste le signe fonctionnel le plus évocateur et bien que tardif, il marque l'invasion parenchymateuse et l'érosion vasculaire [159].

La culture est formelle, mais son rendement est faible (60 % de positivité dans les cas avérés).

La découverte sur un prélèvement trachéobronchique de formes filamenteuses à l'examen direct affirme la croissance du champignon et constitue un signe d'alerte significatif.

La découverte fortuite d'une colonisation aspergillaire trachéobronchique doit faire rechercher.

Une affection associée, en particulier de nature maligne.

Pour le diagnostic immunologique la problématique chez l'immunocompétent et l'immunodéprimé n'est pas la même. La sérologie reste utilisable chez l'immunocompétent.

Chez l'immunodéprimé, les méthodes de diagnostic biologique reposent sur la mise en évidence indirecte d'*Aspergillus*.

4.3.1 .Antigénémie aspergillaire

L'antigénémie aspergillaire repose sur l'identification dans le sérum ou dans le liquide de lavage broncho-alvéolaire d'un exoantigène polysaccharidique ubiquitaire de l'organe de fructification d'*Aspergillus* : le galactomannane (GM). Des études prospectives réalisées sur des cohortes de patients atteints d'hémopathie maligne ont démontré une sensibilité et une spécificité globales proches de 90 % pour le diagnostic d'aspergillose aiguë invasive [33]. Concernant le seuil de détection sérique, le seuil d'alerte est situé dès 0,5 ng/ml. Le seuil de positivité formel est 1 ng/ml et au-delà. Un test positif appelle un deuxième test de confirmation dans la foulée. Il est actuellement

recommandé chez les patients aplasiques de réaliser ce test en routine deux fois par semaine [34]. Toute élévation pathologique déclenche la deuxième ligne d'investigations.

La sensibilité et la spécificité globales de l'antigénémie aspergillaire (galactomannane) sont proches de 90 % pour le diagnostic d'aspergillose aiguë invasive de l'immunodéprimé.

Le seuil d'alerte est situé dès 0,5 ng/ml. Le seuil de positivité formel est 1 ng/ml et au-delà.

Ces tests sont également utiles en dehors du contexte hématologique, mais il existe des faux positifs [159] notamment chez l'immunocompétent. La stratégie diagnostique utilisée chez les patients neutropéniques consiste en une surveillance bi-hebdomadaire de l'antigénémie aspergillaire. Toute ascension significative implique la réalisation d'une tomodensitométrie thoracique qui révélera ou non des signes évocateurs.

La sérologie reste utilisable chez l'immunocompétent. [159]

4.3.2. Endoscopie bronchique et lavage broncho-alvéolaire (LBA)

La présence de filaments aspergillaires sur une aspiration bronchique n'a pas la même valeur selon qu'il s'agit d'un patient immunodéprimé ou non. En effet, la présence d'*Aspergillus* spp dans l'aspiration bronchique d'un patient neutropénique suspect de pneumopathie est considérée comme un argument fort pour une API [39]. Chez les autres patients, l'interprétation est plus difficile,

en particulier en cas de BPCO, la difficulté étant de départager une contamination ou une simple colonisation d'une authentique infection, surtout lorsque le prélèvement est pauci filamenteux. Il n'existe aucune étude chez les patients atteints de pathologies pulmonaires chroniques confrontant la valeur de l'aspiration bronchique à celle du lavage broncho-alvéolaire (LBA) en matière d'infection

fongique. Chez les patients immunodéprimés, l'isolement d'*Aspergillus* sur un lavage broncho-alvéolaire signifie une aspergillose pulmonaire aiguë invasive dans 2/3 des cas [40].

La valeur prédictive positive dépend du groupe à risque concerné : elle est de 82 % pour les greffés médullaires et d'environ 60 % pour les patients recevant une corticothérapie au long cours. Certains auteurs soulignent la grande valeur diagnostique d'un examen microscopique positif sur un prélèvement endoscopique révélant des filaments aspergillaires. La positivité d'une culture sur une aspiration bronchique ou un LBA est à considérer comme un argument aussi pertinent qu'une biopsie parenchymateuse pulmonaire [13, 21, 41].

Néanmoins, chez les patients neutropéniques, la réalisation de la fibroscopie bronchique avec LBA n'est pas systématiquement recommandée dans la mesure où le tableau clinique, la cinétique de l'antigénémie aspergillaire et les images scannographiques ont une très bonne valeur prédictive positive permettant souvent d'éviter les examens invasifs. En revanche, chez les patients BPCO, le peu d'évaluation de la fiabilité de l'antigénémie, la faible spécificité de l'imagerie rendent la réalisation d'une endoscopie bronchique avec LBA guidée

par les informations topographiques du scanner quasi indispensable. L'identification de filaments aspergillaires sera un argument décisif pour poser un diagnostic toujours difficile et décider de la mise en route du traitement.

4.3.3. Autres méthodes diagnostiques :

a) Méthodes d'amplification de l'ADN

Les *Polymerase Chain Reaction* (PCR), notamment la PCR quantitative en temps réel, sont en cours de développement. Les premiers résultats comparant la PCR à l'antigénémie ELISA sont discordants [80–83]. Néanmoins, elles représentent probablement une méthode d'avenir, en association avec l'antigénémie galactomannane pour le diagnostic précoce de l'aspergillose invasive chez les patients à haut risque.

b) Hémocultures

Elles ne sont pratiquement jamais positives dans les infections aspergillaires même en cas de dissémination. Lorsqu'une hémoculture pousse à *Aspergillus*, il s'agit dans la quasi-totalité des cas d'une contamination liée à la technique [84]. On note de rares cas positifs dans l'endocardite aspergillaire.

4.4. Imagerie

Une des avancées majeures est l'utilisation précoce de la tomodensitométrie pulmonaire. En effet, dans le diagnostic précoce d'aspergillose invasive, la tomodensitométrie présente une sensibilité très supérieure à la radiographie thoracique standard, peu contributive dans les

premiers jours voir les premières semaines alors que le scanner est déjà démonstratif [63].

L'apport diagnostique est indéniable dans la mesure où il est possible de réaliser des explorations scanographiques chez des patients fragiles et difficilement mobilisables, et dans le cadre d'une confrontation radioclinique intelligente [7, 64].

4.4.1. La radiographie pulmonaire

Les signes radiologiques de l'aspergillose invasive ne sont pas spécifiques [65].

Les lésions peuvent être uniques, multifocales, voire bilatérales [66]: condensations alvéolaires avec ou sans bronchogramme aérien, opacités nodulaires multiples. Une participation pleurale peut être associée.

Ce n'est qu'à la troisième semaine de l'évolution fongique que les signes gagnent en spécificité sous forme d'une image nodulaire ou d'une condensation avec un croissant gazeux très évocateur.

4.4.2. Tomodensitométrie

Il doit comprendre une acquisition hélicoïdale sur l'ensemble du thorax complétée par des coupes séquentielles millimétriques en haute définition (matrice : 512 x 512) centrées sur les lésions éventuelles.

Deux signes scannographiques ont été identifiés en tant qu'indicateurs de l'aspergillose pulmonaire invasive.

a) Le signe du halo

Le signe du halo (« CT halo sign ») correspond à une hyperdensité en verre dépoli entourant un nodule ou une masse. Le signe du halo est aspécifique [67] et se rencontre également dans de nombreuses pathologies [68] dont la tuberculose [69]. Cette augmentation floue de l'atténuation pulmonaire avec préservation des limites vasculaires et bronchiques correspond au liséré hémorragique entourant le foyer d'infarctus [70, 71]. Ce signe a été décrit pour la première fois par Kuhlman [6] chez des patients leucémiques atteints d'aspergillose invasive. Cette image est fugace et précoce, visible quelques jours durant la phase aplasique [7]. Elle est mieux mise en évidence en coupe tomodensitométrie haute résolution (HRCT). Sa disparition en quelques jours justifie pour de nombreux auteurs la réalisation rapide d'un scanner thoracique chez le patient neutropénique fébrile à haut risque d'infection fongique.

Chez le patient non neutropénique notamment chez les transplantés d'organes solides, Le signe du halo est peu spécifique ou peut manquer[40].

Ainsi, en raison de sa spécificité mais aussi de sa brièveté, il est important de réaliser le scanner thoracique le plus tôt possible dans l'évolution de la maladie aspergillaire. Cette stratégie de prise en charge permet de gagner au moins une semaine sur le temps diagnostique de l'aspergillose et améliore par conséquent son pronostic global.

Dans notre série, ce signe représente 75% des cas.

b) Le signe du croissant gazeux (« air-crescent sign »)

D'abord décrit sur les radiographies thoraciques standards [72], ce signe est mieux visible sur le scanner en haute résolution. Il correspond à une zone de densité aérique de la forme d'un croissant ou circonférentielle au sein d'un nodule ou d'une condensation alvéolaire. Il sépare un séquestre de la paroi du nodule ou de la condensation [39]. Le signe du croissant gazeux (cavitation) apparaît lors de la réparation de la neutropénie. La résorption de la zone nécrotique envahie par les hyphes d'*Aspergillus*, par les neutrophiles et leucocytes conduit à une détersion du parenchyme pulmonaire. Le risque d'hémoptysie est maximal à cette période (lésions proches des gros vaisseaux pulmonaires) [73]. Ce signe du croissant gazeux n'est pas pathognomonique de l'aspergillose, cependant en cas de leucémie aiguë, il est hautement suggestif de maladie fongique à filamenteux. Ce signe est tardif et ne conduit au diagnostic que dans moins d'un tiers des cas. Dans notre série, ce signe représente 75% des aspects évocateurs.

Dans certains cas, la réalisation d'un scanner thoracique de contrôle est souhaitable pour suivre l'évolution de certaines lésions non spécifiques afin de rechercher l'apparition de signes plus évocateurs: apparition d'un halo en verre dépoli ou d'une excavation d'un nodule plein ou d'une condensation parenchymateuse

c) Impact de l'utilisation de l'examen tomodensitométrique chez les patients neutropéniques fébriles

Dans l'étude de Caillot et al (portant sur 86 patients au diagnostic prouvé), depuis 1992, le scanner thoracique fait partie de la prise en charge du patient neutropénique fébrile [7, 64]. Le gain de temps pour le diagnostic d'aspergillose pulmonaire invasive à partir de la première manifestation clinique a été raccourci de 7,4 +/- 5 jours avant 1992 à 1,6 +/- 1,3 jour depuis 1992 ($p = 0,0001$). Dans le même temps, une réduction de la mortalité liée à l'aspergillose invasive de 54 % à 18 % ($p = 0,008$) a été observée entre ces deux périodes.

La tomodensitométrie, outre le diagnostic précoce, permet une approche topographique précise et une évaluation de la gravité de l'infection intraparenchymateuse. Elle guide les actes à visée mycologique : fibroscopie, ponction-aspiration transpariétale éventuelle.

d) Évolution temporelle de la sémiologie tomodensitométrique chez le patient neutropénique

Kuhlman a décrit dès 1985 l'évolution des lésions d'aspergillose invasive chez 19 patients ayant une leucémie aiguë [5, 6]. Sur 11 scanners précoces, il observe dix signes du halo et sur neuf scanners retardés, sept signes du croissant gazeux.

Caillot a analysé la modification sémiologique de 71 scanners thoraciques chez 25 patients neutropéniques ayant un diagnostic prouvé histologiquement

[7]. La principale caractéristique étudiée est la présence d'un signe évocateur (halo ou excavation) durant l'évolution. Il identifie quatre périodes : (Tableau VIII)

	J0	J2-J5	J6-J10	J11-J19
Patients avec TDM (n)	24	13	18	16
Signe du Halo typique	100%	68%	22%	19%
TDM non spécifique		31%	50%	18%
Signe du croissant typique		8%	28%	63%
PNN / mm3 (mediane)	0	0	900	2900

Tableau VIII. Évolution temporelle des signes TDM chez les patients neutropéniques d'après [7]

Le signe du halo est, dans cette étude, très précoce, mais fugace, ce qui justifie la réalisation d'un scanner tôt dans l'évolution de l'aspergillose, idéalement dans les cinq premiers jours après l'apparition de la maladie.

Le signe du croissant est d'apparition tardive (> J10), lors de la récupération de la neutropénie et inconstant. Une étude rétrospective sur 21 patients consécutifs au diagnostic d'aspergillose invasive prouvé a montré la présence du signe du croissant gazeux dans 48 % [74]. Il a été observé préférentiellement chez les patients présentant initialement de volumineuses lésions (condensations ou masses).

