

Aspergillose et sarcoïdose

S. Lachkar¹, S. Dominique¹, L. Thiberville¹, G. Nouvet¹,
A. Genevois²

Résumé

Introduction La sarcoïdose pulmonaire peut constituer un terrain favorable à l'infection aspergillaire. Nous en rapportons trois observations illustrant les modes de présentation et les risques évolutifs de cette association pathologique.

État des connaissances L'aspergillose est la complication infectieuse la plus fréquente de la sarcoïdose. Elle survient dans les formes pulmonaires fibrosantes de sarcoïdose avec une incidence variable selon les séries publiées (2 à 12 %). Antérieurement décrite sous la forme d'un aspergillome, les cas présentés montrent qu'il s'agit en fait plus souvent d'une aspergillose chronique nécrosante. La gravité de cette complication tient au fait qu'elle risque d'accélérer l'installation d'une insuffisance respiratoire et de conduire au décès par hémoptysie massive. Nos observations montrent les limites du traitement médical par les antifongiques et de l'embolisation en cas d'hémoptysie, même si ces moyens restent essentiels en raison des restrictions au recours à la chirurgie.

Perspectives L'arrivée de nouvelles molécules antifongiques (voriconazole, posaconazole) devrait permettre d'élaborer de nouvelles stratégies thérapeutiques.

Conclusion L'aspergillose est une complication fréquente de la sarcoïdose diffuse fibrosante qu'il est important de diagnostiquer précocement en raison de ses conséquences en terme de pronostic et de traitement.

Mots-clés : Aspergillose • Sarcoïdose • *Aspergillus* • Hémoptysie.

¹ Service de Pneumologie, CHU Charles Nicolle, Rouen, France.

² Service de Radiologie, CHU Charles Nicolle, Rouen, France.

Correspondance : S. Dominique
CHRU de Rouen, Service de pneumologie, CHU Charles Nicolle,
1 rue de Germont, 76000 Rouen.
stephane.dominique@chu-rouen.fr

Réception version princeps à la Revue : 21.07.2006.
1^{ère} demande de réponse aux auteurs : 07.12.2006.
Réception de la réponse des auteurs : 03.04.2007.
Acceptation définitive : 06.04.2007.

Rev Mal Respir 2007 ; 24 : 943-53

Aspergillosis and sarcoidosis

S. Lachkar, S. Dominique, L. Thiberville, G. Nouvet, A. Genevois

Summary

Introduction Diffuse fibrosing sarcoidosis represents an important predisposing factor for infection by *Aspergillus sp.* The clinical features and specific complications are illustrated by 3 case reports.

Background Patients with chronic fibrosing sarcoidosis and cystic changes or cavitation in the upper lobes are the most prone to aspergillosis. Aspergilloma is the most common form and can be difficult to distinguish from chronic necrotising aspergillosis. Sarcoidosis with aspergillosis is associated with an increased incidence of respiratory failure and fatal haemoptysis. The 3 cases presented in this paper also illustrate the poor efficacy of oral antifungal drugs and bronchial embolisation. Surgery is often necessary but may be difficult on account of the extent of the lesions and poor respiratory function.

Viewpoint In the future the use of new drugs such as voriconazole and posaconazole may improve the prognosis of this complication.

Conclusion Aspergillosis represents a frequent complication of diffuse fibrosing sarcoidosis which warrants early detection and treatment on account of its poor prognosis.

Key-words: Aspergillosis • Sarcoidosis • *Aspergillus* • Haemoptysis.

Introduction

Champignon filamenteux ubiquitaire, *Aspergillus sp* peut être responsable d'une pathologie respiratoire variable selon les conditions anatomiques bronchopulmonaires et l'état des défenses immunes locales et générales de l'hôte. La sarcoïdose est un terrain propice à la « greffe » aspergillaire. Celle-ci est la complication infectieuse la plus fréquente de la sarcoïdose. Par ailleurs, la sarcoïdose est la deuxième circonstance respiratoire favorisant d'une aspergillose après les séquelles tuberculeuses. Une centaine de cas de sarcoïdose compliquée d'aspergillose ont fait l'objet de publications. Nous rapportons une revue générale concernant cette association en présentant préalablement trois observations caractéristiques en discutant leur place au sein de la classification actuelle des aspergilloses pulmonaire. La description de leurs modes de présentation et d'évolution permet de souligner la gravité et les possibilités de traitement de cette association pathologique.

