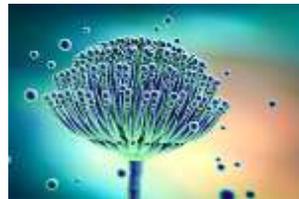
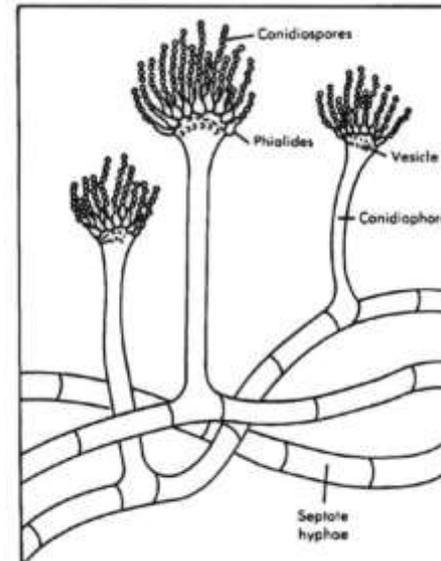
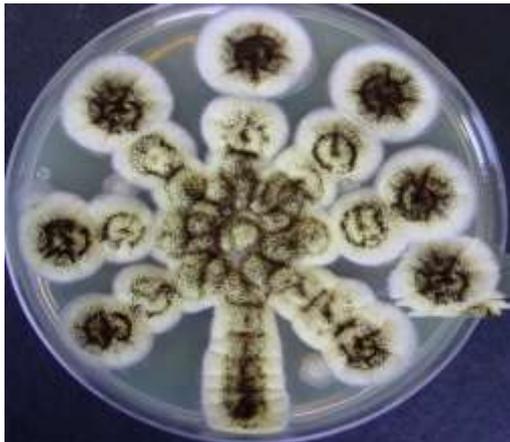

Aspergilloses pulmonaires: tolérance ou réaction



Dr Elleni-Sofia VAIA
Clinique d'Immuno-Allergologie
CHU Brugmann

Aspergillus

- moisissure saprophyte
- champignon filamenteux
- **Classe:** Ascomycetes
- **Ordre:** Plectomycetes
- **Famille:** Aspergillacees
- **Genre:** Aspergillus



- $L=7-10\mu$
- hyphes longues, septées
- filament conidiophore lisse
- forme d'aspersoir
- phialides supérieures
- spores $2-4\mu$, en chaînes

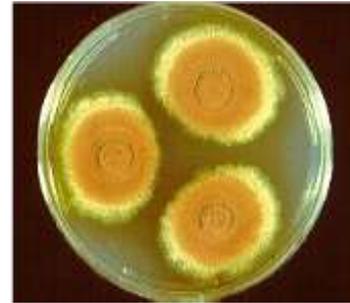




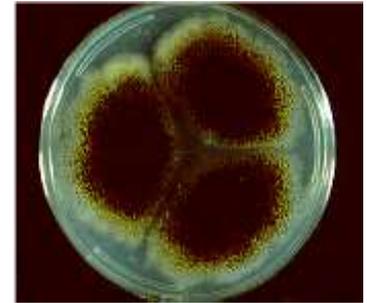
A. fumigatus



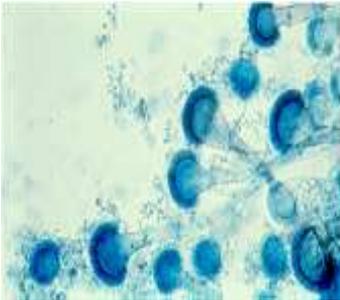
A. flavus



A. terreus



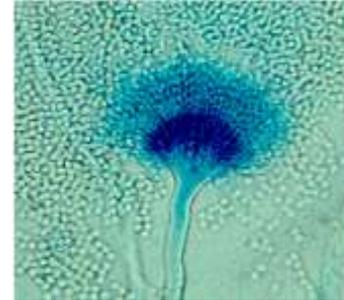
A. niger



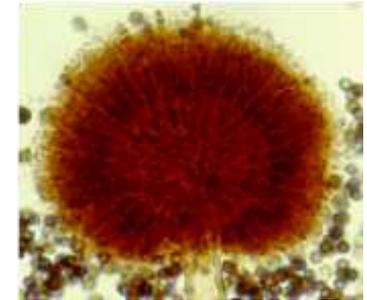
Infections
invasives 90%



Inf. cutanées,
sinusites 14%

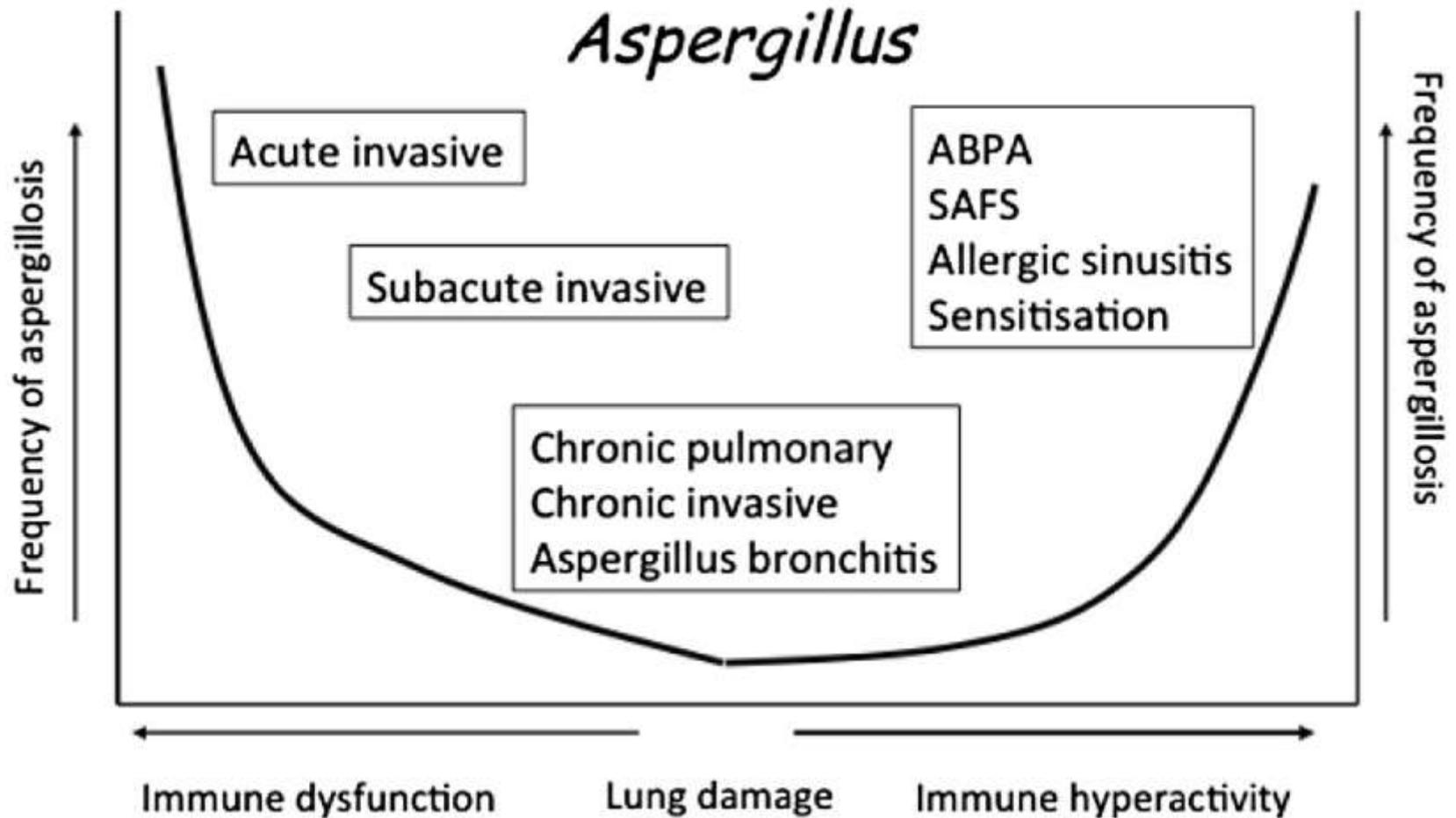


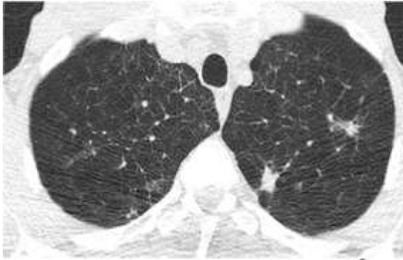
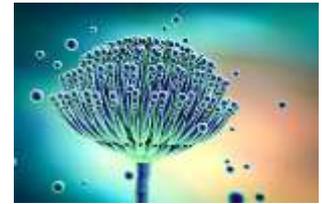
Infections
invasives 5%



Inf. superficielles,
otites externes 5%

Aspergilloses pulmonaires





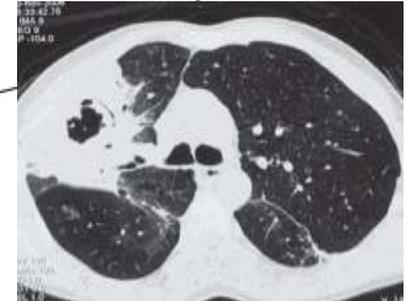
Aspergillus
nodule(s)