Dans notre étude, nous avons répertorié les lésions élémentaires parenchymateuses en cinq principales catégories sémiologiques conformant à la

nomenclature de la Société Française d'Imagerie Thoracique dérivée de la Fleischner Society [172].

Ces lésions élémentaires sont: les micronodules, les nodules, les masses, les plages de condensation alvéolaire, l'hyper atténuation en verre dépoli.

Parmi ces lésions, certaines (nodules, masses et condensation) pouvaient présenter un verre dépoli péri-lésionnel correspondant au signe du halo ou encore une excavation correspondant au signe du croissant gazeux. Nous avons défini ces deux signes comme « évocateurs » du diagnostic d'aspergillose pulmonaire invasive.

Concernant le quatrième cas associé à un anévrisme de l'artère pulmonaire gauche. Nous avons retrouvé dans la littérature quelques rares cas d'anévrismes compliquant des infections aspergillaires notamment dans la forme invasive [173, 171].

Des définitions élaborées par deux groupes internationaux (Invasive Fungal Infections Cooperative Group de l'EORTC/MSG et le National Institute of Allergy and Infectious Diseases–Mycosis Study Group), stratifiées en fonction du degré de certitude diagnostique ont été publiées [4]. Trois catégories ont été proposées :

- *Aspergillose invasive prouvée* sur l'existence d'un critère histologique (présence de champignons filamenteux au sein d'une lésion tissulaire) et l'identification du champignon en culture

- ***Aspergillose invasive probable*** : terrain à risque et un critère clinique/radiologique majeur de localisation viscérale (par exemple infiltrat pulmonaire avec présence d'un halo, d'un croissant gazeux ou d'une cavité au sein d'une condensation), ou deux mineurs (par exemple symptômes d'infection respiratoire basse : toux, douleur thoracique, dyspnée, hémoptysie, frottement pleural, infiltrat radiologique non inclus dans les critères majeurs), et un critère microbiologique
- ***Aspergillose invasive possible*** : terrain à risque et un critère clinique/radiologique majeur de localisation viscérale (ou deux mineurs) ou un critère microbiologique.

Aspergillose prouvée	Aspergillose probable	Aspergillose possible
Examen histo/cyto montrant des hyphes à partir d'une ponction aspiration ou d'une biopsie associée à des altérations tissulaires (en microscopie ou en imagerie)	Présence d'au moins un facteur lié à l'hôte et un critère microbiologique et un critère clinique majeur (ou 2 mineurs)	Présence d'au moins un facteur lié à l'hôte et d'un critère microbiologique ou d'un critère clinique majeur (ou 2 mineurs)
Ou culture positive à partir d'un prélèvement obtenu stérilement d'un site compatible avec l'infection normalement stérile et cliniquement et radiologiquement anormale		

Critères liés à l'hôte:

- Neutropénie (< 500 PNN/mm³, > 10 j)
- Fièvre > 96 h malgré une ATB à large spectre appropriée chez un patient à risque élevé
- Température $> 38^{\circ}\text{C}$ ou $< 36^{\circ}\text{C}$ ET 1 élément suivant
- Neutropénie > 10 j dans les 60 j précédents
- Agents immunosuppresseurs dans les 30 j précédents
- Mycose invasive prouvée ou probable lors d'une neutropénie antérieure
- GVH ($\geq$ grade 2) ou GVH chronique extensive
- Corticothérapie > 3 semaines dans les 60 j précédents

Critères microbiologiques:

- Culture d'*Aspergillus* sp. à partir d'un ECBC ou d'un LBA
- Examen direct positif dans ECBC ou LBA
- Antigène aspergillaire positif dans le LBA ou au moins 2 prélèvements sanguins

Critères cliniques:

Doivent être en rapport avec le site du prélèvement positif et l'épisode en cours

- **Signes Majeurs = Scanner thoracique**

Halo (flou en verre dépoli à la périphérie d'un nodule)

Croissant gazeux (réparation de la neutropénie)

Cavité au sein d'un infiltrat

- **Signes Mineurs =**

Signe ou symptôme d'infection respiratoire basse

Anomalies radiologiques autres que celles décrites

Épanchement pleural

Il est important de souligner que cette classification a été créée dans un but de standardisation pour les travaux de recherches cliniques.

Subira a évalué l'applicabilité clinique de ces définitions en étudiant rétrospectivement 22 patients consécutifs avec un diagnostic d'aspergillose pulmonaire invasive prouvé à l'autopsie [62]. Seuls deux patients présentaient une aspergillose invasive prouvée et six patients une aspergillose invasive probable selon les critères de l'EORTC/MSG. Néanmoins, seuls neuf patients ont bénéficié de la réalisation d'un scanner ce qui affaiblit fortement ce travail.

En conclusion, la classification EORTC/MSG est un outil de standardisation qui ne doit pas être utilisée dans la prise en charge décisionnelle en rejetant les patients suspects d'API qui ne remplissent pas les critères d'aspergillose prouvée et/ou probable.

4.5. Traitement :

La première ligne de traitement consiste en une monothérapie anti-aspergillaire (ou bithérapie comme traitement de sauvetage).

Le voriconazole est l'agent de première ligne recommandé chez l'immunodéprimé.

- Sa valeur reste à établir chez l'immunocompétent.
- L'amphotéricine B reste potentiellement une option thérapeutique de première ligne ou une alternative de choix.
- Les autres antifongiques sont l'itraconazole et la caspofongine.

- L'embolisation ou la chirurgie peuvent être proposées dans les lésions proches d'une structure vasculaire

4.6. Formes topographiques :

L'angiotropisme de l'*Aspergillus* conduit à l'invasion des vaisseaux. L'occlusion des artères de moyen ou gros calibre par les hyphes aboutit à des foyers d'infarctus pulmonaires. Plus rarement le micro-organisme envahit les voies aériennes plutôt que les vaisseaux. L'aspergillose invasive centrée sur les voies aériennes représente 14 à 37 % des cas. L'aspergillose broncho-invasive (« airway-invasive » chez les auteurs anglo-saxons) comme la forme angio-invasive survient chez les patients immunodéprimés. Le diagnostic histologique est caractérisé par la présence d'hyphes sous la membrane basale [18]. Le cadre nosologique de l'aspergillose broncho-invasive peut se diviser en :

- *Aspergillose broncho-invasive aiguë*
- *Aspergillose broncho-invasive chronique* (encore nommé aspergillose chronique nécrosante ou semi-invasive (confère chapitre aspergillose semi invasive).

L'aspergillose broncho-invasive aiguë est responsable d'un spectre de pathologie comprenant la [trachéobronchite nécrosante pseudomembraneuse](#), la [bronchiolite exsudative](#) et la [broncho-pneumopathie](#). L'apport de l'endoscopie est majeur dans les formes proximales [88]. Si les facteurs de risques, la présentation clinique, les tests sérologiques et le traitement sont similaires à la forme angio-invasive, l'imagerie diffère. Elle est non spécifique. Le scanner haute résolution est le miroir de la pathogénie de la maladie [160].

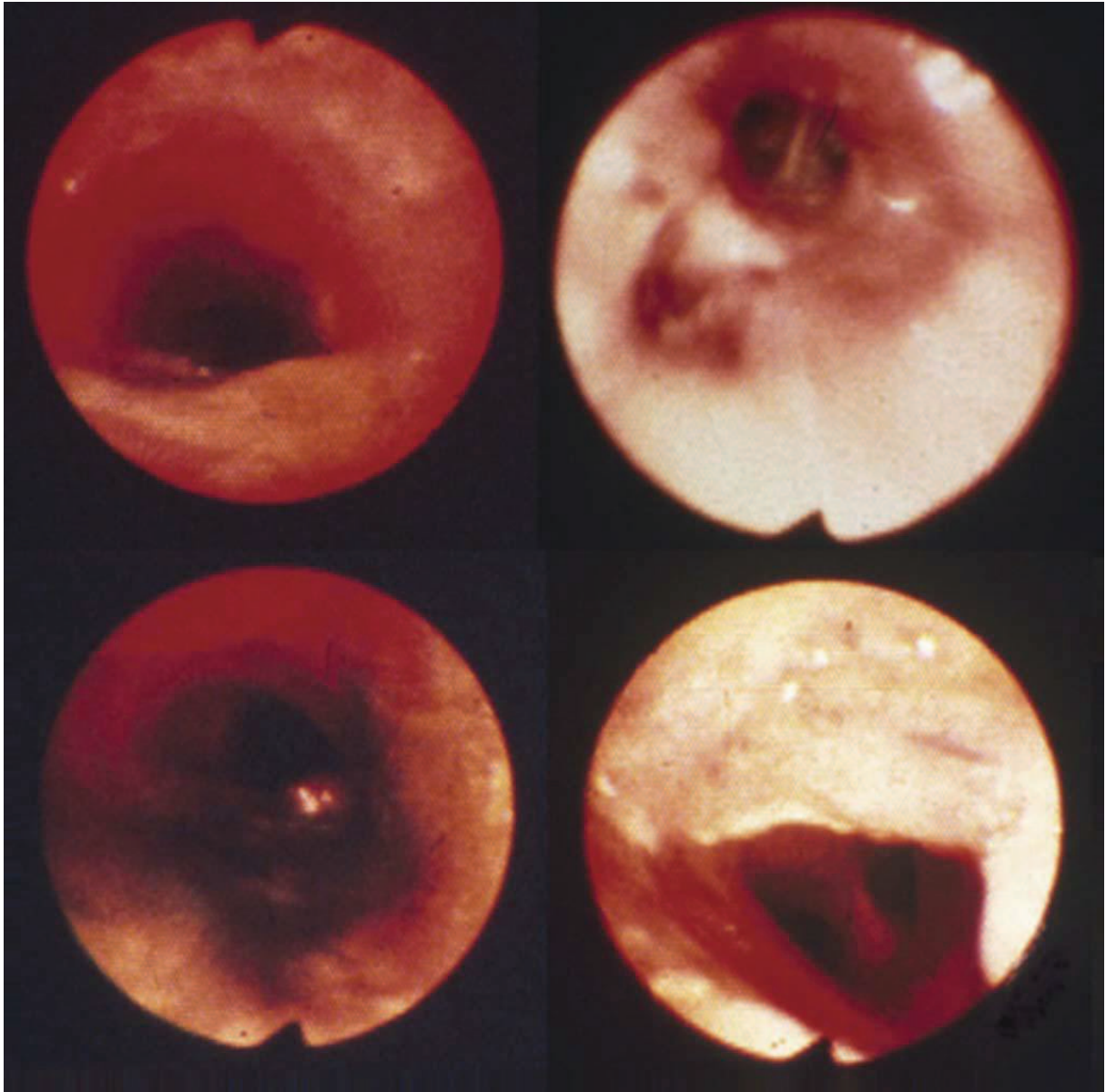


Figure 5 : Vues macroscopiques endobronchiques : aspects d'aspergilloses trachéobronchiques nécrosantes et pseudomembraneuses d'Après [157].

Dans la série princeps de Logan portant sur neuf patients, les anomalies scanographiques présentaient une topographie à prédominance péri-bronchique. Des plages de condensations péri-bronchiques ou lobaires, des micronodules centrolobulaires et des plages de verre dépoli ont été le plus fréquemment rencontrés [18]. Il a également rapporté chez deux patients une apparition ou une aggravation des bronchectasies.

4.6.1. Atteinte des voies aériennes proximales

Selon Franquet, cette forme surviendrait sur un terrain d'immunodépression modérée [89]. Les lésions sont un épaississement nodulaire péri-bronchique, de multiples nodules endobronchiques et un épaississement des parois bronchiques.

4.6.2. Bronchiolite aspergillaire

Le scanner haute résolution permet de mieux mettre en évidence l'atteinte bronchiolaire. Elle associe des micronodules centro-lobulaires branchés en « arbre à bourgeon » et un épaississement micronodulaire péri-bronchique de topographie disséminée dans le poumon, mais avec une prédominance pour les lobes supérieurs. Ce motif est rencontré dans de nombreuses pathologies (bronchopneumonie infectieuse, bronchiolite oblitérante, tuberculose, BOOP etc..) et ne témoigne que de l'atteinte des voies aériennes distales.

4.6.3. Bronchopneumopathie aspergillaire

Elle conduit à des plages de condensations péri-bronchiques ou plus rarement lobaires.