Cas cliniques

Observation n° 1

Il s'agit d'un homme, né en 1969, qui est hospitalisé pour la première fois en 1998 à la suite de la découverte radiologique d'un syndrome interstitiel bilatéral lors du bilan d'un traumatisme costal. Le patient n'a pas d'antécédent, ne fume pas et ne prend aucun traitement. Il exerce le métier d'ébéniste. L'examen clinique est normal, les explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) retrouvent un syndrome restrictif pur modéré (CV : 77 %, VEMS : 70 %, TLCO normal), la gazométrie artérielle en air ambiant est normale, le scanner thoracique avec injection et en coupes millimétriques retrouve un syndrome interstitiel micronodulaire bilatéral diffus (*fig. 1 A, B*). Les examens biologiques sont normaux (vitesse de sédimentation, hémogramme, ionogramme sanguin, angiotensine convertase). La bronchoscopie est macroscopiquement normale, les biopsies bronchiques sont négatives et le lavage bronchiolo-alvéolaire est normal. Le diagnostic de sarcoïdose a été considéré comme le plus probable malgré l'absence d'argument formel. Il n'a pas été jugé nécessaire de débiter un traitement d'emblée. À 6 mois, devant la stabilité de l'état général et des anomalies radiographiques, il est proposé de maintenir une surveillance clinique et radiologique. Un bilan d'imagerie réalisé en mai 2001, retrouve les opacités bilatérales initiales qui se sont excavées, réalisant des cavités à paroi épaisse (*fig. 1 C, D*). Mais le patient est perdu de vue et ne revient consulter qu'en novembre 2001 pour une dyspnée stade III, une altération de l'état général et une perte de poids de 7 kg en 2 ans. La radiographie pulmonaire montre une accentuation des opacités rétractiles bilatérales, excavées, prédominantes à droite. Le scanner thoracique retrouve les opacités bilatérales, excavées à paroi épaisse. Une de ces cavités,