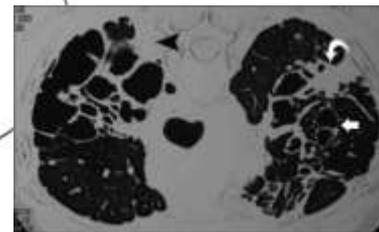
Single/simple
aspergilloma



Chronic cavitary pulmonary
aspergillosis



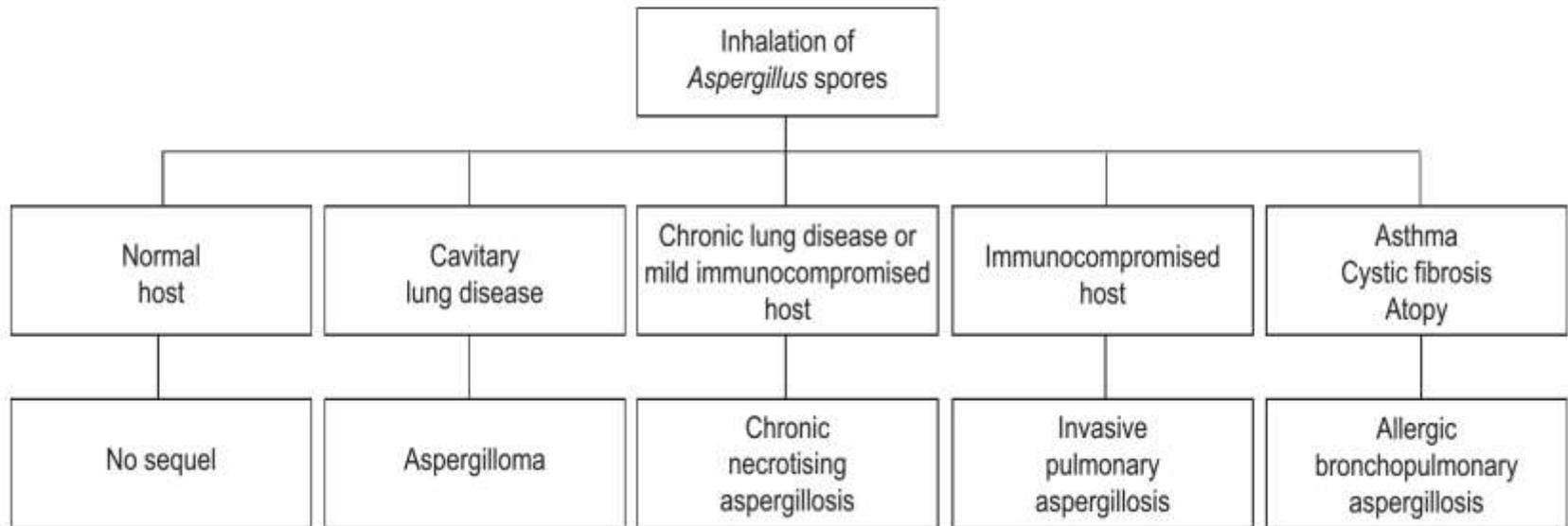
Subacute invasive aspergillosis or chronic
necrotising pulmonary aspergillosis



Chronic fibrosing
pulmonary aspergillosis

Aspergilloses pulmonaires

“While fungal exposition is universal, sensitisation and disease are not”.



Agent biologique, mécanisme, commentaires sur l'infection fongique

TNF- α inhibitors

Infliximab

Monoclonal Ab against TNF- α

Carry black box warning for histoplasmosis and other endemic fungi. Infliximab and adalimumab may be associated with higher risk of some fungal infections than compared with etanercept

Etanercept

Receptor fusion protein

Adalimumab

Monoclonal Ab against TNF- α

Certolizumab

Monoclonal Ab against TNF- α

Multiple fungal infections reported, including candidiasis, PJP, histoplasmosis
Multiple fungal infections reported, including candidiasis, PJP, histoplasmosis, coccidioidomycosis

Golimumab

Monoclonal Ab against TNF- α

Other agents

Anakinra

IL-1 receptor antagonist

Increased risk of serious infection compared to placebo but no fungal infections; limited data

Abatacept

Selective T-cell co-stimulation modulator

Small number of fungal infections reported including histoplasmosis, blastomycosis, aspergillosis, and systemic candidiasis

Rituximab

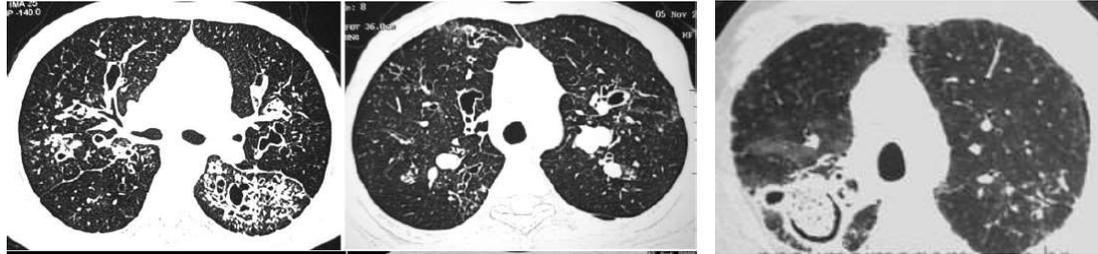
Monoclonal Ab against CD20, affects B cells

Small number of fungal infections reported including candidemia, *Scedosporium* lung infection, and *PJP*

Agent biologique, mécanisme, commentaires sur l'infection fongique

Ustekinumab	Monoclonal Ab against IL-12 and IL-23	<u>Lowest risk</u> of any serious infection in the patients with psoriasis when compared with infliximab and other biologics. <u>No fungal infections reported</u>
Tocilizumab	Monoclonal Ab IL-6 receptor	Small number of fungal infections including invasive candidiasis, PJP, and cryptococcal pneumonia
Tofacitinib	Janus kinase inhibitor (oral)	Esophageal candidiasis and cryptococcal infection reported
Vedolizumab	Monoclonal Ab against integrin	<u>No signal for increased risk for fungal infections</u>
Secukinumab	Monoclonal Ab against IL-17A	Two to 5 % of patients of secukinumab developed candidiasis; most was oral, esophageal, skin, or vaginal
Ixekizumab	Monoclonal Ab against IL-17A	Twice as many skin, oral, esophageal, and vaginal <i>Candida</i> infections in ixekizumab given every 2 weeks compared with placebo

Aspergillus : caractères de pathogénicité



- **spores 2 - 4 μ** : pénétration de l'arbre respiratoire
- **thermophilie**: développement à la température du corps humain
- **interaction avec fibrinogène, laminine**: adhérence
- **sécrétion protéases** (serine, aspartyl, metallo-protease) + **toxines** (hemolysine, ribonucléotoxine):
 - altération transport mucociliaire, envahissement des tissus
- **sécrétion médiateurs + endotoxine** (gliotoxine):
 - échappe aux défenses immunitaires
- **libération locale Ag**: réaction HS (ac précipitants + IgE tot + IgEsp)



Asthme sévère (ATS/ERS):

- asthme nécessitant pour être contrôlé un traitement GINA 4-5 ou CS systémiques >50% temps pendant la dernière année ou qui reste non-contrôlé malgré ce traitement

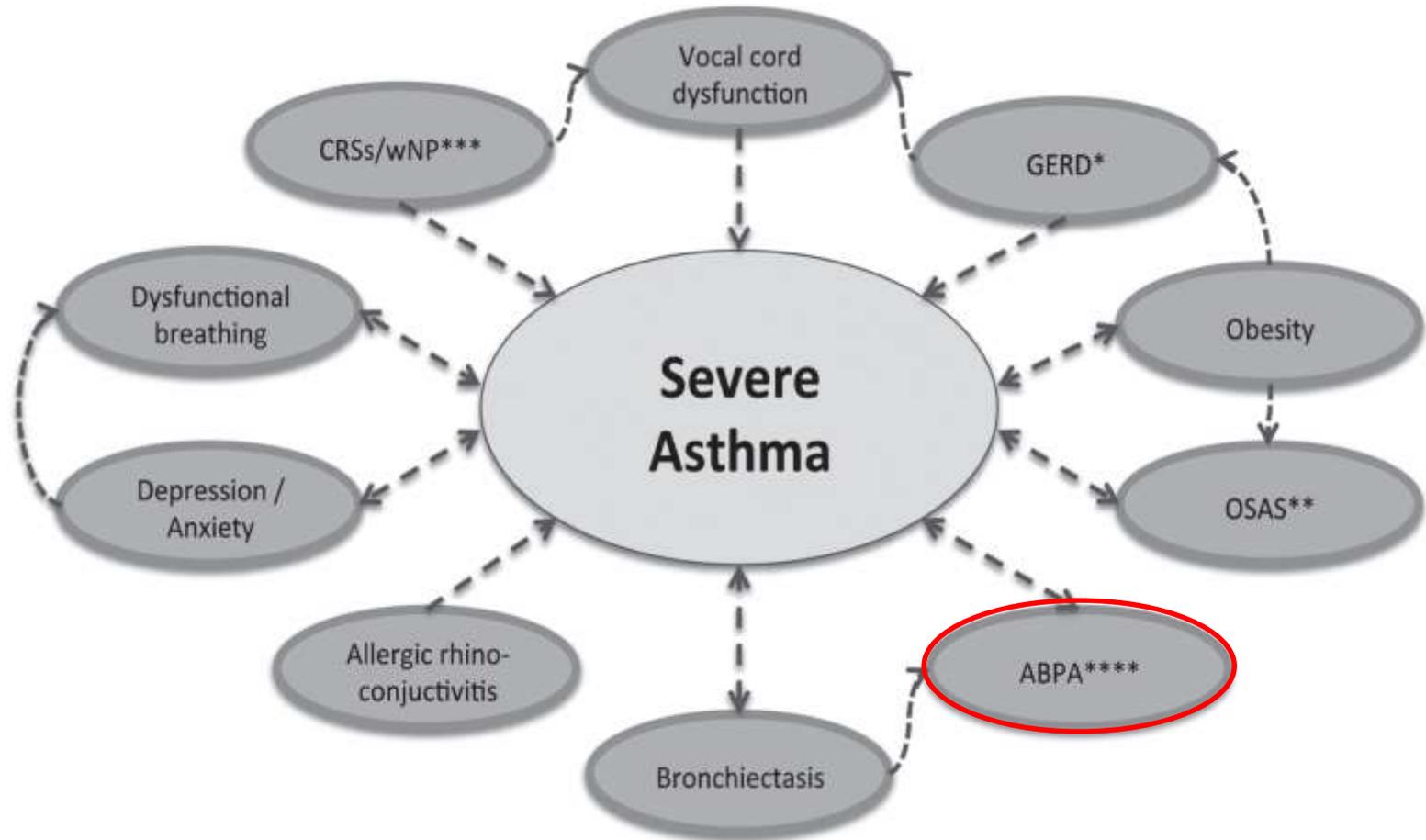
Asthme non-contrôlé:

- ACQ > 1,5 / ACT <20
- exacerbations fréquentes (≥ 2 x CS systémiques 3j / an)
- exacerbation nécessitant hospitalisation / USI / ventilation (≥ 1)
- VEMS < 80% post BD (VEMS/CVF <LLN)

Asthme contrôlé qui s'aggrave après la réduction de dose ICS/ CS systémiques (ou thérapie biologique)

Un asthme... compliqué

1. S'agit-il d'un asthme ?
2. Asthme + affection intercurrente (SHV, DCV)
3. Le patient prend-il réellement son traitement ?
4. Le patient utilise-t-il correctement son traitement ?
5. Tabagisme ?
6. L'environnement du patient est-il bien contrôlé ?
7. Médicaments ?
8. Pathologie ORL associée ?
9. Reflux gastro-oesophagien?
10. Aspergillose pulmonaire allergique / MBPA?
11. Maladie systémique ? Vascularite ?