4.6.4. Trachéobronchite nécrosante (plus ou moins pseudomembraneuse)

Cette forme est plus fréquente chez les patients transplantés pulmonaires [90] [91] et les patients VIH au stade SIDA avancé [92]. Néanmoins, 25 % des patients ne sont apparemment pas immunodéprimés [3]. Une atteinte laryngée invasive ulcérate chez un patient asthmatique utilisant des glucocorticoïdes

inhalés a été décrite [93]. Les atteintes varient de la trachéobronchite modérée associée à une production excessive de mucus et une réaction inflammatoire, à la trachéobronchite avec présence d'ulcères (souvent autour d'un fil de suture pour les greffons pulmonaires) et la trachéobronchite extensive pseudomembraneuse de pronostic redoutable. La distinction entre infection et colonisation dans le poumon transplanté peut être problématique.

Environ 80 % des patients atteints d'une trachéobronchite aspergillaire sont symptomatiques. Ces symptômes peuvent être attribuables à d'autres causes comme le rejet après transplantation pulmonaire. Ils incluent la toux, la fièvre, la dyspnée, les douleurs thoraciques et l'hémoptysie. Au fur et à mesure que la maladie progresse, les symptômes deviennent plus sévères. Les patients atteints de trachéobronchite pseudomembraneuse peuvent développer un stridor unilatéral reflétant l'obstruction de la lumière aérienne par du matériel nécrotique et fongique. Rarement, une perforation trachéale ou bronchique peut survenir.

La bronchoscopie avec biopsies bronchiques pour l'étude microbiologique et la culture est le seul moyen de faire le diagnostic pré-mortem.

Le scanner, le plus souvent normal, peut montrer une infiltration de la graisse para-trachéale, une diminution de calibre de la trachée avec une irrégularité de ses parois et un pneumo médiastin [94]. Parmi les atteintes atypiques, un aspect d'épaississement péri bronchique bilatéral proximal sans anomalie parenchymateuse, médiastinale ou de la trachée a été rapporté [95], ainsi qu'une calcification trachéale [96].

4.7. Formes cliniques selon le terrain

4.7.1. Aspergillose pulmonaire invasive et glucocorticoïdes

Les glucocorticoïdes systémiques sont employés de façon intensive dans les greffes de cellules souches hématopoïétiques, les transplantations d'organes solides et le traitement des hémopathies malignes (leucémies, lymphomes et myélomes multiples). Ils sont également utilisés pour les maladies systémiques (Lupus érythémateux diffus, polyarthrite rhumatoïde) et les pathologies pulmonaires chroniques (asthme, bronchopneumopathie obstructive chronique, sarcoïdose). Cette utilisation accrue des glucocorticoïdes a conduit à l'augmentation de la population immunodéprimée.

L'action des glucocorticoïdes sur l'infection aspergillaire semble dépendre des modalités d'utilisation (dose, durée, et mode d'administration). Les glucocorticoïdes inhalés ont un potentiel à causer des infections fongiques invasives inférieur à celui des glucocorticoïdes systémiques. Néanmoins, plusieurs cas d'aspergillose invasive ont été reportés pour de fortes doses de glucocorticoïdes inhalés [97–99]. L'introduction de nouvelles molécules immunosuppressives plus sélectives (comme la cyclosporine ou le tacrolimus) dans les transplantations d'organes solides permet de réduire les doses de corticoïdes nécessaires au maintien de la fonction du greffon et ainsi de diminuer le risque de complications infectieuses.

Les corticoïdes conduisent à une dysfonction du système immunitaire de l'hôte, mais également à une augmentation du taux de croissance d'*Aspergillus*.

Il existe des différences notables entre les caractéristiques histopathologiques de l'aspergillose pulmonaire invasive induite par les corticoïdes et celle due à la neutropénie. L'infiltration inflammatoire monocyttaire est limitée. L'invasion par les filaments aspergillaires des vaisseaux est importante [100]

La transplantation de cellules souches hématopoïétiques représente le modèle humain ou l'association entre glucocorticoïdes et aspergilloses invasives a été le mieux étudiée.

De hautes doses cumulées de glucocorticoïdes administrés pour la prophylaxie ou le traitement de la maladie du greffon contre l'hôte sont associés à un risque accru de contraction d'aspergillose invasive ainsi qu'à une élévation de la mortalité globale. Wald et al a montré, chez des patient transplantés de cellules souches hématopoïétiques, qu'un traitement par Prednisone à des doses supérieures à 1mg/kg/j administré plus de sept jours avant le début d'une aspergillose invasive multipliait le risque d'acquisition retardée de cette affection par trois par rapport à des patients n'ayant pas pris de traitement corticoïde [58]. De même, Marr a montré que les glucocorticoïdes administrés tardivement après la transplantation de moelle osseuse augmentaient le risque d'aspergillose de façon dose dépendante [101].

Des faits similaires ont été notés chez d'autres patients recevant une corticothérapie à forte dose dans le cadre de transplantation d'organes solides [102], de maladies de système, de myélome [103] ou de SIDA. La majorité de patients développant une aspergillose pulmonaire invasive après avoir bénéficié

d'un traitement glucocorticoïde présentent d'autres facteurs de risque immunologique ou des maladies générales sous jacentes.

Un cas rapporte la survenue d'une aspergillose pulmonaire invasive d'évolution fatale après administration systémique de dexaméthasone pour la prophylaxie d'oedème cérébral [104].

4.7.2. Aspergillose invasive et BPCO

L'aspergillose pulmonaire invasive est de plus en plus reconnue comme étant une cause d'insuffisance respiratoire aiguë chez les patients porteurs de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) et traités par glucocorticoïdes. Les glucocorticoïdes inhalés sont utilisés de façon répandue chez les patients présentant une bronchopneumopathie chronique obstructive même si leur efficacité reste encore débattue. Leur activité immunosuppressive locale et systémique favorise les infections fongiques. De plus l'altération du revêtement ciliaire du poumon pathologique encourage également la colonisation et l'infection aspergillaire. Les patients porteurs de bronchopneumopathie chronique obstructive décompensent fréquemment avec des exacerbations de leur maladie sous-jacente. Alors que les infections virales et bactériennes sont fréquemment rencontrées, des études se sont concentrées récemment sur l'infection fongique comme une cause possible de détresse respiratoire aiguë. En particulier les infections à *Aspergillus* sont rapportées chez les patients BPCO traités par corticothérapie chronique. Rello et coll. ont décrit l'aspergillose pulmonaire invasive chez huit patients atteints de BPCO [105]. Quatre de ses patients bénéficiaient de faibles doses ou des cures courtes de

corticostéroïdes (doses cumulées allant de 170 milligrammes à 500 milligrammes) et les autres recevaient des doses plus élevées durant de périodes plus longues. Bulpa a confirmé le sombre pronostic de l'aspergillose invasive chez le même groupe de patients hospitalisés pour une détresse respiratoire aiguë nécessitant une ventilation mécanique [106].

La dose et la durée de la corticothérapie significativement responsables du risque d'aspergillose invasive n'ont pas encore été établies. Un cas clinique semble confirmer l'hypothèse que le risque d'aspergillose invasive peut survenir avec des doses plus faibles ou avec une durée plus courte en cas de pathologie pulmonaire chronique [107].

Il existe un facteur de confusion important, car les études de la littérature se sont intéressées à la survenue d'aspergillose pulmonaire invasive chez une population porteuse de BPCO et systématiquement traitée par corticostéroïdes (inhalés ou systémiques) [105, 106, 108–110]. Il nous apparaît donc difficile de faire la part des choses entre les atteintes pulmonaires et l'action des glucocorticoïdes.

4.7.3. Aspergillose invasive et tumeurs solides

La prévalence de l'aspergillose invasive à l'autopsie chez des patients présentant une tumeur solide est très faible (0,69 %). Une étude rétrospective récente portant sur 13 patients a identifié les facteurs de risque et les caractéristiques cliniques et radiologiques de l'aspergillose invasive chez des patients avec des tumeurs solides [111]. Les auteurs ont utilisé le consensus

EORTC/MSG pour l'inclusion des malades. Neuf patients présentaient la forme pulmonaire de l'infection, trois patients une atteinte neurologique. Huit patients ont bénéficié d'un scanner qui a montré des lésions excavées chez cinq d'entre eux. Six patients étaient traités par corticothérapie à forte dose. Les autres facteurs d'immunodépression étaient une chimiothérapie cytotoxique chez quatre patients et une radiothérapie chez deux patients. Les résultats de cet article ne sont pas détaillés, mais il apparaît que tous les patients avec des lésions cérébrales ont reçu des corticoïdes. Les auteurs insistent sur le fait que les corticostéroïdes sont le facteur prédisposant prédominant chez ce groupe de patients.

5. Aspergilloses allergiques

Ces manifestations se caractérisent par une hypersensibilité de l'hôte envers l'*Aspergillus*.

5-1. Aspergillose broncho-pulmonaire allergique (ABPA)

5.1.1. Définition

L'aspergillose broncho-pulmonaire allergique est une réponse bronchique, médiée par le système immunitaire à l'inhalation de spores d'*Aspergillus*.

Les premiers cas d'aspergillose broncho-pulmonaire allergique ont été décrits par Hinson et Peppys (qui ont laissé leurs noms à la postérité et à la maladie) en Grande-Bretagne en 1952 [22].

Cette maladie est liée au développement d'une réaction d'hypersensibilité immédiate à IgE (type I) et semi-retardée à anticorps précipitants anti-aspergillaires (type 3). L'implication d'une réaction de l'immunité cellulaire a été avancée. L'*Aspergillus fumigatus* est le plus souvent en cause.

Cette réponse immunologique d'hypersensibilisation pérennise une maladie inflammatoire chronique bronchique, qui entraîne une destruction progressive de l'architecture du poumon.

Les lésions bronchiques secondaires à la présence d'*Aspergillus* surviennent préférentiellement dans les grosses bronches proximales, mais peuvent également survenir au niveau des petites voies aériennes.

Histologiquement, il en résulte des bronchectasies sans sténose et des impactions mucoïdes.

Il s'agit d'une maladie rare dont la prévalence est variable selon les critères diagnostiques utilisés. L'aspergillose bronchopulmonaire allergique (ABPA) ou maladie de Hinson-Pepys est une affection secondaire à des réactions d'hypersensibilité aux antigènes aspergillaires, en particulier *A. fumigatus*. Alors qu'elle est observée chez 1 à 2 % des patients asthmatiques et jusqu'à 6 % des patients atteints de mucoviscidose, l'ABPA peut se voir exceptionnellement chez des sujets sains exposés à des inhalations répétées et/ou massives de spores aspergillaires [8].

5.1.2.Diagnostic

Le tableau clinique typique comporte un asthme développé sur terrain atopique, avec une sensibilité cutanée et biologique envers *A. fumigatus* [7]. Lors des phases aiguës, la symptomatologie associe une crise d'asthme, une bronchorrhée avec parfois l'expectoration de moules bronchiques, parfois des douleurs thoraciques d'allure pleurale et une fièvre.

Des opacités pulmonaires hétérogènes récidivant dans des territoires différents, dans un contexte d'aggravation de la dyspnée, avec fièvre et majoration de l'expectoration. Le bronchospasme est habituellement sévère et peut s'accompagner de l'expectoration d'impactions mucoïdes [7].

- ***Signes radiologiques***

Ils sont de deux ordres, les uns reflétant l'atteinte bronchique et le retentissement de la bronchopathie sur le parenchyme pulmonaire et les autres étant l'expression de la réaction allergique pulmonaire. La radiographie pulmonaire peut être normale à un stade initial, tandis qu'apparaissent progressivement des bronchectasies.

Le scanner thoracique en coupe fine à haute résolution (HRCT) permet une cartographie précise des lésions.

(a) Le syndrome bronchique

Il est fait de signes directs traduisant l'épaississement pariétal bronchique, la dilatation des lumières bronchiques proximales et volontiers kystiques et des impactions mucoïdes dans les bronches dilatées. Les signes sont bilatéraux, mais prédominant dans les lobes supérieurs. Des troubles de ventilation à type de collapsus non aérés lobaires ou des pneumonies obstructives en aval des impactions sont possibles.

(b) Le syndrome alvéolaire

Durant les exacerbations, les données caractéristiques sont (lésions labiles) : infiltrats parenchymateux hétérogènes ou péri-hilaires migrants [7].

Le syndrome alvéolaire peut être systématisé ou non et résulte d'une infiltration pulmonaire allergique riche en éosinophiles. Ces opacités régressent sous corticoïdes, mais peuvent récidiver dans d'autres territoires.