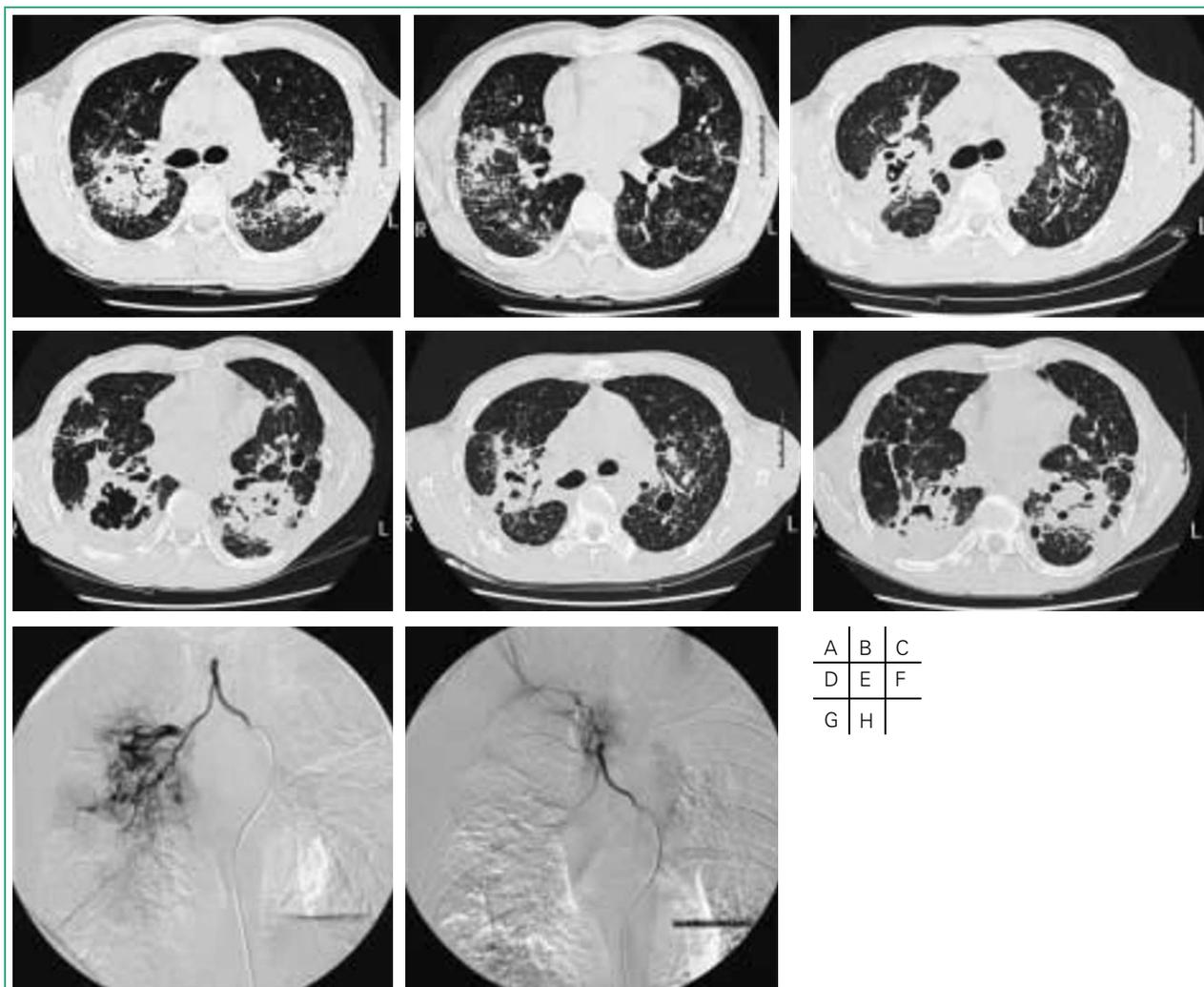


Fig. 1.

A, B) Observation 1, 1998. Coupes parenchymateuses de TDM thoracique. Syndrome interstitiel bilatéral diffus avec masses confluentes bilatérales.

C, D) Observation 1, mai 2001. Coupes parenchymateuses de TDM thoracique. Persistance des micronodules et excavation des masses confluentes.

E, F) Observation 1, novembre 2001. Coupes parenchymateuses de TDM thoracique. Apparition d'image évocatrice d'aspergillome endocavitaire au sein du lobe supérieur droit et lobe inférieur droit.

G, H) Observation 1, septembre 2002. Artériographie bronchique avec opacification du tronc bronchique droit qui montre une hypervascularisation systémique avec présence de fistules artério-pulmonaires (G). Résultat après embolisation : disparition des shunts (H).

située dans le lobe inférieur droit, s'est modifiée et contient une opacité évoquant une truffe aspergillaire (fig. 1 E, F). La vitesse de sédimentation est de 50 mm à la première heure, la CRP est à 90 mg/l. La sérologie aspergillaire est positive à 4 arcs en électrosynérèse et le titre en IgG est à 2 400 en immunoelectrophorèse ($N < 320$). Le taux d'angiotensine convertase sérique est normal. La cellularité et la formule cellulaire du lavage bronchiolo-alvéolaire et les biopsies bronchiques sont normales. L'analyse des aspirations bronchiques pour la recherche d'*aspergillus* est négative à l'examen direct et

en culture, de même que l'analyse bactériologique et mycobactériologique. Les EFR montrent une aggravation du syndrome restrictif (CV : 45 %, VEMS : 40 %). La PaO_2 est à 68 mmHg en air ambiant.

Un traitement par itraconazole est débuté mais le patient est de nouveau perdu de vue. En septembre 2002, il est hospitalisé pour une hémoptysie abondante (> 200 ml) nécessitant le recours à une embolisation bilatérale qui permet l'arrêt du saignement. En novembre 2002, l'hémoptysie récidive, ce qui conduit à renouveler en urgence une artériographie bronchi-

que (fig. 1 G, H). Cet examen montre des signes en faveur d'un saignement bilatéral. Une embolisation bilatérale est effectuée. Dans les heures qui suivent, le décès du patient survient par reprise du saignement.

Observation n° 2

Il s'agit d'un homme, né en 1953, qui consulte en 1998 après la découverte de nodules multiples et d'opacités pulmonaires de type alvéolaire des deux sommets. Il n'a pas d'antécédent, ne fume pas et n'a pas d'exposition professionnelle (cadre en entreprise). Les EFR sont normales. Le scanner thoracique montre des lésions nodulaires diffuses des deux champs pulmonaires à prédominance postérieure, avec des opacités confluentes bilatérales et quelques adénopathies calcifiées dans les régions hilaires et dans la loge de Baréty (fig. 2A). Une bron-

choscopie est réalisée : l'aspect macroscopique des bronches est normal, la recherche de germes usuels et de bacilles tuberculeux est négative. Malgré ces résultats le patient reçoit un traitement antituberculeux « d'épreuve » pendant 6 mois devant les lésions et la notion d'un contage tuberculeux dans l'enfance. Après 6 mois, l'aspect radiographique reste inchangé. Une biopsie pulmonaire chirurgicale portant en zone pathologique non excavée est réalisée. La présence de granulomes géantocellulaires sans nécrose caséuse est compatible histologiquement avec une sarcoïdose. Devant la bonne tolérance clinique et fonctionnelle, une simple surveillance est maintenue. En 2000, apparaissent une toux, des crachats hémoptoïques et une dyspnée d'effort. Le scanner montre des excavations. Certaines d'entre elles paraissent comblées, évoquant un aspergillome. La présence de 4 arcs de précipitines anti-aspergillaires conduit à entreprendre un traitement par