Asthme sévère avec sensibilisation fongique



Asthme : 300 mil. cas (10% severe)

SAFS: 1/3 – 1/2 severe A

(Moss, ERJ 2014)

Définition:

- Asthme sévère
- Sensibilisation *Aspergillus fumigatus* / autres moisissures

Diagnostic différentiel avec ABPA:

- Taux IgE totales plus bas
- Taux IgG *Aspergillus fumigatus*: normal
- Pas d'aspect Rx en faveur d'une ABPA

Sensibilisation aspergillus: obstruction bronchique et DDB même si pas des critères ABPA

- 133 patients : 111 (83,4%) CT anormal (épaississement paroi bronchique 41,3%, DDB 35,3%, air trapping 20,3%)

Asthme sévère avec sensibilisation fongique

Asp f 13 (serin protéase, allergène majeur *Aspergillus*):

-> hyperréactivité bronchique (infiltration muqueuse, action sur muscle lisse)

Balenga et al, Nat Commun 2015

Sensibilisation aspergillaire:

> **exacerbations** asthme sévère ; **asthme non contrôlé**

- 206 patients asthme sévère:

- 78,2% SPT (+) > acariens (*blomia*, Dpt, Df) ; **11,7%** *aspergillus*

- SPT Asp (+) : > exacerbations (37,95% vs 19,8%);

> TVO (54,2% vs 30,8%)

Goh et al, J Asthma and Allergy 2017

Traitement:



GINA 4-5:

Corticostéroïdes inhalés (forte dose)

+ LABA +/- LAMA

+/- LTRA

+/- théophylline

+/- anti IgE / anti IL-5

Possible: Itraconazole 200mg 2x/j

FAST (Fungal Asthma Sensitisation Trial):

RPCT double blind study 58 patients (>40% hospit. dernière année)

- 60% répondeurs: réduction hospitalisations, CS systémiques, IgE

- amélioration QOL (AQLQ)

- par la suite 22 SAFS et 11 ABPA open label 6 mois: amélioration EFR, réduction CSO (40% stop CSO après 6 mois), taux IgE tot. et sp Asp., Eo

Aspergillose bronchopulmonaire allergique (ABPA)

- **1 - 2%** des patients asthmatiques
- **2 - 15%** des mucoviscidoses

Greenberger PA, Front Biosci 2003

- **5-10%** des asthmes corticodépendants

Agarwal R, Chest 2009

- **Possible influence des facteurs génétiques:**

- favorisants: HLA-DR2, HLA-DR5
- protecteurs : HLA-DQB1*02

Chaudhary N, Clinical Trans Allergy 2011

- mutation EEA1 (Early Endosome Antigen1)

Overton LD, PlosOne 2018

Clinique



- **Asthme** - souvent ancien, cortico-dépendant
 - exacerbateur fréquent
- **Association:**
 - mucoviscidose
 - autres causes DDB
 - bronchite chronique, BPCO
 - MT, MNT
 - fibrose pulmonaire
- **Signes généraux:** fébricule, amaigrissement
- **Symptômes respiratoires:** toux (expectoration bouchons muqueux), dyspnée progressive, douleur pleurale, hémoptysie
- **Ex. clinique:** sibilants, ronchi, crépitants

Diagnostic ABPA: critères Rosenberg-Patterson

- Asthme bronchique
- Infiltrats pulmonaires transitoires ou fixes
- Éosinophilie (sang et expectorations)
- Test cutané positif aux antigènes d'*Aspergillus*
- Précipitines sériques contre les antigènes d'*Aspergillus*
- Augmentation des IgE sériques
- Bronchiectasies proximales

Majeurs:
ARTEPICS

Mineurs

- Présence de *A. fumigatus* dans les expectorations
- Antécédents d'expectorations de particules ou bouchons muqueux brunâtres
- Réactivité cutanée retardée aux antigènes d'*Aspergillus*

Diagnostic ABPA: nouveaux critères

Predisposition :

- asthme, mucoviscidose, BPCO...

Critères obligatoires:

- Tests cutanés (+) / IgE spécifiques *Aspergillus fumigatus* *
- IgE totales > 1000 IU/ml

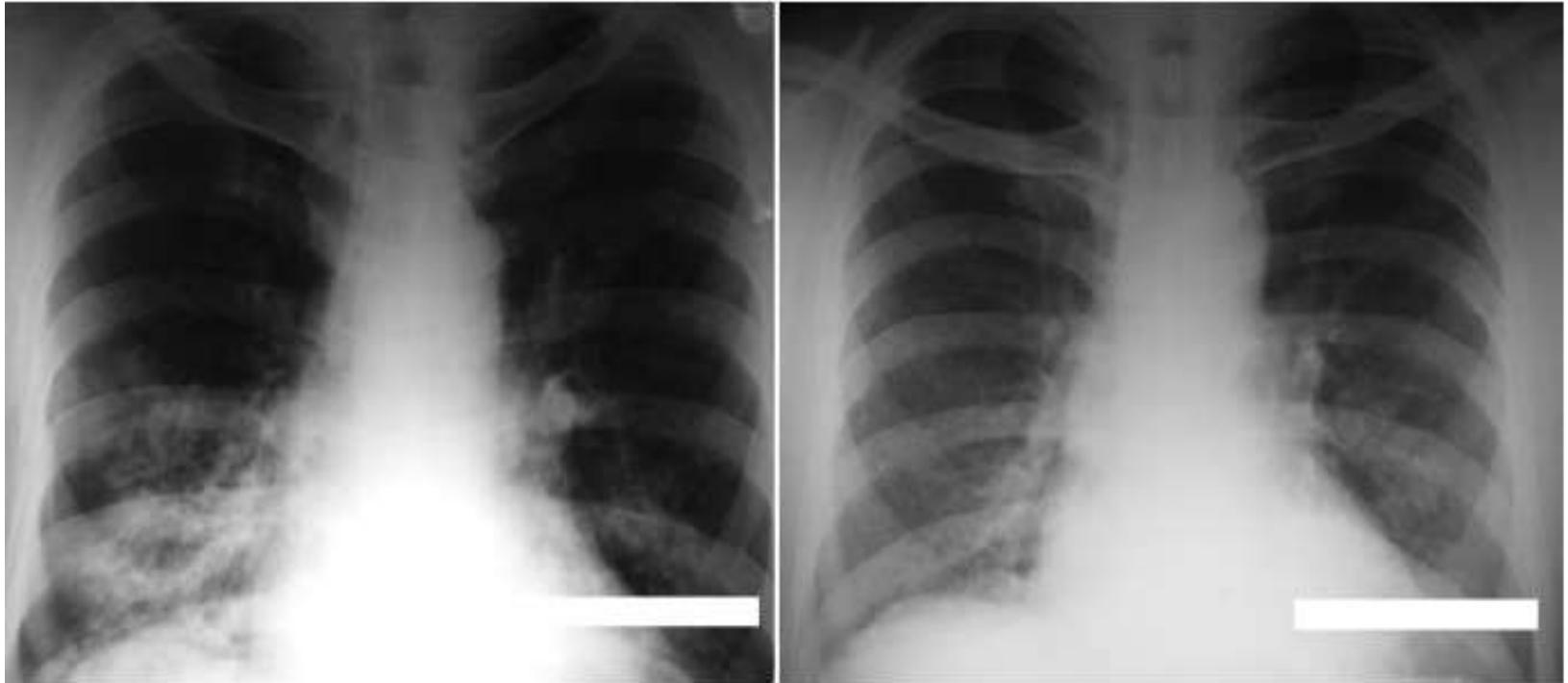
Autres critères:

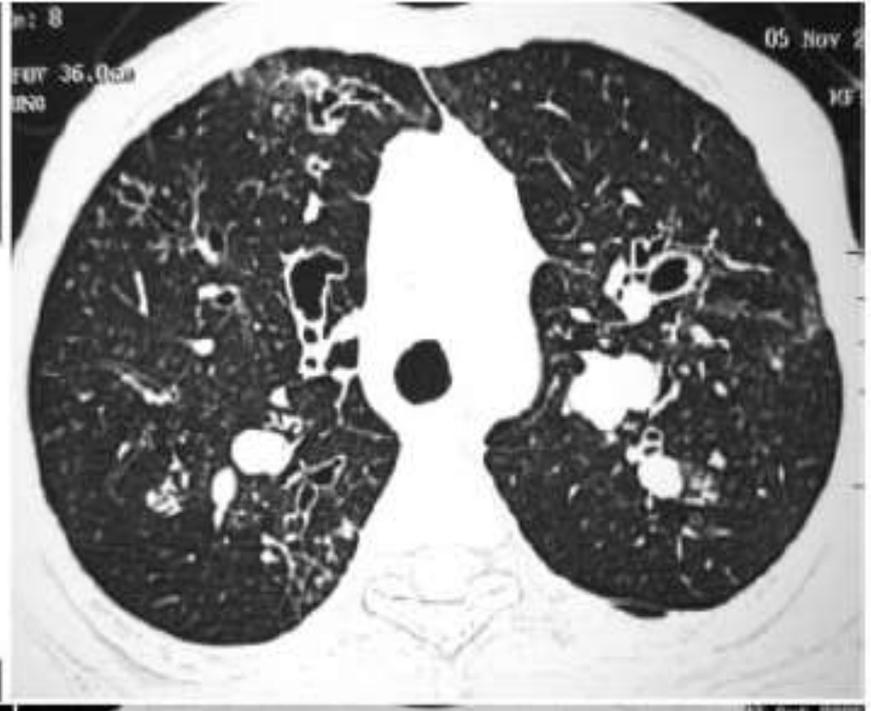
- Précipitines / IgG *Aspergillus fumigatus* (serum)
- Imagerie en faveur d'une ABPA
- Eosinophilie > 500/ μ L (même atcd; avant ttt corticostéroïdes)

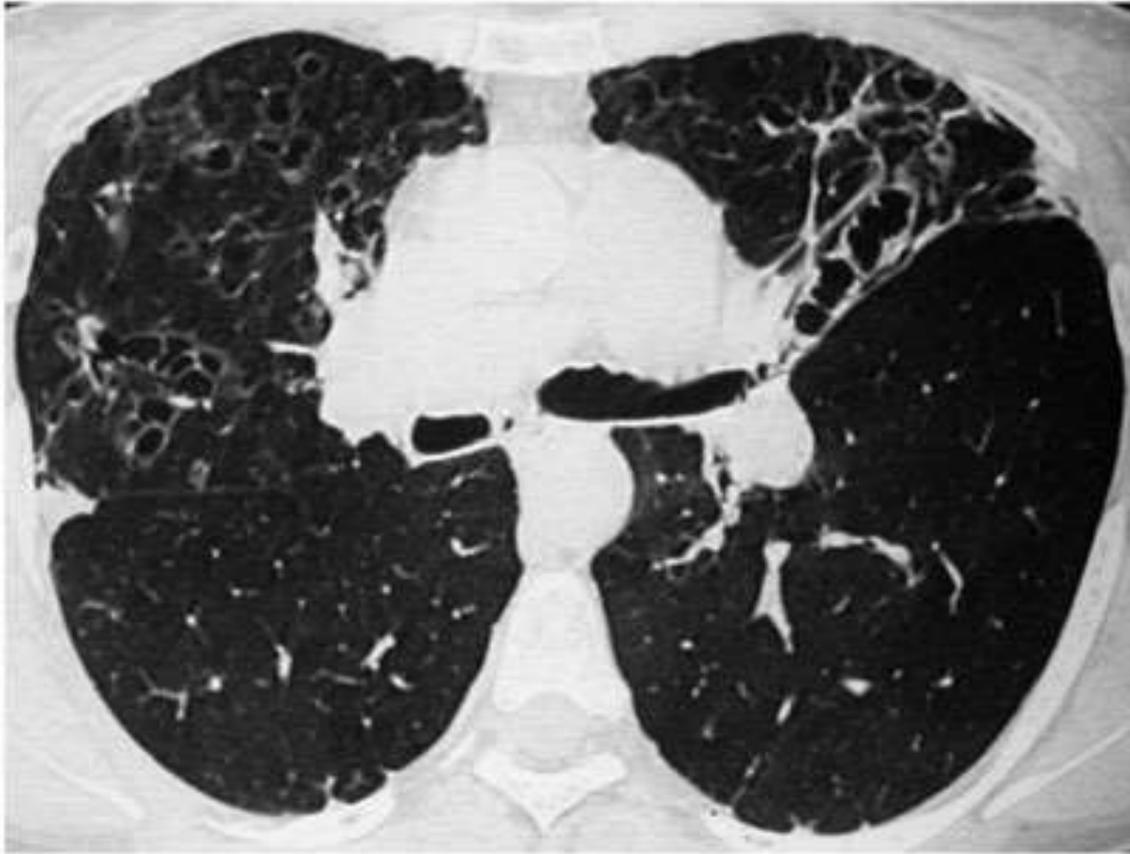
Agarwal R, Clinical & Experimental Allergy 2013

* www.allergen.org : search results *Asp f* = 23

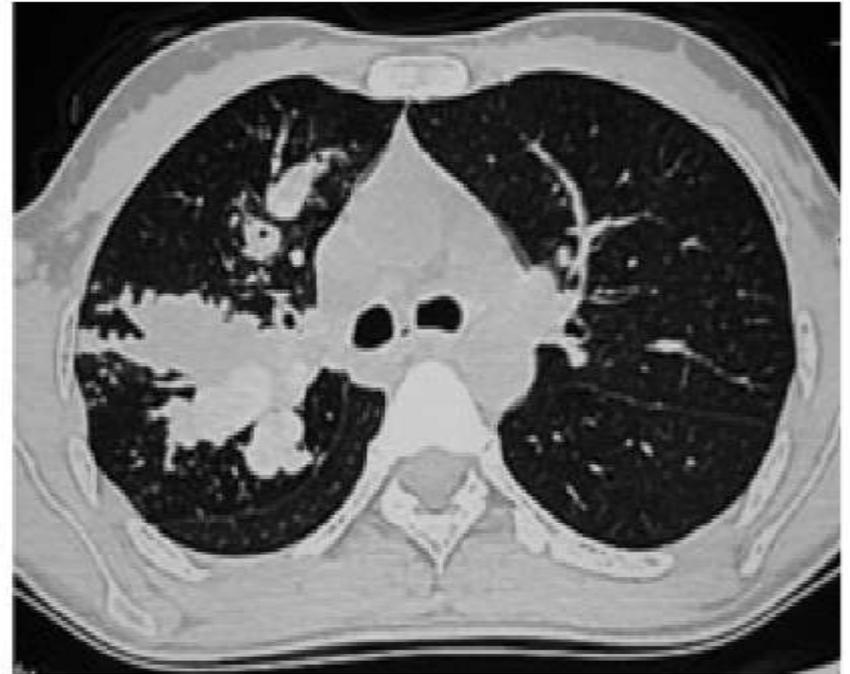
Diagnostic ABPA: imagerie







Tillie-Leblond, Tonnel AB, Allergy 2005



EFR

Poussées aiguës:

- diminution CPT, CVL+CVF, VEMS, DLCO
- trouble ventilatoire obstructif / restrictif / mixte

Remission: état de base

Asthme: réversibilité < aux β 2-mimétiques par rapport aux asthmatiques avec ancienneté de la maladie équivalente

NB: *anomalies pas toujours en rapport avec la sévérité des lésions pulmonaires induites par ABPA ni avec la durée d'évolution de la maladie*

Anatomopathologie

- Obstruction des voies aériennes:
 - mucus épais
- **Bouchons muqueux:**
 - taille/couleur variable, fermes/friables, cylindriques/sphériques
 - *Biopsie:* mucus, filam. fongiques, cell. Inflamm > Eo, Cristaux Charcot – Leyden, cell épithéliales
- **Brossage bronchique:** agrégats Eo, cristaux C-L, filaments mycéliennes
- **Biopsie bronchique:** lésions épithéliales, infiltr. inflammatoire non spécifique, éosinophiles sousmuqueuses, épaississement mb
- **Biopsie parenchyme:** infiltrat alvéolaire à éosinophiles

Classification

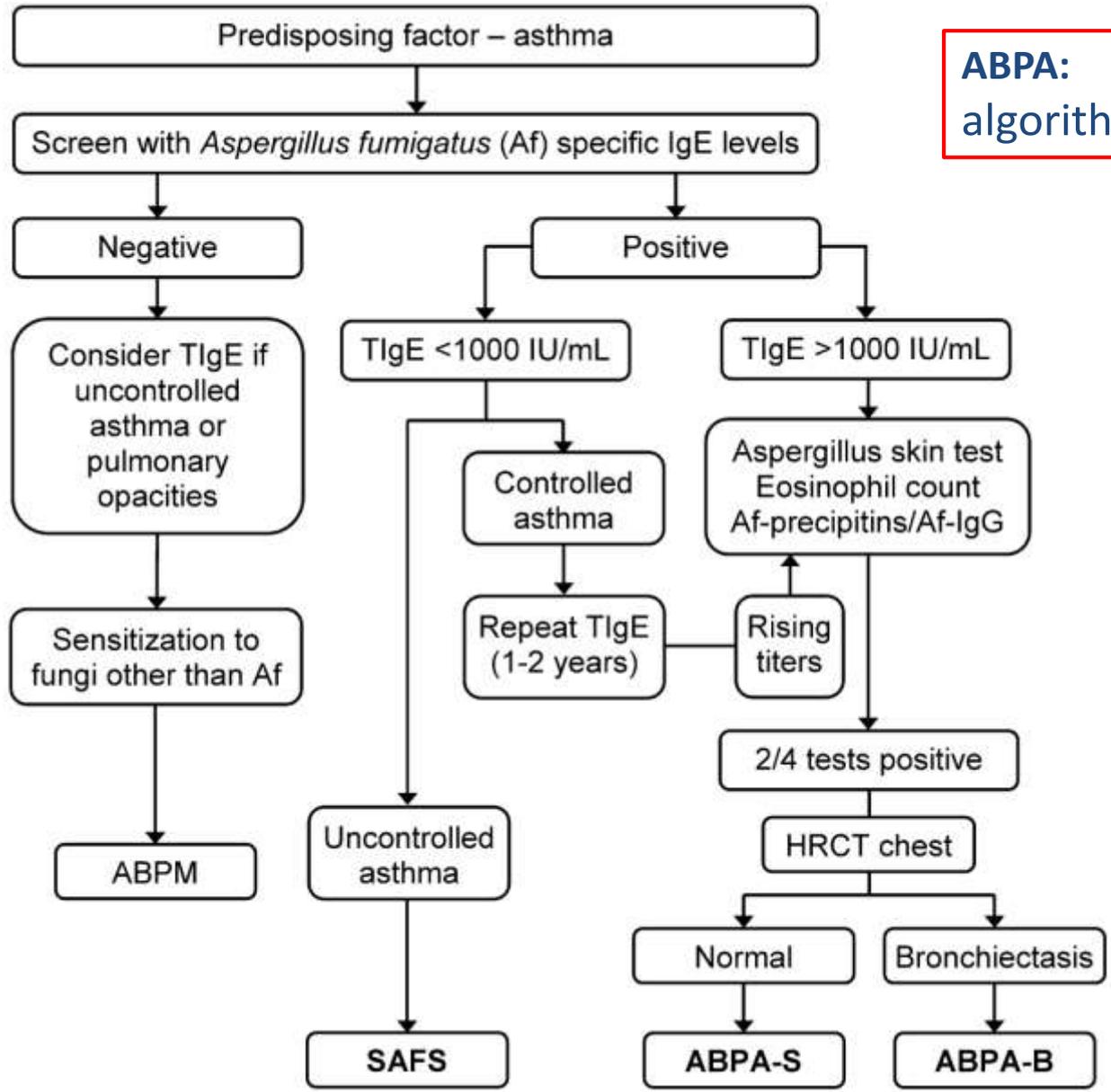
Author	Categories
Patterson et al.	ABPA-S ABPA-CB
Kumar et al.	ABPA-S (Mild) ABPA-CB (Moderate) ABPA-CB-ORF (Severe)
Agarwal et al.	ABPA-S ABPA-CB ABPA-CB-HAM