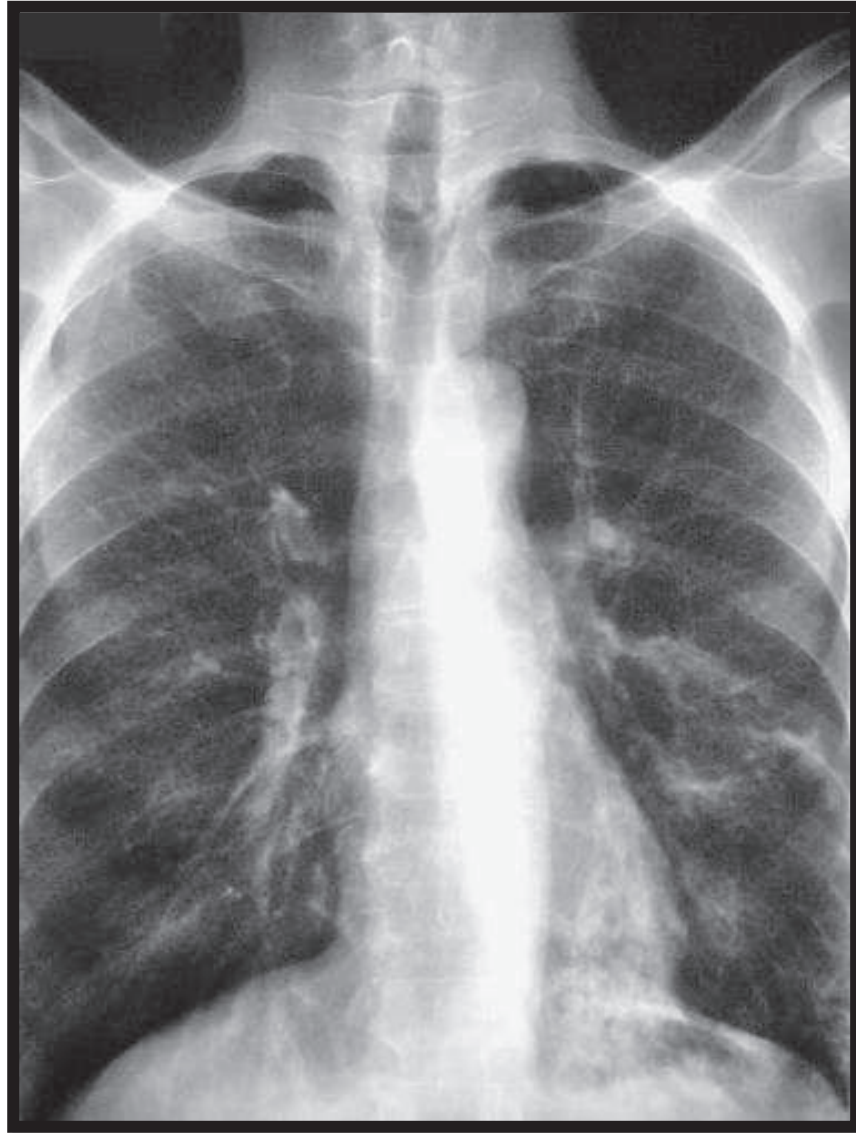
À un stade évolué de la maladie, on observe des lésions de fibrose, d'emphysème localisé et de cavitation.

Des variantes de la maladie existent avec chez certains patients une expression bronchique dominante sans infiltration alvéolaire éosinophilique et chez d'autres une expression d'hypersensibilité presque exclusive.

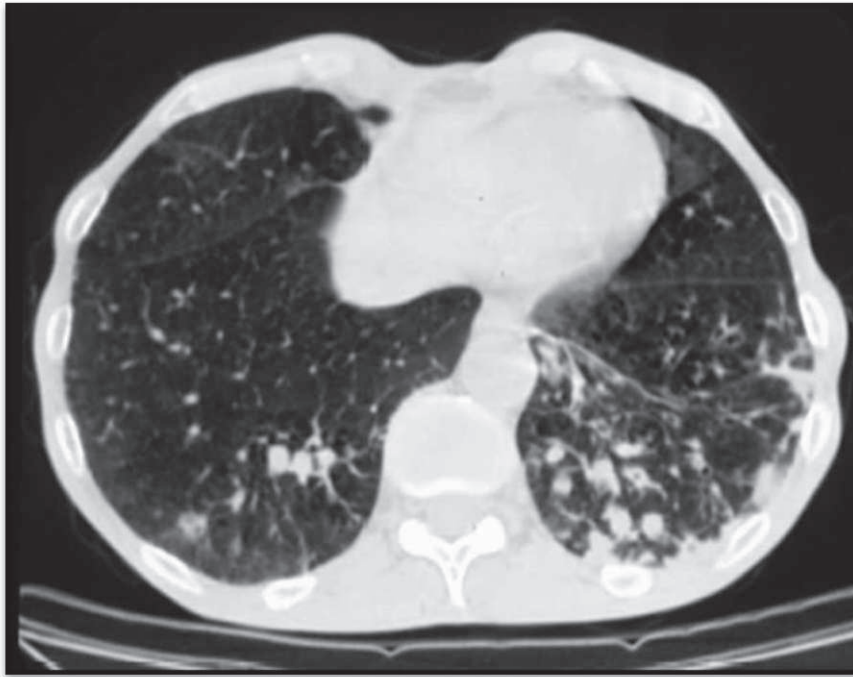
Les tests biologiques apportent une contribution essentielle au diagnostic d'ABPA. Les IgE totales sont particulièrement élevées ; leur concentration varie en fonction de la réponse au traitement. Une augmentation du taux d'IgG et d'IgE spécifiques (méthode Elisa) et une réaction cutanée immédiate sont fréquemment observées. L'éosinophilie sanguine est presque constante. La mise en évidence d'*Aspergillus fumigatus* dans l'expectoration ou dans le produit de lavage broncho-alvéolaire est fréquente, mais non spécifique.

Compte tenu de la présence inconstante des signes cliniques et para cliniques exposés ainsi que de l'existence de nombreux diagnostics différentiels, le diagnostic d'ABPA repose sur la mise en évidence de critères majeurs et mineurs [21, 48]. (Tableau V).Greenberger différencie [10] les ABPA avec bronchectasies centrales (ABPA-CB) et les ABPA avec séropositivité sans bronchectasies centrales (ABPA-S). Cette dernière forme d'ABPA serait moins sévère, mais pourrait aussi correspondre à une forme plus précoce de la maladie.

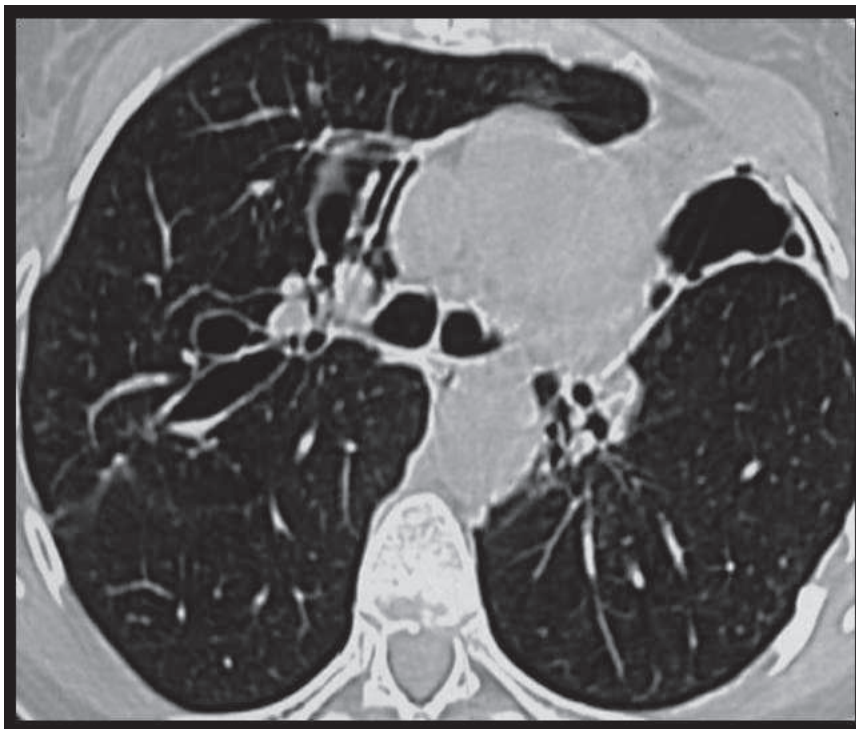
Dans l'ABPA-CB-ORF (avec bronchectasies centrales et autres données radiologiques), les anomalies fonctionnelles sont les plus sévères de même que le score de symptômes et le taux d'IgE anti-*A. fumigatus* [9].



Radiographie thoracique de face : opacités tubulées en doigts
centrales de gant correspondant aux dilatations de bronches



Scanner
thoracique en
coupes axiales
fenêtres
parenchymateus
es objectivant
des impactions
mucoïdes LI
bilatérales



Scanner thoracique
en coupes axiales
fenêtres
parenchymateuses
objectivant des DDB
cylindriques à paroi
épaissie LI
bilatérales

Critères majeurs	Critères mineurs
• Asthme • Infiltrats pulmonaires (antécédents, transitoires ou fixés, prédominant dans les lobes supérieurs) • Tests cutanés positifs envers A. fumigatus en lecture immédiate • IgE totales sériques supérieures à 1000 ng/mL • Présence d'anticorps précipitants envers A. fumigatus • Eosinophilie sanguine supérieure à 500 éléments/mm³ • Augmentation des IgE et/ou des IgG anti-A. fumigatus sériques • Présence de bronchectasies centrales/proximales	• Présence d'A. fumigatus dans les sécrétions bronchiques • Tests cutanés positifs envers A. fumigatus en lecture retardée • Présence de moules bronchiques dans l'expectoration (bouchons muqueux)

Tableau V : Critères diagnostiques pour l'aspergillose broncho-pulmonaire allergique

Le diagnostic est certain quand les huit critères majeurs sont présents. Il est hautement probable

lorsque six critères Majeurs sont présents, ou bien lorsqu'il y a cinq critères majeurs et au moins deux critères mineurs

Infiltrats pulmonaires ou hyperéosinophilie sérique peuvent être labiles, rapidement masqués par une corticothérapie

L'existence de bronchectasies est un critère diagnostique fort d'ABPA mais non constant

Une culture d'expectoration positive pour *A. fumigatus* n'est pas nécessaire pour le diagnostic (elle l'est dans environ 50 % des cas). La réactivité cutanée immédiate pour *A. fumigatus* est quasi constante. L'éosinophilie peut être élevée lors des phases aiguës de la maladie (jusqu'à 3000 éléments par millimètre cube). L'augmentation du taux des IgE totales est un marqueur utile de l'activité de la maladie. Le taux d'IgG spécifiques d'*A. fumigatus*, élevé chez les patients atteints d'ABPA, ne l'est pas chez les patients asthmatiques sensibilisés à *A. fumigatus*. Les autres tests discriminants sont les IgE spécifiques d'*A. fumigatus* et les anticorps précipitants anti-*A. fumigatus*. Les biopsies pulmonaires ou transbronchiques sont inutiles au diagnostic [7].

Le pronostic de l'ABPA est le plus souvent bon sur le long terme. Toutefois, certains patients évolueront vers un asthme corticodépendant ou une insuffisance respiratoire liée aux destructions bronchiques étendues. Le traitement dépend du stade de l'ABPA (Tableau 2).

Cinq stades pronostiques ont été décrits par Patterson et coll. [50]:

Stade I : exacerbations bronchospastiques avec majoration de la bronchorrhée, fièvre et apparition ou majoration des infiltrats pulmonaires : épisodes aigus caractéristiques de la maladie
Stade II : période de rémission clinique, radiologique et biologique (IgE totales, éosinophilie sanguine), avec possibilité d'arrêt de la corticothérapie pendant au moins six mois
Stade III : exacerbations récidivantes de la symptomatologie, ou doublement du taux d'IgE totales avec nouvel infiltrat radiologique chez des patients asymptomatiques
Stade IV : asthme corticodépendant
Stade V : stade avancé avec lésions de fibrose sur la radiographie de thorax et trouble ventilatoire obstructif et restrictif sur l'EFR

Tableau 2 : Stades évolutifs de l'aspergillose bronchopulmonaire allergique [10,11].

Ces stades ne représentent pas des phases obligatoires de la maladie mais aident à la décision thérapeutique.

5.1.3. Traitement

La corticothérapie orale demeure le traitement de référence de l'ABPA. Celle-ci permet une diminution de la symptomatologie clinique, radiologique et biologique en agissant sur la réaction immunitaire et l'inflammation secondaire. Le schéma thérapeutique validé est l'administration orale de Prednisone à 0,5

mg/kg par jour pendant 15 jours puis une diminution progressive sur six mois. Chez les patients présentant des exacerbations récidivantes, une posologie minimale de Prednisone au long cours peut être proposée.