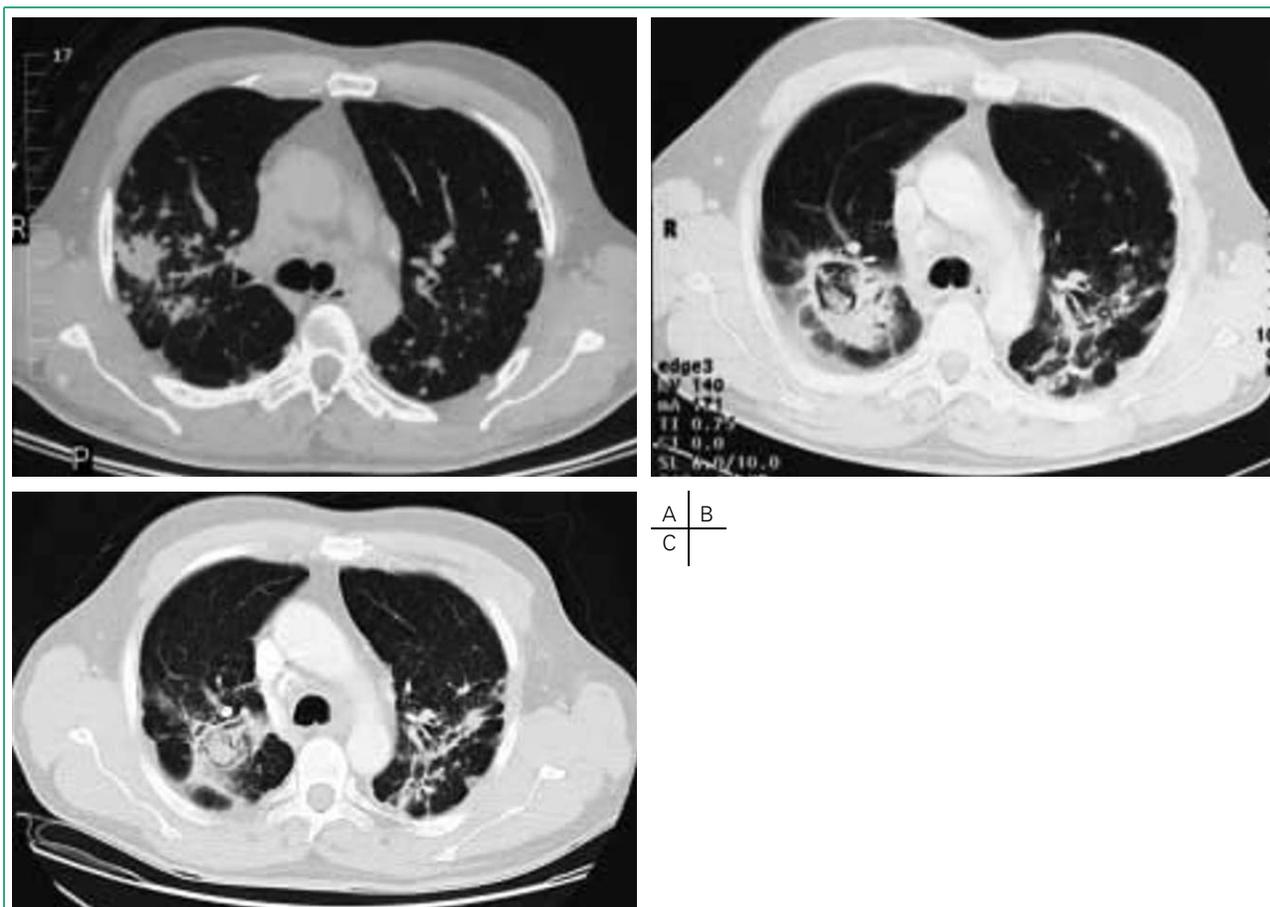


Fig. 2.