Patterson R et al, Arch Intern Med 1986

Kumar R, Chest 2003

Agarwal R, PlosOne 2010

ABPA:
algorithme diagnostique



Stades Greenberger - Patterson

Stades	Clinique	Biologie	Imagerie
I Aigu	Fièvre, Toux Asthme Expectorations Douleurs thoraciques	IgE élevées Eosinophiles élevés	Infiltrats
II Rémission	Asymptomatique	Baisse des IgE et des éosinophiles	Régression des infiltrats
III Exacerbation	Symptomatique ou asymptomatique	IgE élevées	Nouvelles images
IV Asthme cortico-dépendant	Asthme +++	IgE élevées	Variable
V Fibrose	Dyspnée Cyanose Insuffisance respiratoire chronique	IgE variables	Fibrose

ABPA: stades (nouvelle classification)

0 Asymptomatique

- asthme contrôlé (GINA)
- critères ABPA (pas dgn ABPA avant)

1. Aigu

- Asthme non contrôlé / symptômes
- critères ABPA (pas dgn ABPA avant)

1a / 1b : avec / sans impactions mucoides (Rx, CT, fibro)

2. Réponse thérapeutique

- amélioration clinique et radiologique
- diminution taux IgE totales $\geq 25\%$ à 8 semaines

3. Exacerbation

- dégradation clinique / radiologique et augmentation taux IgE totales $\geq 50\%$



ABPA: stades (nouvelle classification)

4. Rémission

- amélioration clinique et radiologique persistante et taux IgE stable (baseline / augmentation < 50%) \geq 6 mois

5a. ABPA traitement dépendante

- si rechute \geq 2x pendant les 6 mois qui suivent l'arrêt du traitement
- si dégradation clinique / radiologique / immunologique lors du sévrage ttt

5b. Asthme corticodependant

- contrôle de l'asthme nécessitant OCS / parenteral CS
- ABPA contrôlée (taux IgE totales / Rx)

6. ABPA avancée

- Insuffisance respiratoire / cœur pulmonaire (CT: fibrose)

Traitement



Objectifs:

- limitation nombre d'exacerbations
- limiter la colonisation
- prévenir l'évolution vers le stade fibrose +/- bronchectasies
- contrôle de l'asthme
- management asthme corticodépendant et fibrose



Modalités:

- éviction des moisissures (role CMEI)
- fibroscopie thérapeutique (désobstruction)
- corticothérapie +/- traitement antifongique
- omalizumab
- mepolizumab (+ autres anti IL-5, anti R IL-5)
- *anti IL4-IL13*
- *antiprotéases*



Corticostéroïdes oraux

Protocole 1 : medium dose

- prednisolone 0,5mg/kg/j 1-2 semaines ; après: 1x/2j 6-8 semaines
- dose dégressive, réduction 5-10mg / 2 semaines



exacerbations ;
corticodépendance

Patterson R, Arch Intern Med, 1986
Greenberger PA, JACI 2002

Protocole 2 : high dose

- prednisolone 0,75mg/kg/j 6 semaines ; 0,5mg/kg/j 6 semaines
- dose dégressive, réduction 5mg/6 semaines; total ttt 6-12 mois

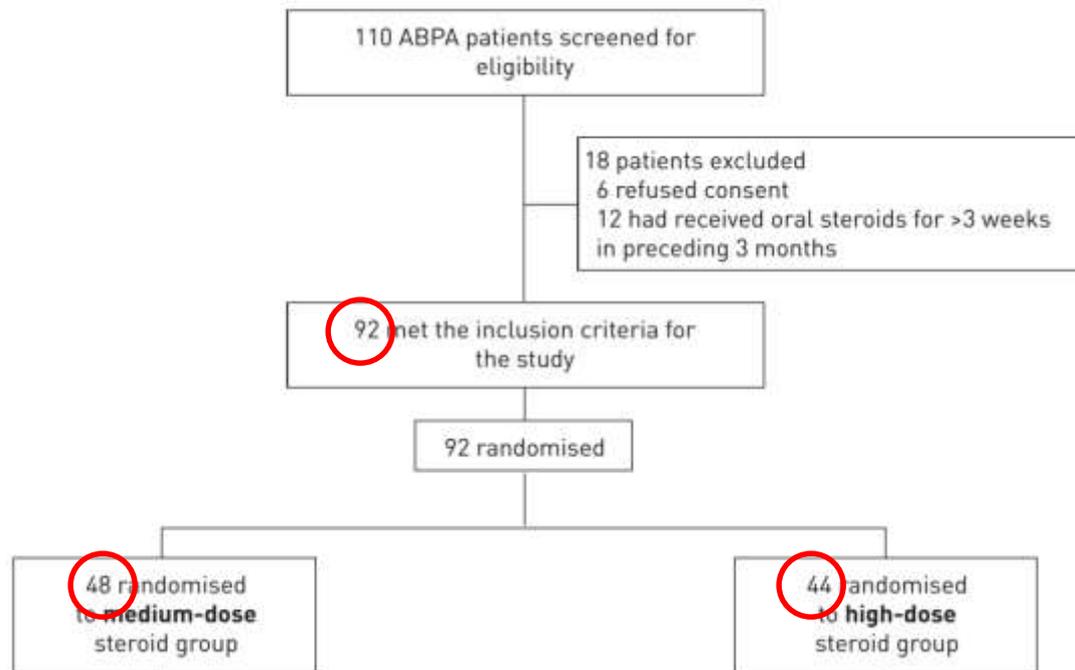


taux remission >
corticodépendance réduite

A Randomised Trial of Glucocorticoids in acute stage ABPA complicating asthma



Prospective open-label investigator-initiated RCT – Chandigarh, India



Inclusion: janv 2010 – mars 2011; suivi au moins 2 ans



	High-dose steroid group	Medium-dose steroid group
Subjects n	44	48
Primary outcomes		
Subjects with exacerbations after 1 year of treatment	18 (40.9; 27.7–55.6)	24 (50; 36.4–63.6)
Subjects with glucocorticoid-dependent ABPA after 2 years of treatment	5 (11.4; 4.9–23.9)	7 (14.6; 7.3–27.2)
Secondary outcomes		
Response after 6 weeks of treatment	44 (100; 91.9–100)	42 (87.5; 75.3–94.1)
Percentage decline in IgE after 6 weeks of treatment	43.8 (36.8–50.9)	11.8 [–8.1–31.7]
Difference in FEV ₁ after 6 weeks of treatment L	0.27 (0.17–0.37)	0.34 (0.23–0.45)
Difference in FVC after 6 weeks of treatment L	0.37 (0.19–0.54)	0.37 (0.26–0.49)
Time to first exacerbation after stopping therapy days	132 (84–180)	100 (65–136)
Total amount of glucocorticoid mg	4011 (3620–4401)	1694 (1578–1810)
Glucocorticoid-related adverse reactions		
Cushingoid habitus	35 (79.6; 65.5–88.9)	14 (29.2; 18.2–43.2)
Hypertension	1 (2.3; 0.4–11.8)	0
Hyperglycaemia	1 (2.3; 0.4–11.8)	0
Hypertrichosis	5 (11.4; 4.9–23.9)	0
Acne	16 (36.4; 23.8–51.1)	10 (20.8; 11.7–34.3)
Striae	8 (18.2; 9.5–31.9)	1 (2.1; 0.4–10.9)
Weight gain (>10% of baseline)	24 (54.6; 40.1–68.3)	8 (16.7; 8.7–29.6)
Mood changes	4 (9.1; 3.6–21.2)	2 (4.2; 1.2–13.9)



Efficacité égale
Dose moyenne > sécurité

Antifongiques (itraconazole)

Rapports des cas, petites séries (études non contrôlées): efficace

- diminution taux IgG Aspergillus
- prévention des exacerbations
- épargne CSO

2 essais cliniques randomisés placebo contrôlés:

- **Stevens et al:** 55 patients (USA)  28 patients: itraconazole /16 semaines
NEJM 2000 27 patients: placebo

- réponse: 46% ttt et 19% placebo
(50% réduction OCS, réduction \geq 25% IgE totales, ↓ infiltrats pulmonaires, meilleure tolérance à l'exercice)