L'itraconazole est à ce jour le seul antifongique évalué ayant montré son efficacité dans l'ABPA. Une revue Cochrane a repris les trois essais randomisés prospectifs étudiant l'efficacité de l'itraconazole dans l'ABPA. Selon cette méta-analyse, l'itraconazole à une posologie minimale de 200 mg/j sur une durée d'au moins 16 semaines, semble modifier l'activation immunologique associée avec l'ABPA et diminue le nombre d'exacerbations. Cependant, il manque des études sur le devenir à long terme, en particulier fonctionnel avant de pouvoir faire des recommandations définitives sur l'utilisation des antifongiques oraux dans l'ABPA [174].

5.2. Granulomatose bronchocentrique [32, 53]

Les limites de l'ABPA avec la granulomatose bronchocentrique sont mal définies. Sur le plan anatomopathologique, l'entité consisterait en une nécrose bronchique de petites bronches avec formation de granulome. Elle surviendrait chez des patients ayant ou n'ayant pas de terrain allergique. Les hyphes d'*Aspergillus* sont mis en évidence dans les granulomes dans 40 à 50 % des cas. Le parenchyme pulmonaire est le siège d'infiltration éosinophile et de fibrose.

Il n'y a pas d'invasion tissulaire par l'*Aspergillus*.

5.2.1. Imagerie

L'aspect radiologique habituel est celui d'une masse spiculée, isolée de deux à six centimètres de diamètre ou des images de condensation alvéolaire [54]. Cependant, de multiples nodules, des atélectasies, des impactions mucoïdes, des infiltrats réticulonodulaires ainsi que des cavitations ont été décrits. Les localisations sont fréquemment unilatérales avec une prédominance dans les lobes supérieurs. Le diagnostic différentiel en imagerie est celui de **lésion maligne**.

Le traitement est basé sur la corticothérapie par voie générale rarement la chirurgie d'exérèse.

5.3. Asthme aspergillaire

L'asthme aspergillaire est rare. Il est évoqué lorsqu'une sensibilisation IgE dépendante exclusive à *Aspergillus* est identifiée en l'absence d'anticorps précipitants. Il s'agit d'un asthme per annuel à recrudescence hivernale qui affecte en priorité les enfants. Il peut être reproduit par un test de provocation avec des antigènes aspergillaires.

5.4. Alvéolite allergique extrinsèque

Elle est également nommée pneumopathie d'hypersensibilité ou pneumopathie interstitielle granulomateuse. Cette maladie est liée à l'inhalation répétée et/ou massive d'antigènes variés (bactéries, champignons, agents chimiques, déjection d'oiseaux, etc.) conduisant à une sensibilisation systémique [21, 44]. Les particules se déposent dans les espaces aériens distaux en

produisant une réaction inflammatoire d'origine immunitaire. Les spores d'*aspergillus*, rarement en cause dans l'alvéolite allergique extrinsèque, sont retrouvées dans la maladie du poumon des fermiers et des malteurs.

Cette réaction est de type I (IgE) avec une composante à médiation cellulaire (type IV) et des complexes immuns (type III).

Les manifestations cliniques sont habituellement divisées en trois syndromes : aigu, subaigu et chronique. Cependant, il y a des chevauchements assez fréquents entre ces trois syndromes [53].

Le diagnostic est souvent retardé, car les symptômes ne sont pas spécifiques et il est parfois difficile de retrouver l'exposition à l'antigène. Le diagnostic repose sur la détection d'anticorps sanguin. Cependant tous les malades n'ont pas un titre élevé et des sujets normalement exposés ont parfois des anticorps élevés, sans aucune manifestation clinique.

La biopsie pulmonaire est quelquefois nécessaire pour un diagnostic de certitude. Les aspects histologiques habituels sont une bronchiolite cellulaire, une infiltration lymphocytaire interstitielle diffuse et des granulomes non caséux. Ces granulomes sont habituellement petits, mal limités et peu confluents à la différence des granulomes sarcoïdiens. La fibrose interstitielle, au dernier stade, peut être due à une exposition chronique. Les aspects radiologiques ne sont pas spécifiques et certaines associations sont caractéristiques et permettent d'évoquer le diagnostic.

5.4.1. Formes aiguës

Quelques heures après une exposition intense à l'agent inhalé, des troubles généraux et respiratoires apparaissent. Ces signes s'amendent habituellement en quelques heures ou quelques jours, mais ils peuvent se reproduire en cas de nouvelle exposition. La radiographie du thorax est souvent normale et peut le rester, même en cas de signes cliniques majeurs. La moitié des malades, présentant une radiographie thoracique normale, ont un aspect tomодensitométrique caractéristique avec de petits nodules centrolobulaires très peu denses. En cas de radiographie thoracique anormale, les opacités sont hétérogènes ou homogènes et simulent parfois un oedème pulmonaire. De plus, leur siège est typiquement dans les régions moyennes et inférieures des poumons, en épargnant les angles costodiaphragmatiques. Ces petits nodules centrolobulaires correspondent à des granulomes mal limités associés à une alvéolite dans la région centrale du lobule.

5.4.2. Formes subaiguës

Les symptômes cliniques sont voisins de la forme aiguë, mais plus discrets et peuvent être prolongés (pendant des semaines voir des mois). Les malades présentent des poussées aiguës sur un fond chronique d'altération des fonctions respiratoires. Les corticoïdes sont souvent efficaces à ce stade, cependant le retrait de l'exposition à l'antigène est le meilleur traitement. Bien qu'il existe d'importants chevauchements entre les formes radiographiques aiguës et subaiguës les opacités homogènes diffuses ne sont habituellement pas présentes à ce stade. Par contre, les opacités hétérogènes de petite taille

prédominant dans les régions moyennes et inférieures des poumons. Les nodules sont parfois si bien délimités qu'ils peuvent simuler une miliaire tuberculeuse ou des métastases pulmonaires. Même à ce stade, il est cependant possible que la radiographie du thorax soit normale. Les aspects tomодensitométriques caractéristiques avec des coupes fines millimétriques sont des nodules centro-lobulaires peu denses. C'est à ce stade que l'on retrouve le plus fréquemment des opacités en verre dépoli, qui existent également beaucoup plus rarement au stade aigu et qui peuvent aussi se trouver au stade chronique. Les images en verre dépoli correspondent à une infiltration interstitielle cellulaire et de petits granulomes dans les parois alvéolaires. Les opacités en verre dépoli sont diffuses, en motte, et ont souvent une distribution géographique atteignant les régions centrales et périphériques des poumons. Des coupes en expiration montrent un piégeage aérien à l'échelon lobulaire, qui est la traduction tomодensitométrique d'une bronchiolite obstructive. Ce piégeage peut se produire même si le parenchyme est apparemment normal en coupe inspiratoire. Il peut être associé à des images des perfusions en mosaïque qui sont plus fréquentes dans la forme chronique.

Dans la forme subaiguë, la présence de régions variable d'hyper atténuation représentant des images en verre dépoli, de piégeage respiratoire, un aspect en mosaïque, des régions pulmonaires d'aspect normal sur la même image ont un aspect caractéristique qui a été appelé par certains auteurs le « signe du fromage de tête » dont nous leur laissons l'originalité.

5.4.3. Formes chroniques

Une longue exposition à l'antigène peut être responsable d'une fibrose pulmonaire chronique. Les malades ont des signes cliniques sévères avec une dyspnée, une anorexie, une perte de poids, une fatigue et un malaise général. Malgré le retrait de l'exposition à l'antigène, les malades peuvent continuer d'avoir une aggravation clinique, aboutissant à une transplantation pulmonaire. Les aspects radiologiques sont assez caractéristiques avec une fibrose qui atteint les régions moyennes et supérieures des poumons.

Les coupes millimétriques retrouvent encore des nodules centro-lobulaires associés à des images en verre dépoli et surtout un aspect de perfusion en mosaïque. Celle-ci traduit une obstruction bronchiolaire étendue, qui entraîne un shunt du sang vers les régions les mieux ventilées. Quand les images de perfusion en mosaïque sont associées au piégeage expiratoire, l'aspect est assez caractéristique du diagnostic.

Les signes tomодensitométriques de la fibrose, dans la forme chronique, sont des opacités linéaires irrégulières, les images en rayon de miel et des bronchectasies par traction. Ces images ne sont pas spécifiques de la pneumopathie d'hypersensibilité, car on peut les retrouver dans de nombreuses autres maladies fibrosantes. Cependant, le siège est assez évocateur. Alors que dans la fibrose interstitielle primitive des atteintes fibreuses prédominent dans les bases et les régions sous pleurales, que dans la sarcoïdose elles tendent à envahir des régions moyennes et supérieures, les atteintes fibreuses de la forme

chronique prédominant dans les régions moyennes des poumons en épargnant les sommets et les bases, et ne sont pas nécessairement sous pleurales.

VI.CONCLUSION :

Bien connaître les différentes pathologies respiratoires aspergillaires est important afin de les évoquer précocement et d'en améliorer la prise en charge.

Les procédures diagnostiques des infections aspergillaires ont évolué. L'antigénémie aspergillaire a prouvé son intérêt dans l'aspergillose pulmonaire invasive du patient neutropénique mais doit trouver sa place chez les patients moins immunodéprimés. Les techniques de PCR sont en développement, avec un travail de standardisation qui permettra d'en préciser la valeur diagnostique.

L'imagerie et surtout grâce à la tomodensitométrie joue un rôle important en mettant en évidence des signes évocateurs d'aspergillose facilitant l'obtention d'un diagnostic plus précoce. Elle permet également de faire un bilan précis des lésions thoraciques : nombre, aspect, localisation, extension à la plèvre et au médiastin, atteinte vasculaire (risque d'hémoptysie) ; de guider les actes à visée diagnostique : fibroscopie, ponction-aspiration transpariétale, chirurgie ; de suivre l'évolution et peut ainsi objectiver les lésions d'excavation et l'aspect du croissant gazeux. La TDM permet également de mettre en évidence les séquelles et de dépister une rechute ou récurrence.

L'arsenal thérapeutique est en plein essor. Cela a modifié la prise en charge, le recours à la confirmation diagnostique étant moins systématique car les nouvelles molécules sont plus sûres et efficaces. La place respective des nouvelles molécules et celle des associations restent à définir.

La lenteur d'évolution des formes chroniques nécrosantes et leur caractère hétérogène rendent difficile les essais thérapeutiques dans cette indication. Si on peut extrapoler les données disponibles sur les médicaments validés dans l'aspergillose pulmonaire invasive, il faut garder en mémoire que les indications thérapeutiques et les durées de traitement restent spécifique à chacune des formes d'aspergillose bronchopulmonaire. Les mesures prophylactiques pour la forme invasive, dont le pronostic reste sévère, sont essentielles et bien codifiées chez les patients très immunodéprimés.

Bibliographie :

1. Lin SJ, Schranz J, Teutsch SM. Aspergillosis case-fatality rate: systematic review of the literature. *Clin Infect Dis* 2001;32:358–366
2. Kume H, Yamazaki T, Abe M, Tanuma H, Okudaira M, Okayasu I. Increase in aspergillosis and severe mycotic infection in patients with leukemia and MDS: comparison of the data from the Annual of the Pathological Autopsy Cases in Japan in 1989, 1993 and 1997. *Pathol Int* 2003;53:744–750
3. Denning DW. Invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 1998;26:781–803; quiz 804–785
4. Ascioglu S, Rex JH, de Pauw B, Bennett JE, Bille J, Crokaert F, Denning DW, Donnelly JP, Edwards JE, Erjavec Z, Fiere D, Lortholary O, Maertens J, Meis JF, Patterson TF, Ritter J, Selleslag D, Shah PM, Stevens DA, Walsh TJ. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus. *Clin Infect Dis* 2002;34:7–14
5. Kuhlman JE, Fishman EK, Burch PA, Karp JE, Zerhouni EA, Siegelman SS. Invasive pulmonary aspergillosis in acute leukemia. The contribution of CT to early diagnosis and aggressive management. *Chest* 1987;92:95–99
6. Kuhlman JE, Fishman EK, Siegelman SS. Invasive pulmonary aspergillosis in acute leukemia: characteristic findings on CT, the CT halo sign, and the role of CT in early diagnosis. *Radiology* 1985;157:611–614
7. Caillot D, Couaillier JF, Bernard A, Casasnovas O, Denning DW, Mannone L, Lopez J, Couillault G, Piard F, Vagner O, Guy H. Increasing volume and changing characteristics of invasive pulmonary aspergillosis on sequential thoracic computed tomography scans in patients with neutropenia. *J Clin Oncol* 2001;19:253–259
8. ANAES. Prévention du risque aspergillaire chez les patients immunodéprimés (Hématologie, Transplantation). In: Conférence de consensus de l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Paris, Institut Pasteur, 2000
9. Latge JP. *Aspergillus fumigatus* and aspergillosis. *Clin Microbiol Rev* 1999;12:310–350
10. Latge JP. The pathobiology of *Aspergillus fumigatus*. *Trends Microbiol* 2001;9:382–389