- **Wark et al :** 29 patients (UK)  15 patients: itraconazole /16 semaines
JACI 2003 14 patients: placebo

- bonne réponse groupe itraconazole
(réduction taux IgE totales et IgG Asp., normalisation sputum Eo/ECP, réduction exacerbations)

Antifongiques (itraconazole)

Résultats des 2 études: itraconazole est efficace 60% ABPA + asthme

➡ Recommandé par Cochrane collaboration en 2004

Dose: 400 mg 2x/jour; 4-6 mois

Monitoring thérapeutique nécessaire: 1-5 µg/ml

Intolérance:

- nausées, vomissements, cytolysé hépatique, neuropathie périphérique, hypertriglycéridémie, hypopotasémie



Interactions médicamenteuses (cytochrome P450)

Impact sur le métabolisme des corticoïdes (méthylprednisolone po/iv et CSI - budesonide / fluticasone)

➡ **A utiliser:** prednisone/prednisolone; beclométhasone/ciclesonide

Antifongiques (voriconazole)

Hilliard T (J Cyst Fibros 2005):

- 13 patients ABPA – CF (9 patients ttt CSO)
- amélioration clinique / EFR/ sérologie aspergillaire

Glackin L (Ir Med J 2009):

- 10/11 patients corticodépendants: diminution CSO, réduction taux IgE totales

Dose: 300 – 600 mg/jour

Monitoring thérapeutique nécessaire: 1-5 µg/ml

Intolérance:

- troubles visuels, digestifs +/- neurologiques, hépatotoxicité, photosensibilité, effets aduers cardiaques (torsade des pointes)



Interactions médicamenteuses (cytochrome P450)

A Randomized Trial of Itraconazole vs Prednisolone in Acute - Stage ABPA Complicating Asthma

Itraconazole: 200mg/j

Prednisolone:

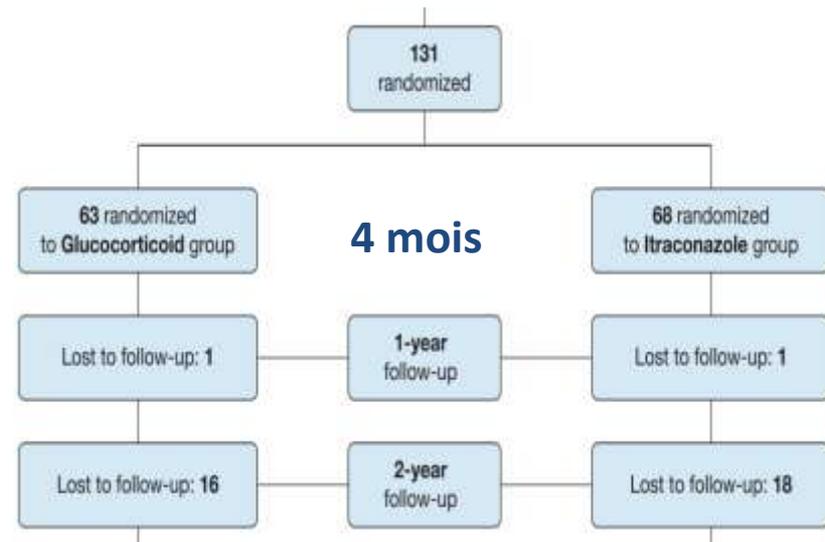
- 0,5mg/kg/j 4 semaines
- 0,25mg/j 4 semaines
- 0,125 mg/kg/j 4 semaines
- réduction de dose 5mg/2 sem

Monitoring:

- 1x/ 6 semaines 6 mois ensuite 1x/6 mois

Réponse au traitement:

- composite: après 6 sem: amélioration clinique (toux, dyspnée); radiologique, IgE tot
- exacerbations



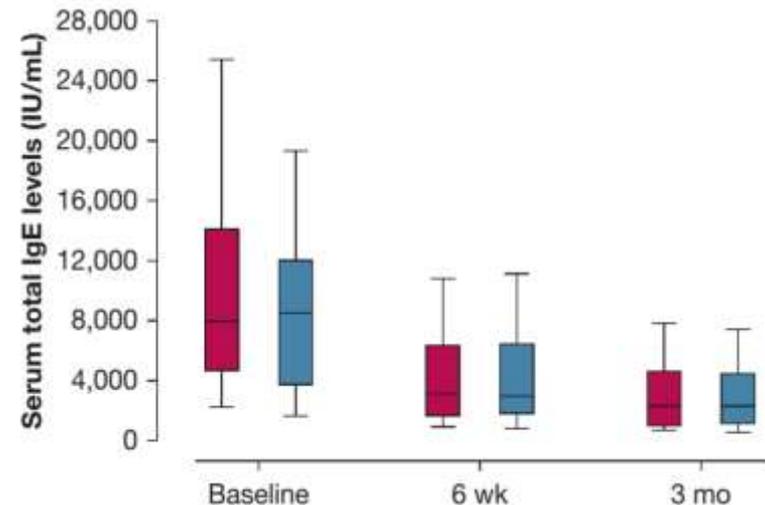
A Randomized Trial of Itraconazole vs Prednisolone in Acute Stage ABPA Complicating Asthma

Réponse au traitement:

- composite: > groupe CSO (100% vs 88%)
- nr pat. avec remission complète à 3 et 6 mois et avec exacerb. à 1 et 2 ans : similaire
- temps jusqu'à la 1ère exacerbation: similaire
- chgt VEMS, CVF a 6 sem.: similaire

Tolérance:

- effets advers : > groupe CSO
- alteration fct hépatique : 15% groupe itraconazole (9 pat)



Glucocorticoïdes: plus efficaces – ABPA aigue
Itraconazole: alternative attractive traitement initial ABPA

Amphotericine B

Rapports de cas et petites séries:

- * **1 patient** ABPA - complication transplantation pulmonaire (CF, adulte)
 - contrôlé avec prednisone 20mg/j et itraconazole 600 mg/j
 - introduction amphotericine aérosols: réduction OCS a 7,5mg/j, arrêt itraconazole

Casey P et al, J Heart Lung Transplant 2002

- * **3 patients** (pédiatrie, CF): aérosols budesonide et amphotericine B (5mg 2x/j)
 - réponse clinique, EFR, biologique à 6 mois (diminution éosinophilie, IgE tot. et sp. Asp., disparition précipitines Asp. (pas des AEs)

Laoudi Y et al, ERJ 2008

- * **7 patients** (pédiatrie, CF): aérosols AMB deoxycholate 25mg 3x/sem ou AMB lipid complex 50mg 2x/sem + CSO + itraconazole/voriconazole
 - 6/7 bonne réponse: pas d'exacerbations pendant 12 mois après arrêt CSO

Proesmans M et al, Int J Pediatr 2010

Amphotericine B

- * **1 patient** (pédiatrique, ABPA-CF): amphotericine B aérosols
- bonne réponse: diminution exacerbations, arrêt CSO et antifongique

Hayes D, Pediatr Pulmonol 2010

- * **1 patient** (adulte, ABPA -A): CSO + itraconazole 200mg 2x/j; dégradation a 4 sem.
- stop itraconazole; start aérosols AmB (25mg 2x/sem 2 mois -> 1x/sem 6 mois)
- amélioration clinique, radiologique, biologique (diminution Eo/précip/IgE tot et sp)
- pas d'exacerbations 12 mois après arrêt CSO

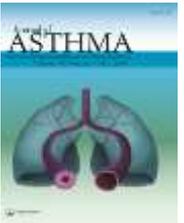
Godet C et al, ERJ 2012

- * **21 patients** (10 ABPA / 11 SAFS): 10mg amphotericine B 2x/j 30 j ; suivi 12 mois
- benefice: **3 patients (14,3%)**; AQLQ + 2.9; VEMS + 0,5L; amelioration ctrl asthme
- 7: bronchospasme lére dose; 11 bronchospasme – 4 sem ; 4 pas amélioration
- > peu d'efficacité, AE ; traitement possible après echec autres alternatives

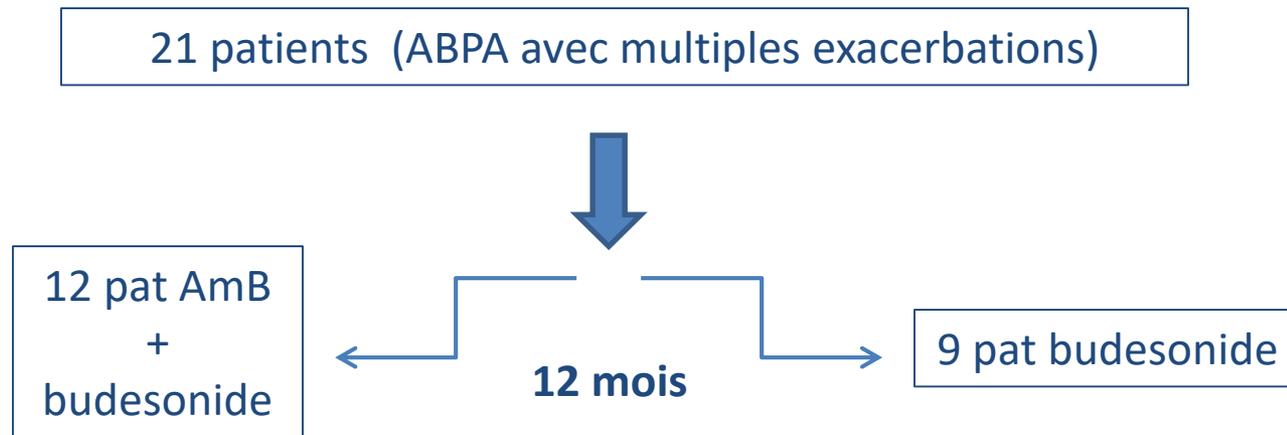
Chishimba et al, Journal of Asthma 2014



AE: toux et bronchospasme



A pilot randomized trial of nebulized amphotericin in patients with ABPA



Taux d'exacerbations diminué chez les patients traités par aérosols amphotericine B et budesonide
1/12 [8.3%] vs. 6/9 [66.7%]