11. Germaud P, Haloun A. [Invasive nosocomial pulmonary aspergillosis]. *Rev Pneumol Clin* 2001;57:157–163
12. Henwick S, Hetherington SV, Patrick CC. Complement binding to *Aspergillus* conidia correlates with pathogenicity. *J Lab Clin Med* 1993;122:27–35
13. Bouchara JP, Tronchin G, Chabasse D. [Mechanisms and implications of the adhesion phenomenon in *Aspergillus fumigatus*]. *Pathol Biol (Paris)* 1994;42:640–646
14. Weig M, Reichard U, Gross U. Congress report. *Aspergillus fumigatus*—virulence and opportunism? *Mycoses* 2001;44:351–355
15. Paris S, Boisvieux-Ulrich E, Crestani B, Houcine O, Taramelli D, Lombardi L, Latge JP. Internalization of *Aspergillus fumigatus* conidia by epithelial and endothelial cells. *Infect Immun* 1997;65:1510–1514
16. Lionakis MS, Kontoyiannis DP. Glucocorticoids and invasive fungal infections. *Lancet* 2003;362:1828–1838
17. Greene R. The pulmonary aspergilloses: three distinct entities or a spectrum of disease. *Radiology* 1981;140:527–530
18. Logan PM, Primack SL, Miller RR, Muller NL. Invasive aspergillosis of the airways: radiographic, CT, and pathologic findings. *Radiology* 1994;193:383–388
19. Franquet T, Muller NL, Gimenez A, Guembe P, de La Torre J, Bague S. Spectrum of pulmonary aspergillosis: histologic, clinical, and radiologic findings. *Radiographics* 2001;21:825–837
20. Geftter WB, Weingrad TR, Epstein DM, Ochs RH, Miller WT. "Semi-invasive" pulmonary aspergillosis: a new look at the spectrum of aspergillus infections of the lung. *Radiology* 1981;140:313–321
21. Buckingham SJ, Hansell DM. *Aspergillus* in the lung: diverse and coincident forms. *Eur Radiol* 2003;13:1786–1800
22. Hinson K, Moon A, Plummer N. Bronchopulmonary aspergillosis. *Thorax* 1952;7:317–333
23. Finegold S, Will J, Murray J. Aspergillosis. A review and report of twelve cases. *Am J Med* 1959;27:463–482
24. Geftter WB. The spectrum of pulmonary aspergillosis. *J Thorac Imaging* 1992;7:56–74

25. Stevens DA, Kan VL, Judson MA, Morrison VA, Dummer S, Denning DW, Bennett JE, Walsh TJ, Patterson TF, Pankey GA. Practice guidelines for diseases caused by *Aspergillus*. Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2000;30:696–709
26. Kim SY, Lee KS, Han J, Kim J, Kim TS, Choo SW, Kim SJ. Semiinvasive pulmonary aspergillosis: CT and pathologic findings in six patients. AJR Am J Roentgenol 2000;174:795–798
27. Saraceno JL, Phelps DT, Ferro TJ, Futerfas R, Schwartz DB. Chronic necrotizing pulmonary aspergillosis: approach to management. Chest 1997;112:541–548
28. Karim M, Alam M, Shah AA, Ahmed R, Sheikh H. Chronic invasive aspergillosis in apparently immunocompetent hosts. Clin Infect Dis 1997;24:723–733
29. Hafeez I, Muers MF, Murphy SA, Evans EG, Barton RC, McWhinney P. Non-tuberculous mycobacterial lung infection complicated by chronic necrotising pulmonary aspergillosis. Thorax 2000;55:717–719
30. Franquet T, Gimenez A, Cremades R, Domingo P, Plaza V. Spontaneous reversibility of "pleural thickening" in a patient with semi-invasive pulmonary aspergillosis: radiographic and CT findings. Eur Radiol 2000;10:722–724
31. Kato T, Usami I, Morita H, Goto M, Hosoda M, Nakamura A, Shima S. Chronic necrotizing pulmonary aspergillosis in pneumoconiosis: clinical and radiologic findings in 10 patients. Chest 2002;121:118–127
32. Gotway MB, Dawn SK, Caoili EM, Reddy GP, Araoz PA, Webb WR. The radiologic spectrum of pulmonary *Aspergillus* infections. J Comput Assist Tomogr 2002;26:159–173
33. Franquet T, Muller NL, Gimenez A, Domingo P, Plaza V, Bordes R. Semiinvasive pulmonary aspergillosis in chronic obstructive pulmonary disease: radiologic and pathologic findings in nine patients. AJR Am J Roentgenol 2000;174:51–56
34. Kang EY, Kim DH, Woo OH, Choi JA, Oh YW, Kim CH. Pulmonary aspergillosis in immunocompetent hosts without underlying lesions of the lung: radiologic and pathologic findings. AJR Am J Roentgenol 2002;178:1395–1399
35. Denning DW, Riniotis K, Dobrashian R, Sambatakou H. Chronic cavitary and fibrosing pulmonary and pleural aspergillosis: case series, proposed nomenclature change, and review. Clin Infect Dis 2003;37 Suppl 3:S265–280

36. Costello P, Rose RM. CT findings in pleural aspergillosis. *J Comput Assist Tomogr* 1985;9:760–
37. Addrizzo-Harris DJ, Harkin TJ, McGuinness G, Naidich DP, Rom WN. Pulmonary aspergilloma and AIDS. A comparison of HIV-infected and HIV-negative individuals. *Chest* 1997;111:612–618
38. Kawamura S, Maesaki S, Tomono K, Tashiro T, Kohno S. Clinical evaluation of 61 patients with pulmonary aspergilloma. *Intern Med* 2000;39:209–212
39. Abramson S. The air crescent sign. *Radiology* 2001;218:230–232
40. Sans N, Giron J., Fajadet P., Galy-Fourcade D., Railhac J.J., Léophonte, P. "Le spectre" de la pathologie aspergillaire thoracique en imagerie. *Feuillets de Radiologie* 1999;39:273–283
41. Thompson BH, Stanford W, Galvin JR, Kurihara Y. Varied radiologic appearances of pulmonary aspergillosis. *Radiographics* 1995;15:1273–1284
42. Sansom HE, Baque-Juston M, Wells AU, Hansell DM. Lateral cavity wall thickening as an early radiographic sign of mycetoma formation. *Eur Radiol* 2000;10:387–390
43. Giron JM, Poey CG, Fajadet PP, Balagner GB, Assoun JA, Richardi GR, Haddad JH, Caceres JC, Senac JP, Railhac JJ. Inoperable pulmonary aspergilloma: percutaneous CT-guided injection with glycerin and amphotericin B paste in 15 cases. *Radiology* 1993;188:825–827
44. Soubani AO, Chandrasekar PH. The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis. *Chest* 2002;121:1988–1999
45. Regnard JF, Icard P, Nicolosi M, Spaggiarri L, Magdeleinat P, Jauffret B, Levasseur P. Aspergilloma: a series of 89 surgical cases. *Ann Thorac Surg* 2000;69:898–903
46. Yoon W, Kim JK, Kim YH, Chung TW, Kang HK. Bronchial and nonbronchial systemic artery embolization for life-threatening hemoptysis: a comprehensive review. *Radiographics* 2002;22:1395–1409
47. Munk PL, Vellet AD, Rankin RN, Muller NL, Ahmad D. Intracavitary aspergilloma: transthoracic percutaneous injection of amphotericin gelatin solution. *Radiology* 1993;188:821–823
48. Caillot D, Mannone L, Kara-Slimane F. [Invasive aspergillosis]. *Rev Prat* 2001;51:731–737
49. Greenberger PA. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:685–692

50. Patterson R, Greenberger PA, Harris KE. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Chest* 2000;118:7–8
51. Stevens DA, Schwartz HJ, Lee JY, Moskovitz BL, Jerome DC, Catanzaro A, Bamberger DM, Weinmann AJ, Tuazon CU, Judson MA, Platts–Mills TA, DeGraff AC, Jr. A randomized trial of itraconazole in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *N Engl J Med* 2000;342:756–762
52. Wark PA, Hensley MJ, Saltos N, Boyle MJ, Toneguzzi RC, Epid GD, Simpson JL, McElduff P, Gibson PG. Anti-inflammatory effect of itraconazole in stable allergic bronchopulmonary aspergillosis: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:952–957
53. Fria J. *Radiologie du Thorax*, 3 ed. Paris: Masson, 2002
54. Ward S, Heyneman LE, Flint JD, Leung AN, Kazerooni EA, Muller NL. Bronchocentric granulomatosis: computed tomographic findings in five patients. *Clin Radiol* 2000;55:296–300
55. Kontoyiannis DP, Bodey GP. Invasive aspergillosis in 2002: an update. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002;21:161–172
56. Yamazaki T, Kume H, Murase S, Yamashita E, Arisawa M. Epidemiology of visceral mycoses: analysis of data in annual of the pathological autopsy cases in Japan. *J Clin Microbiol* 1999;37:1732–1738
57. Groll AH, Shah PM, Mentzel C, Schneider M, Just–Nuebling G, Huebner K. Trends in the postmortem epidemiology of invasive fungal infections at a university hospital. *J Infect* 1996;33:23–32
58. Wald A, Leisenring W, van Burik JA, Bowden RA. Epidemiology of *Aspergillus* infections in a large cohort of patients undergoing bone marrow transplantation. *J Infect Dis* 1997;175:1459–1466
59. Cornet M, Fleury L, Maslo C, Bernard JF, Brucker G. Epidemiology of invasive aspergillosis in France: a six-year multicentric survey in the Greater Paris area. *J Hosp Infect* 2002;51:288–296
60. Vogeser M, Wanders A, Haas A, Ruckdeschel G. A four-year review of fatal Aspergillosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999;18:42–45
61. Denning DW. Diagnosis and management of invasive aspergillosis. *Curr Clin Top Infect Dis* 1996;16:277–299

62. Subira M, Martino R, Rovira M, Vazquez L, Serrano D, De La Camara R. Clinical applicability of the new EORTC/MSG classification for invasive pulmonary aspergillosis in patients with hematological malignancies and autopsy-confirmed invasive aspergillosis. *Ann Hematol* 2003;82:80–82
63. Hauggaard A, Ellis M, Ekelund L. Early chest radiography and CT in the diagnosis, management and outcome of invasive pulmonary aspergillosis. *Acta Radiol* 2002;43:292–298
64. Caillot D, Casasnovas O, Bernard A, Couaillier JF, Durand C, Cuisenier B, Solary E, Piard F, Petrella T, Bonnin A, Couillault G, Dumas M, Guy H. Improved management of invasive pulmonary aspergillosis in neutropenic patients using early thoracic computed tomographic scan and surgery. *J Clin Oncol* 1997;15:139–147
65. Aquino SL, Kee ST, Warnock ML, Gamsu G. Pulmonary aspergillosis: imaging findings with pathologic correlation. *AJR Am J Roentgenol* 1994;163:811–815
66. Brown MJ, Worthy SA, Flint JD, Muller NL. Invasive aspergillosis in the immunocompromised host: utility of computed tomography and bronchoalveolar lavage. *Clin Radiol* 1998;53:255–257
67. Gaeta M, Blandino A, Scribano E, Minutoli F, Volta S, Pandolfo I. Computed tomography halo sign in pulmonary nodules: frequency and diagnostic value. *J Thorac Imaging* 1999;14:109–113
68. Primack SL, Hartman TE, Lee KS, Muller NL. Pulmonary nodules and the CT halo sign. *Radiology* 1994;190:513–515
69. Gaeta M, Volta S, Stroschio S, Romeo P, Pandolfo I. CT "halo sign" in pulmonary tuberculoma. *J Comput Assist Tomogr* 1992;16:827–828
70. Hruban RH, Meziane MA, Zerhouni EA, Wheeler PS, Dumler JS, Hutchins GM. Radiologic–pathologic correlation of the CT halo sign in invasive pulmonary aspergillosis. *J Comput Assist Tomogr* 1987;11:534–536
71. Pinto PS. The CT Halo Sign. *Radiology* 2004;230:109–110
72. Curtis AM, Smith GJ, Ravin CE. Air crescent sign of invasive aspergillosis. *Radiology* 1979;133:17–21
73. Albelda SM, Talbot GH, Gerson SL, Miller WT, Cassileth PA. Pulmonary cavitation and massive hemoptysis in invasive pulmonary aspergillosis. Influence of bone marrow recovery in patients with acute leukemia. *Am Rev Respir Dis* 1985;131:115–120