Omalizumab



18 patients : Omalizumab 16 semaines (608±108 mg/semaine)

- ICS + LABA; 17 CSO; 10 itraconazole

- 16 DDB; 10 infiltrats pulmonaires transitoires

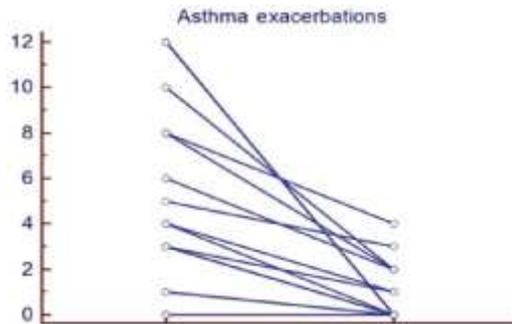
	Pretreatment	Post-treatment	p
FEV ₁ (ml)	1360 (955–2200)	1850 (1270–2290)	0.08
FEV ₁ (% predicted)	66% (39–73)	74% (70–84)	0.03
Annual rate of exacerbations	1 (1–4)	0 (0–1)	0.01
Daily symptoms (≥2 times per week)	15/18 patients (83%)	8/18 patients (44%)	0.04
Nocturnal symptoms (≥2 times per week)	15/18 patients (83%)	4/18 patients (22%)	0.04
Oral corticosteroids	17/18 patients (94%)	6/18 patients (33%)	0.0005
Itraconazole	10/18 patients (55%)	3/18 patients (16%)	0.037

Omalizumab



16 patients (ABPA-A): Omalizumab 1 an (dose? fréquence?)

- Dgn > 7 ans ; 12 DDB
- tous CSO; 12 itraconazole 200mg/j
- 10 ≥ 3 exacerbations pdt les derniers 12 mois



Exacerbations	4 (0–12)	0 (0–4)	0.0001
Hospitalisations	1 (0–2)	0 (0–1)	0.03
Systemic steroids (mg/day) in prednisolone equivalents	8.5 (0–60)	0 (0–10)	0.008
FEV1 (%)	53 (33–115)	55 (36–127)	NS
FVC (%)	91 (45–132)	86 (50–137)	NS

Omalizumab



32 patients (15 enfants; 17 adultes) ABPA-CF

- étude retrospective, 5 centres en France
- traitement par Omalizumab \geq 3 mois
- surveillance +/- 21 mois

-> **épargne CSO (59% CSO avant tt et 30% après)**

-> pas de chgt EFR ou utilisation ATB

Grard S et al, J Cystic Fibrosis 2013

Europe 2008-2011: multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, 6 month trial with a 6-month open-labelled extension in CF-ABPA patients aged \geq 12 years concomitantly treated with prednisone and itraconazole 400mg 2x/day

-14 patients

- dose journalières jusqu'à 600mg/j ! vs placebo

- **9 patients** bras omalizumab; **4 ttt** 6 mois

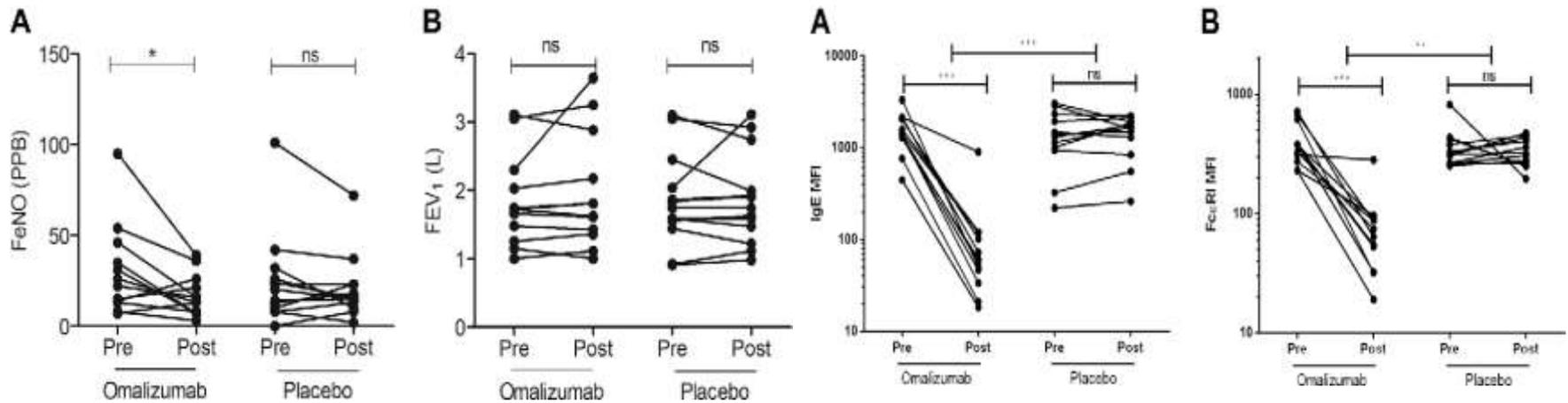
(1 AE; 1 pas d'efficacité; 3 "problemes administratives")

- **7 patients** open labelled extension – complete pour **3**

Clinical Efficacy and Immunologic Effects of Omalizumab in ABPA (RPCT)



- 13 patients:** Omalizumab 750mg /mois ou placebo; 3 mois wash-out
- taux IgE totales 2314 IU/mL (346 – 7860)
 - moins d'exacerbations phase active (2 vs 12)



Omalizumab: peut être utilisé et il est efficace (même si taux IgE élevé)

Beneficial effects of Omalizumab therapy in ABPA: a synthesis review of published literature



170 cas ABPA -> analyse 102 cas :

- Age 7-76 (22 adolescents); 98 caucasiens ; 40 CF
- taux IgE totales moyen 1901 IU/ml ; taux IgE sp moyen Asp f 31,72 IU/ml
- VEMS moyen baseline 21-115%
- 99,3% echec autres traitements : AE CSO; non contrôle asthme, exacerbations

Dose : 225 -750mg (poids, taux IgE totales)

Fréquence: 1x/semaine – 1x/mois; 1x/2 semaines

Durée moyenne traitement: 13,4 mois (3-60 mois)



Cas clinique



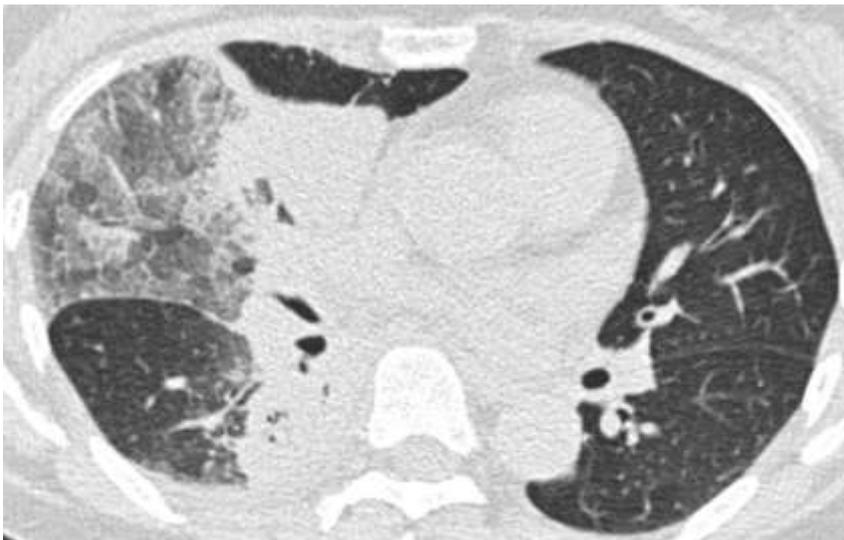
F, 64 ans

- dgn asthme à l'âge de 40 ans
- aggravation à 60 ans : VEMS 0,92L, Tiff 62,6
- traitement: ICS+LABA+LAMA ; LTRA; theophylline
- exacerbations, exp purulente, fièvre

- Leu 12,700/ μ L (27% Eo); **IgE 3400; IgE sp Asp 6,24**
- précipitines Asp (+)