74. Kim MJ, Lee KS, Kim J, Jung KJ, Lee HG, Kim TS. Crescent sign in invasive pulmonary aspergillosis: frequency and related CT and clinical factors. *J Comput Assist Tomogr* 2001;25:305–310
75. Horvath JA, Dummer S. The use of respiratory-tract cultures in the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis. *Am J Med* 1996;100:171–178
76. Denning DW, Marinus A, Cohen J, Spence D, Herbrecht R, Pagano L, Kibbler C, Krcmery V, Offner F, Cordonnier C, Jehn U, Ellis M, Collette L, Sylvester R. An EORTC multicentre prospective survey of invasive aspergillosis in haematological patients: diagnosis and therapeutic outcome. EORTC Invasive Fungal Infections Cooperative Group. *J Infect* 1998;37:173–180
77. Maertens J, Verhaegen J, Lagrou K, Van Eldere J, Boogaerts M. Screening for circulating galactomannan as a noninvasive diagnostic tool for invasive aspergillosis in prolonged neutropenic patients and stem cell transplantation recipients: a prospective validation. *Blood* 2001;97:1604–1610
78. Maertens J, Verhaegen J, Demuyne H, Brock P, Verhoef G, Vandenberghe P, Van Eldere J, Verbist L, Boogaerts M. Autopsy-controlled prospective evaluation of serial screening for circulating galactomannan by a sandwich enzyme-linked immunosorbent assay for hematological patients at risk for invasive Aspergillosis. *J Clin Microbiol* 1999;37:3223–3228
79. Sulahian A, Boutboul F, Ribaud P, Leblanc T, Lacroix C, Derouin F. Value of antigen detection using an enzyme immunoassay in the diagnosis and prediction of invasive aspergillosis in two adult and pediatric hematology units during a 4-year prospective study. *Cancer* 2001;91:311–318
80. Becker MJ, de Marie S, Willemse D, Verbrugh HA, Bakker-Woudenberg IA. Quantitative galactomannan detection is superior to PCR in diagnosing and monitoring invasive pulmonary aspergillosis in an experimental rat model. *J Clin Microbiol* 2000;38:1434–1438
81. Hebart H, Löffler J, Meisner C, Serey F, Schmidt D, Bohme A, Martin H, Engel A, Bunje D, Kern WV, Schumacher U, Kanz L, Einsele H. Early detection of aspergillus infection after allogeneic stem cell transplantation by polymerase chain reaction screening. *J Infect Dis* 2000;181:1713–1719

82. Kawazu M, Kanda Y, Goyama S, Takeshita M, Nannya Y, Niino M, Komeno Y, Nakamoto T, Kurokawa M, Tsujino S, Ogawa S, Aoki K, Chiba S, Motokura T, Ohishi N, Hirai H. Rapid diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis by quantitative polymerase chain reaction using bronchial lavage fluid. *Am J Hematol* 2003;72:27–30
83. Raad I, Hanna H, Huaranga A, Sumoza D, Hachem R, Albitar M. Diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis using polymerase chain reaction–based detection of aspergillus in BAL. *Chest* 2002;121:1171–1176
84. Kontoyiannis DP, Sumoza D, Tarrand J, Bodey GP, Storey R, Raad, II. Significance of aspergillemia in patients with cancer: a 10–year study. *Clin Infect Dis* 2000;31:188–189
85. Buchheidt D, Weiss A, Reiter S, Hartung G, Hehlmann R. Pseudomembranous tracheobronchial aspergillosis: a rare manifestation of invasive aspergillosis in a non–neutropenic patient with Hodgkin's disease. *Mycoses* 2003;46:51–55
86. Kahn FW, Jones JM, England DM. The role of bronchoalveolar lavage in the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis. *Am J Clin Pathol* 1986;86:518–523
87. Reichenberger F, Habicht J, Matt P, Frei R, Soler M, Bolliger CT, Dalquen P, Gratwohl A, Tamm M. Diagnostic yield of bronchoscopy in histologically proven invasive pulmonary aspergillosis. *Bone Marrow Transplant* 1999;24:1195–1199
88. Franco J, Munoz C, Vila B, Marin J. Pseudomembranous invasive tracheobronchial aspergillosis. *Thorax* 2004;59:452
89. Franquet T, Serrano F, Gimenez A, Rodriguez–Arias JM, Puzo C. Necrotizing Aspergillosis of large airways: CT findings in eight patients. *J Comput Assist Tomogr* 2002;26:342–345
90. Kramer MR, Denning DW, Marshall SE, Ross DJ, Berry G, Lewiston NJ, Stevens DA, Theodore J. Ulcerative tracheobronchitis after lung transplantation. A new form of invasive aspergillosis. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:552–556
91. Nathan SD, Shorr AF, Schmidt ME, Burton NA. Aspergillus and endobronchial abnormalities in lung transplant recipients. *Chest* 2000;118:403–407
92. Kemper CA, Hostetler JS, Follansbee SE, Ruane P, Covington D, Leong SS, Deresinski SC, Stevens DA. Ulcerative and plaque–like tracheobronchitis due to infection with Aspergillus in patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1993;17:344–352

93. Fairfax AJ, David V, Douce G. Laryngeal aspergillosis following high dose inhaled fluticasone therapy for asthma. *Thorax* 1999;54:860–861
94. Vail CM, Chiles C. Invasive pulmonary aspergillosis: radiologic evidence of tracheal involvement. *Radiology* 1987;165:745–746
95. Ducreux D, Chevallier P, Perrin C, Jourdan J, Hofman P, Raffaelli C, Padovani B. Pseudomembranous aspergillus bronchitis in a double-lung transplanted patient: unusual radiographic and CT features. *Eur Radiol* 2000;10:1547–1549
96. Drury AE, Allan RA, Underhill H, Ball S, Joseph AE. Calcification in invasive tracheal aspergillosis demonstrated on ultrasound: a new finding. *Br J Radiol* 2001;74:955–958
97. Peter E, Bakri F, Ball DM, Cheney RT, Segal BH. Invasive pulmonary filamentous fungal infection in a patient receiving inhaled corticosteroid therapy. *Clin Infect Dis* 2002;35:e54–56
98. Ortuno F, Cabello NJ, Salaverria I, Vazquez S. [Probable invasive pulmonary aspergillosis and inhaled steroids treatment]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002;20:131–132
99. Leav BA, Fanburg B, Hadley S. Invasive pulmonary aspergillosis associated with high-dose inhaled fluticasone. *N Engl J Med* 2000;343:586
100. Berenguer J, Allende MC, Lee JW, Garrett K, Lyman C, Ali NM, Bacher J, Pizzo PA, Walsh TJ. Pathogenesis of pulmonary aspergillosis. Granulocytopenia versus cyclosporine and methylprednisolone-induced immunosuppression. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1079–1086
101. Marr KA, Carter RA, Crippa F, Wald A, Corey L. Epidemiology and outcome of mould infections in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2002;34:909–917
102. Gustafson TL, Schaffner W, Lavelly GB, Stratton CW, Johnson HK, Hutcheson RH, Jr. Invasive aspergillosis in renal transplant recipients: correlation with corticosteroid therapy. *J Infect Dis* 1983;148:230–238
103. Lortholary O, Ascioglu S, Moreau P, Herbrecht R, Marinus A, Casassus P, De Pauw B, Denning DW. Invasive aspergillosis as an opportunistic infection in nonallografted patients with multiple myeloma: a European Organization for Research and Treatment of Cancer/ Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the Intergrroupe Francais du Myelome. *Clin Infect Dis* 2000;30:41–46

104. Tasci S, Ewig S, Schafer H, Blumcke I, Leonhardt P, Gillissen A. [Pulmonary aspergillosis in patients without pre-existing pulmonary disease after brain edema prevention with dexamethasone]. *Pneumologie* 1999;53:213–215
105. Rello J, Esandi ME, Mariscal D, Gallego M, Domingo C, Valles J. Invasive pulmonary aspergillosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease: report of eight cases and review. *Clin Infect Dis* 1998;26:1473–1475
106. Bulpa PA, Dive AM, Garrino MG, Delos MA, Gonzalez MR, Evrard PA, Glupczynski Y, Installe EJ. Chronic obstructive pulmonary disease patients with invasive pulmonary aspergillosis: benefits of intensive care? *Intensive Care Med* 2001;27:59–67
107. Cornet M, Mallat H, Somme D, Guerot E, Kac G, Mainardi JL, Fornes P, Gutmann L, Lavarde V. Fulminant invasive pulmonary aspergillosis in immunocompetent patients—a two-case report. *Clin Microbiol Infect* 2003;9:1224–1227
108. Wiest PM, Flanigan T, Salata RA, Shlaes DM, Katzman M, Lederman MM. Serious infectious complications of corticosteroid therapy for COPD. *Chest* 1989;95:1180–1184
109. Smeenk FW, Klinkhamer PJ, Breed W, Jansz AR, Jansveld CA. [Opportunistic lung infections in patients with chronic obstructive lung disease; a side effect of inhalation corticosteroids?]. *Ned Tijdschr Geneeskd* 1996;140:94–98
110. Palmer LB, Greenberg HE, Schiff MJ. Corticosteroid treatment as a risk factor for invasive aspergillosis in patients with lung disease. *Thorax* 1991;46:15–20
111. Ohmagari N, Raad II, Hachem R, Kontoyiannis DP. Invasive aspergillosis in patients with solid tumors. *Cancer* 2004;101:2300–2302
112. Streifel AJ, Lauer JL, Vesley D, Juni B, Rhame FS. *Aspergillus fumigatus* and other thermotolerant fungi generated by hospital building demolition. *Appl Environ Microbiol* 1983;46:375–378
113. Verweij PE, Kerremans JJ, Voss A, Meis JF. Fungal contamination of tobacco and marijuana. *Jama* 2000;284:2875
114. Hamadeh R, Ardehali A, Locksley RM, York MK. Fatal aspergillosis associated with smoking contaminated marijuana, in a marrow transplant recipient. *Chest* 1988;94:432–433

115. Thomson V, Girouin N, Pourriol L, Paoli V, Mougenot V, Ben Cheikh A, Congress report. Does Alcohol in wine and beer consumption affect the hability in babyfoot ?A prospective study about six apparently healthy subjects. *Eur J Med of the bar de l'univers PMU* 2005;1664
116. Clark TA, Hajjeh RA. Recent trends in the epidemiology of invasive mycoses. *Curr Opin Infect Dis* 2002;15:569–574
117. Hajjeh RA, Warnock DW. Counterpoint: invasive aspergillosis and the environment--rethinking our approach to prevention. *Clin Infect Dis* 2001;33:1549–1552
118. Wingard JR, White MH, Anaissie E, Raffalli J, Goodman J, Arrieta A. A randomized, double-blind comparative trial evaluating the safety of liposomal amphotericin B versus amphotericin B lipid complex in the empirical treatment of febrile neutropenia. *L Amph/ABLC Collaborative Study Group. Clin Infect Dis* 2000;31:1155–1163
119. Germaud P, Renaudin K, Danner I, Morin O, A.-Y. DL. Aspergilloses broncho-pulmonaires: les nouveaux enjeux. *Rev Mal Respir* 2001;18:257–266
120. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, Bennett JE, Greene RE, Oestmann JW, Kern WV, Marr KA, Ribaud P, Lortholary O, Sylvester R, Rubin RH, Wingard JR, Stark P, Durand C, Caillot D, Thiel E, Chandrasekar PH, Hodges MR, Schlamm HT, Troke PF, de Pauw B. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 2002;347:408–415
121. Denning DW. Echinocandin antifungal drugs. *Lancet* 2003;362:1142–1151
122. SFAR, SPILF, SRLF. Prise en charge des candidoses et aspergilloses invasives de l'adulte. In: *Conférence de consensus*. Paris, Institut Pasteur, 2004 116
123. Bernard A, Loire J, Caillot D, Casasnovas O, Couailler JF, Guy H, Favre JP. [Emergency lung resections for invasive aspergillosis in neutropenic patients]. *Ann Chir* 1995;49:849–853
124. Bernard A, Caillot D, Couaillier JF, Casasnovas O, Guy H, Favre JP. Surgical management of invasive pulmonary aspergillosis in neutropenic patients. *Ann Thorac Surg* 1997;64:1441–1447
125. Matt P, Bernet F, Habicht J, Gambazzi F, Gratwohl A, Zerkowski HR, Tamm M. Predicting outcome after lung resection for invasive pulmonary aspergillosis in patients with neutropenia. *Chest* 2004;126:1783–1788
126. Baron O, Guillaume B, Moreau P, Germaud P, Despins P, De Lajartre AY, Michaud JL. Aggressive surgical management in localized pulmonary mycotic and nonmycotic infections for