LBA: 38% Eo



Traitement: Prednisone
(30mg/j dose dégressive
pendant 3 mois) -> réponse

Cas clinique



5 mois apres l'arrêt CSO: de nouveau infiltrats pulmonaires et éosinophilie

→ prednisone 10mg/j dose dégressive / 4 semaines
itraconazole 200mg/j

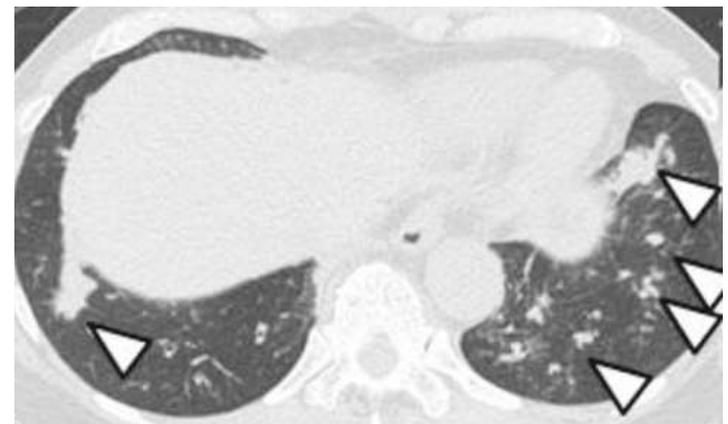
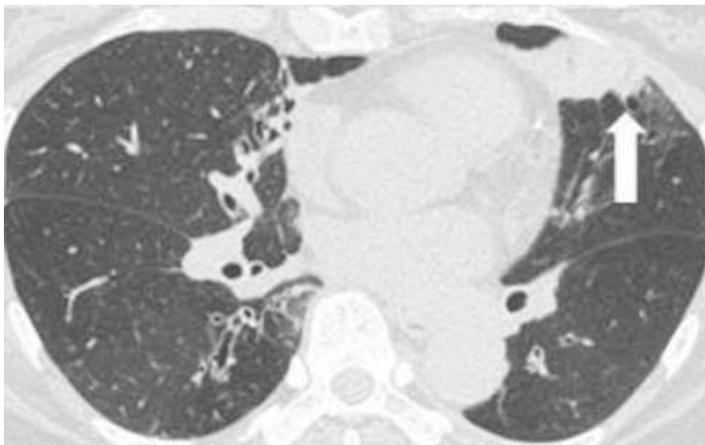
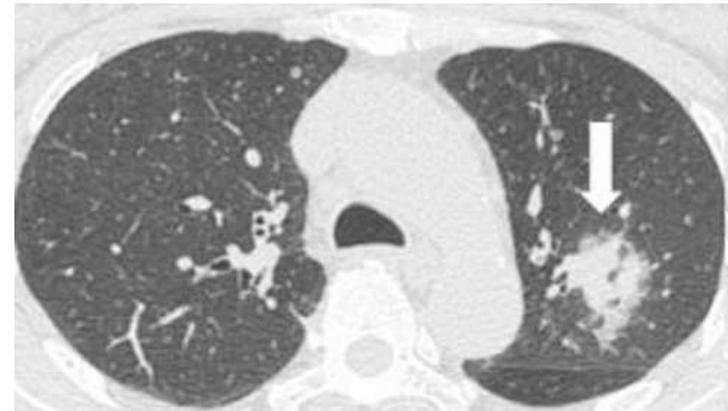
- et... remission pendant 3 ans

2017: exacerbation

- Eo 3017/ μ L

- ACT 18

- VEMS 1L , Tiffeneau 66,9



Cas clinique



Traitement: Mepolizumab 100mg / 4 semaines

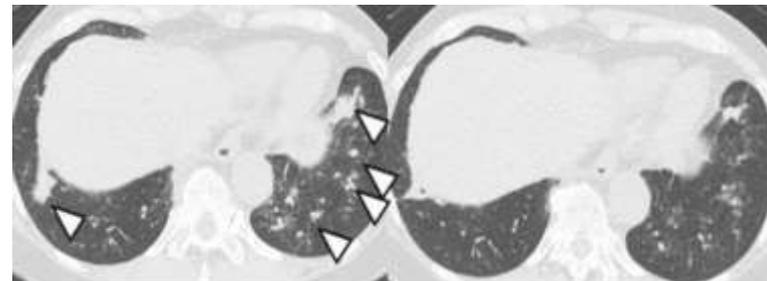
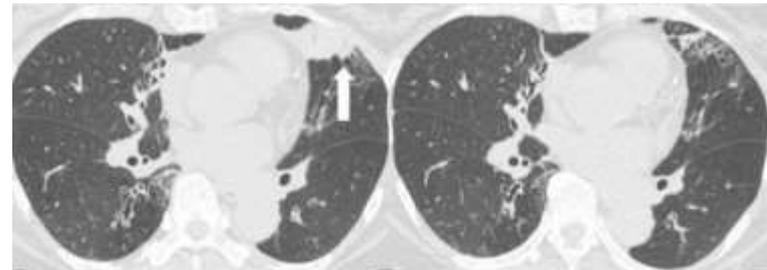
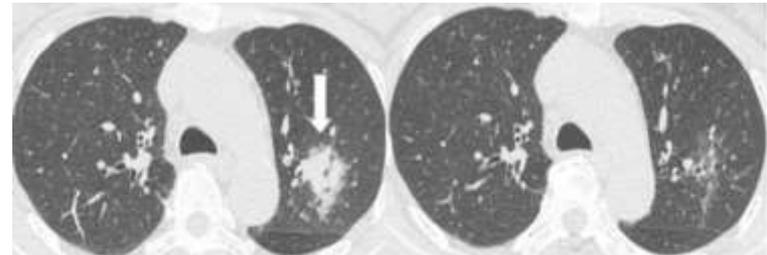
- Amélioration clinique: ACT 18->24
- Eo 3017/ μ L -> 174 μ L
- VEMS 1L -> 1,28 L
- IgE totales : stables



Mepolizumab:

possible alternative

- épargne corticothérapie
- amélioration après 1 dose
- surveillance





Clinical characteristics of patients and diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis

Author/year	Age	Sex	Treatment	Total IgE	Sp. IgE	IgG/precip.	Eo/ μ L	Radiology	FEV1
Altman et al 2017	58	F	ICS/LABA, Albuterol, SCS (Prednisolone), itraconazole (3 months) voriconazole, omalizumab	1730 IU/ml	13 kU/L	ND	1100	Bronchiectasis, upper lobe fibrosis, nodules, mucus plugs	0,74L (31%)
Terashima et al 2018	64	F	ICS/LABA, LAMA, LTRA, theophylline, SCS (prednisone), Itraconazole	3400 IU/ml	6,24 UA/ml	(+)	3017	Pulmonary infiltration, mucoid impactions	1,01L
Oda et al 2018	33	M	ICS/LABA, LTRA, Theophylline, SCS (prednisolone) Itraconazole (8 months)	1505 IU/ml (admission: 182 IU/ml)	TC (+) Asp f	(+)	6370	Central bronchiectasis, mucoid impaction, lung infiltration	2,36L
Soeda et al 2018	54	F	ICS/LABA, LTRA	2145 IU/ml	0,74 KUA/L	ND	1365	Central bronchiectasis, mucoid impaction	2,39L
	61	F	ICS/LABA, LTRA	162 IU/ml	3,88 KUA/L	(+)	1856	Bronchial wall thickening and mucoid impaction	ND
Hirota et al 2019	56	F	ICS/LABA, SCS (prednisolone) itraconazole omalizumab 23,5 months	2421 IU/ml	(+)	(+)	1500	Central bronchiectasis, mucoid impaction, bronchial wall thickening	1,42L (62%)
Tsubouchi et al 2019	60	F	ICS/LABA Montelukast SCS (prednisolone) Itraconazole (6 months)	8327 IU/ml	(+)	(+)	560	Bilateral lung infiltrates Central bronchiectasis Mucus plugs	1,59L (79,3%)
Matsumoto et al 2019	67	F	ICS/LABA LTRA Theophylline SCS	3163 IU/ml	ND	(+)	1163	Pulmonary infiltration, central bronchiectasis, centrilobular small nodules, mucoid impaction	0,77L

ICS – inhaled corticosteroids; LABA – long acting beta-agonists; LAMA – long acting muscarinic agents; LTRA – leukotriene receptor antagonists; SCS – systemic corticosteroids; Sp IgE – specific IgE ; Eo – eosinophils; FEV1 – forced expiratory volume in one second



Evolution of patients after initiation of mepolizumab treatment

Author/year	Mepo. (months)	Eo T1 -> T2	Tot. IgE T1 -> T2	ACT T1->T2	FEV1 T1 -> T2	Radiology (T1)	Radiology (T2)
Altman et al 2017	5	1100 -> 0	1730 -> 298	ND	0,62L -> 0,66L	Bronchiectasis, upper fibrosis, nodules, mucus plugs	ND
Terashima et al 2018	1	3017 -> 174	3400 -> no change	18 -> 24	1,01L -> 1,28L	Pulmonary infiltration, mucoid impactions	Disappearance of pulmonary infiltrations and mucoid impactions
Oda et al 2018	8	6370 -> 64	1505 IU/ml (admission: 182 IU/ml) -> ?	5 -> 25	2,36L -> 3,16L	Central bronchiectasis, mucoid impaction, lung infiltration	Attenuation of mucoid impaction and lung infiltration
Soeda et al 2018	24	1365 -> 73	2145 -> no change	21 -> 25	2,39L -> 2,48L	Central bronchiectasis, mucoid impaction	Attenuation of mucoid impaction
	21	1856 -> 32	162 -> no change	24 -> 24	ND	Bronchial wall thickening and mucoid impaction	Improvement
Hirota et al 2019	14	800 -> 0	1121 -> 362	ND	No change	Central bronchiectasis, mucoid impaction, bronchial wall thickening	Improvement
Tsubouchi et al 2019	5	283 -> 20	6710 -> 2025	ND	1,43L -> 1,49L	Central bronchiectasis Nodular shadows Mucus plugs	Disappearance of mucus plugs Persistence of nodular shadows.
Matsumoto et al 2019	20	1163 -> 121 after 2 weeks	3163 -> 2863 after 2 weeks	ND	0,77L -> 1,76L	Pulmonary infiltration, central bronchiectasis, centrilobular small nodules, mucoid impaction	Improvement of pulmonary infiltration

Mepo. - mepolizumab; Eo – eosinophils; T1 – before treatment with mepolizumab; T2 – after treatment with mepolizumab; ACT – Asthma Control Test; FEV 1 - forced expiratory volume in one second; Rx – radiology findings

Evolution



Pronostic:

- bon si diagnostique précoce et mise en place traitement
- pas de progression chez uns des patients
- possible: poussées après des années
- nécessite surveillance à distance

Complications:

- exacerbations fréquentes
- dilatations des bronches
- aspergillose pulmonaire chronique (fibrose/cavités)
- insuffisance respiratoire chronique
- coeur pulmonaire chronique / HTP



Toutes les 6-8 semaines:

- taux IgE totales
- Rx pulmonaire (stop quand normale / baseline)
- EFR
- questionnaires qualité de vie

Efficacité traitement:

- amélioration clinique et radiologique
- diminution taux IgE totales 25-50%

Conclusions



- une moisissure -> plusieurs maladies
- exposition (tous) -> sensibilisation / maladie : non
- asthme non contrôlé -> difficile à traiter / sévère
- SAFS -> phénotype différent
- ABPA/MBPA -> bon pronostic si dgn et tt précoce
- rôle CMEI
- traitement: CS +/- antifongiques
- biothérapies: prometteuses