- neutropenic patients with acute leukemia: report of eighteen cases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998;115:63–68; discussion 68–69
127. Austin JH, Muller NL, Friedman PJ, Hansell DM, Naidich DP, Remy-Jardin M, Webb WR, Zerhouni EA. Glossary of terms for CT of the lungs: recommendations of the Nomenclature Committee of the Fleischner Society. *Radiology* 1996;200:327–331
128. Jeanbourquin D. *Imagerie thoracique de l'adulte*, 1 ed. Paris: Masson, 2003:680
129. Won HJ, Lee KS, Cheon JE, Hwang JH, Kim TS, Lee HG, Han J. Invasive pulmonary aspergillosis: prediction at thin-section CT in patients with neutropenia—a prospective study. *Radiology* 1998;208:777–782
130. Staples CA, Kang EY, Wright JL, Phillips P, Muller NL. Invasive pulmonary aspergillosis in AIDS: radiographic, CT, and pathologic findings. *Radiology* 1995;196:409–414
131. Kuhlman JE, Fishman EK, Burch PA, Karp JE, Zerhouni EA, Siegelman SS. CT of invasive pulmonary aspergillosis. *AJR Am J Roentgenol* 1988;150:1015–1020
132. Franquet T, Muller NL, Oikonomou A, Flint JD. Aspergillus infection of the airways: computed tomography and pathologic findings. *J Comput Assist Tomogr* 2004;28:10–16
133. Kim Y, Lee KS, Jung KJ, Han J, Kim JS, Suh JS. Halo sign on high resolution CT: findings in spectrum of pulmonary diseases with pathologic correlation. *J Comput Assist Tomogr* 1999;23:622–626
134. Von Eiff M, Roos N, Schulten R, Hesse M, Zuhlsdorf M, Van de Loo J. Pulmonary aspergillosis: early diagnosis improves survival. *Respiration* 1995;62:341–347
135. Caillot D, Mannone L, Cuisenier B, Couaillier JF. Role of early diagnosis and aggressive surgery in the management of invasive pulmonary aspergillosis in neutropenic patients. *Clin Microbiol Infect* 2001;7 Suppl 2:54–61
136. Vandewoude KH, Blot SI, Benoit D, Colardyn F, Vogelaers D. Invasive aspergillosis in critically ill patients: attributable mortality and excesses in length of ICU stay and ventilator dependence. *J Hosp Infect* 2004;56:269–276
137. Meersseman W, Vandecasteele SJ, Wilmer A, Verbeken E, Peetermans WE, Van Wijngaerden E. Invasive Aspergillosis in Critically Ill Patients without Malignancy. *Am J Respir Crit Care Med* 2004

138. Maertens J, Van Eldere J, Verhaegen J, Verbeken E, Verschakelen J, Boogaerts M. Use of circulating galactomannan screening for early diagnosis of invasive aspergillosis in allogeneic stem cell transplant recipients. *J Infect Dis* 2002;186:1297–1306
139. Burns EA, Leventhal EA. Aging, immunity, and cancer. *Cancer Control* 2000;7:513–522
140. Monlun E, de Blay F, Berton C, Gasser B, Jaeger A, Pauli G. Invasive pulmonary aspergillosis with cerebromeningeal involvement after short-term intravenous corticosteroid therapy in a patient with asthma. *Respir Med* 1997;91:435–437
141. Lake KB, Browne PM, Van Dyke JJ, Ayers L. Fatal disseminated aspergillosis in an asthmatic patient treated with corticosteroids. *Chest* 1983;83:138–139
142. Katz A, Ehrenfeld M, Livneh A, Bank I, Gur H, Pauzner R, Many A, Langevitz P. Aspergillosis in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1996;26:635–640
143. Angelotti T, Krishna G, Scott J, Berry G, Weinacker A. Nodular invasive tracheobronchitis due to *Aspergillus* in a patient with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2002;11:325–328
144. Apostolidis J, Tsandekidi M, Kousiafes D, Pagoni M, Mitsouli C, Karmiris T, Bakiri M, Karakasis D, Harhalakis N, Nikiforakis E. Short-course corticosteroid-induced pulmonary and apparent cerebral aspergillosis in a patient with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2001;98:2875–2877
145. Garcia Garcia S, Alvarez Alvarez C. [Steroid treatment: risk factor for invasive pulmonary aspergillosis]. *Arch Bronconeumol* 1998;34:158–161
146. Barouky R, Badet M, Denis MS, Soubirou JL, Philit F, Guerin C. Inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease and disseminated aspergillosis. *Eur J Intern Med* 2003;14:380–382
147. Tuddenham WJ. Glossary of terms for thoracic radiology: recommendations of the Nomenclature Committee of the Fleischner Society. *AJR Am J Roentgenol* 1984;143:509–517
148. Austin J, Simon M, Trapnell D, Fraser RG. The Fleischner Society glossary: critique and revisions. *AJR Am J Roentgenol* 1985;145:1096–1098
149. Bernard A, Caillot D, Casasnovas O, Couaillier JF, Guy H, Favre JP. [The value of surgery in the treatment of invasive pulmonary aspergillosis in neutropenic patients]. *Rev Mal Respir* 1998;15:49–55

150. Schoepf UJ, Bruening RD, Hong C, Eibel R, Aydemir S, Crispin A, Becker C, Reiser MF. Multislice helical CT of focal and diffuse lung disease: comprehensive diagnosis with reconstruction of contiguous and high-resolution CT sections from a single thin-collimation scan. *AJR Am J Roentgenol* 2001;177:179–184
151. Kelly DM, Hasegawa I, Borders R, Hatabu H, Boiselle PM. High-resolution CT using MDCT: comparison of degree of motion artifact between volumetric and axial methods. *AJR Am J Roentgenol* 2004;182:757–759
152. Sonnet S, Buitrago-Tellez CH, Tamm M, Christen S, Steinbrich W. Direct detection of angioinvasive pulmonary aspergillosis in immunosuppressed patients: preliminary results with high-resolution 16-MDCT angiography. *AJR Am J Roentgenol* 2005;184:746–751
- 153 :J. Camuset^{1, 2}, A. Lavolé², M. Wislez², A. Khalil³, A. Bellocq⁴, B. Bazelly⁵, C. Mayaud², J. Cadranel² ; Infections aspergillaires broncho-pulmonaires du sujet non immunodéprimé ;*Rev Pneumol Clin* 2007 ; 63 : 155–166.
- 154: S. Blandina, G. Davidb. L'aspergillose en pratique pour le pneumologue. *Revue de Pneumologie Clinique*, Volume 64, Issue 4, August 2008, Pages 202–210.
- 155 : Binder RE, Faling LJ, Pugatch RD, Mahasaen C, Snider GL. Chronic necrotizing pulmonary aspergillosis: a discrete clinical entity. *Medicine* 1982;61:109–24.
- 156:M. Marcq¹, P. Germaud¹, L. Cellerin¹, C. Sagan², E. Chailleux¹ ; Aspergilloses respiratoires complexes : difficultés diagnostiques et thérapeutiques ; *Rev Mal Respir* 2004 ; 21 : 1162–6.
- 157 : P. Germaud ; Aspergillus » et système respiratoire ; *EMC-Médecine 2* (2005) 585–595.
- 158:A. Marghlia*, S. Zairi a, M. Osmena, S. Ouerghia, M.S. Boudayaa, A. Ayadib, B. Smatia, T. Kilani a. Place de la chirurgie conservatrice dans l'aspergillome pulmonaire. *Revue des Maladies Respiratoires* (2012) 29, 384—390.
- 159 : F. Ader ¹, S. Nseir ², B. Guery ¹, I. Tillie-Leblond ³, Aspergillose pulmonaire aiguë invasive et pathologies pulmonaires chroniques ; *Rev Mal Respir* 2006 ; 23 : 6S11–6S20.
- 160 :P. GERMAUD (1), K. RENAUDIN (2), I. DANNER (1), O. MORIN (3), A.-Y. DE LAJARTRE (2) ; Aspergilloses broncho-pulmonaires : les nouveaux enjeux ; *Rev Mal Respir*, 2001, 18, 257–266.

- 161 : S.S. Adea, N.O. Touréa,*, A. Ndiayeb, O. Diarrab, Y. Dia Kanea, A. Diatta a, M. Ndiayeb, A.A. Hanea; Aspects épidémiologiques, cliniques, thérapeutiques et évolutifs de l'aspergillome pulmonaire à Dakar ; Revue des Maladies Respiratoires (2011) 28, 322—327.
- 162 :H. Zait *, B. Hamrioui ; Aspergillome pulmonaire : à propos de 39 cas ; Journal de Mycologie Médicale (2011) 21, 138—141.
- 163: Mimouni I, Lezar S, Essodegui F, Zamiaty W, Adil A. L'aspergillome intracavitaire pulmonaire : à propos de 24 cas. J Radiol2009;90:1591.
- 164 : Rakotomizao J, Rajaoarifetra J, Rakotoson J, Rakotondravelo SLB, Andrianarisoa ACF. Profil épidémio-clinique de l'aspergillome dans l'unité de pneumologie du CHU d'Antananarivo. Rev Mal Respir 2006;(23 No HS1):51.
- 165 :Saraceno JL, Phelps DT, Ferro TJ, Futerfas R, Shwartz DB. Chronic necrotizing pulmonary aspergillosis.Approach to management. Chest 1997;112:541–8.
- 166:D. Gomez–Abreoa,b,1, C. Prosta,b,1, S. Courauda,*,b, L. Parmelandb,c,d, G. Carretc,e, A. Boibieuxf, M.–C. Gagnieug, L. Gérinièrea, V. Avrillon a,c, P.–J. Souqueta ; Aspergillose pulmonaire chronique nécrosante compliquant une pneumopathie à Mycobacterium malmoense; Revue des Maladies Respiratoires (2012) 29, 435—439.
- 167 : I. Mimouni, S. Lezar, F. Essodegui, W. Zamiaty, A. Adil ; L'aspergillome intracavitaire pulmonaire : a propos de 24 cas ; Journal de Radiologie ; Volume 90, Issue 10, October 2009, Pages 1591.
- 168 : Joëlson Lovaniaina Rakotoson,1,& Notahiana Razafindramaro,1 Jocelyn Robert Rakotomizao,1 Hanta Marie Danielle Vololontiana,1 Radonirina Lazasoa Andrianasolo,1 Kiady Ravahatra,1 Michel Tiaray,1 Jobeline Rajaoarifetra,1 Hendriniaina Rakotoharivelo,1 et Ange Christophe Félix Andrianarisoa1 ; Les aspergillomes pulmonaires: à propos de 37 cas à Madagascar ; Pan Afr Med J. 2011; 10: 4.
- 169: L. KOREN, S. ALONSO, M. A. Sanchez–Nistal, D. Mandich, I.Daimiel, G. Ayala; Madrid/ES ; Pulmonary aspergillosis; a spectrum of CT findings ; ECR 2012 ;Page 1 of 22.
- 170:F.Couturaud; Aspergillus et poumon ; revue francaise d'allergologie et d'immunologie clinique 44, (2004);83–88.

171: B. Orsini a b, C. Doddoli a b, G. Brioude a b, X.-B. D'Journo a b, D. Trousse a b, J.-Y. Pathologie vasculaire pulmonaire non tumorale de l'adulte ; Revue de Pneumologie Clinique ; Volume 68, Issue 2, Pages 65–170 (April 2012).

172 : H. Ketata, S. Jmal, E. Daoud, R. Ghariani, K. Fakhfakh, I. Frikha, H. Bellaaj, J. Mnif, Z. Mnif – Sfax – Tunisie ; Place du scanner thoracique dans le diagnostic de l'aspergillose pulmonaire invasive ; Journal de Radiologie ; Volume 90, Issue 10, October 2009, Pages 1620–1621.

173 :Anne Olland, Pierre-Emmanuel Falcoz, Carine Bajcz, R. Humbrecht, Nicola Santelmo, Gilbert Massard ; Pseudo-anévrysme mucormycotique de l'artère pulmonaire : chirurgie versus rupture ; Chirurgie Thoracique Cardio-Vasculaire – 2010 ; 15 : 111–113.

174 :Wark PA, Gibson PG, Wilson AJ. Azoles for allergic bronchopulmonary aspergillosis associated with asthma. Cochrane Database Syst Rev 2004;3:CD001108.