- A) Observation 2, 1998. Coupe parenchymateuse de TDM thoracique. Lésions nodulaire diffuses bilatérales avec des opacités confluentes.
- B) Observation 2, décembre 2003. Coupe parenchymateuse de TDM thoracique. Excavation avec comblement par un aspergillome.
- C) Observation 2, décembre 2005. Coupe parenchymateuse de TDM thoracique. Rétraction de l'image cavitaire et persistance de l'aspergillome.

itraconazole à la dose de 200 mg/j. Malgré ce traitement, en décembre 2003, les signes cliniques et radiologiques se sont aggravés surtout dans le sommet droit (fig. 2B). La sérologie aspergillaire reste positive à 8 arcs. Les explorations fonctionnelles retrouvent un trouble ventilatoire obstructif modéré prédominant sur les voies aériennes distales, alors que le coefficient de transfert de CO mesuré en apnée est normal. Un relais par voriconazole à la dose de 200 mg 2 fois/j est pris. En novembre 2004, il est observé une amélioration des signes cliniques et biologiques (régression de la toux et de la dyspnée, taux de précipitines sériques à 2 arcs) mais le traitement par voriconazole doit être interrompu en raison d'une phototoxicité et d'une cytolyse hépatique. L'itraconazole est repris avec une posologie adaptée aux taux sanguins. En décembre 2005, la symptomatologie reste contrôlée avec une régression des images scannographiques (fig. 2C) et une stabilité du taux de précipitines.

Observation n° 3

Il s'agit d'un homme, non-fumeur, ayant exercé le métier de tourneur, né en 1952, qui est suivi depuis mai 1985 pour une sarcoïdose découverte à l'occasion d'une dyspnée d'effort. À cette date, il existe des opacités interstitielles diffuses avec des signes de rétraction des sommets. L'angiotensine convertase est élevée à 44 nmol/ml (Normal entre 20 et 30 nmol/ml). Il existe une lymphopénie à 1 000/mm³ contrastant avec une augmentation de la lymphocytose (56 %) dans le liquide de lavage bronchiolo-alvéolaire. La sérologie aspergillaire est négative. Les explorations fonctionnelles respiratoires montrent un syndrome restrictif (CV : 61 %, CPT : 68 %, VEMS : 56 % avec TLCO/VA : 78 %). En raison de la dyspnée et du syndrome restrictif, une corticothérapie est débutée ; elle est poursuivie jusqu'en février 1988, date à laquelle on observe la disparition des signes cliniques et la normalité du taux sérique de l'angiotensine convertase (23 nmol/ml) avec persistance du syndrome restrictif et des images radiologiques. En janvier 1989, le scanner thoracique montre un important remaniement parenchymateux avec des cavités prédominant dans le lobe supérieur gauche. En février 1992, le patient présente une altération de l'état général avec asthénie, amaigrissement. La dyspnée est réapparue. Elle est accompagnée d'une toux avec des crachats hémoptoïques. Le diagnostic d'aspergillome compliquant une sarcoïdose stade IV est porté sur les résultats du scanner thoracique qui montre un important remaniement parenchymateux avec des cavités prédominant au lobe supérieur gauche dont certaines sont comblées par ce qui semble être une truffe aspergillaire. La sérologie aspergillaire est positive à 11 arcs de précipitation. Le syndrome restrictif demeure stable (CPT 61 %, CV 60 %) mais le trouble obstructif s'est aggravé (VEMS/CV : 60 %, VEMS : 51 % de la théorique). Un traitement par itraconazole est débuté et poursuivi pendant 6 mois sans amélioration clinique, sérologique ou radiologique. Jusqu'en 1996, le patient reste sous simple surveillance. Il persiste une

toux avec parfois des crachats hémoptoïques. Les précipitines aspergillaires restent positives à 8 arcs. Un traitement par itraconazole est repris en août 1996. Il est associé à des instillations locales sous bronchoscopie d'amphotéricine B, 1 fois par mois d'octobre à décembre 1997. Le nombre d'arcs a diminué à 3 en janvier 1998 mais sans amélioration des signes cliniques, fonctionnels ou radiologiques. L'itraconazole est maintenue. En novembre 2000, des signes radiologiques de reprise évolutive de la sarcoïdose pulmonaire sont constatés. Un traitement par hydroxychloroquine (Plaquénil®) est débuté, ce qui permet d'obtenir une régression des images nodulaires et une normalisation du taux d'angiotensine convertase. Ce traitement a été préféré à la corticothérapie dans la crainte d'aggraver l'aspergillose pulmonaire. En novembre 2002, devant la positivité de la sérologie aspergillaire à 5 arcs, l'itraconazole est remplacé par le voriconazole. La sérologie aspergillaire se négative en décembre 2002. Il persiste une dyspnée d'effort et des opacités pulmonaires multiples. Le retentissement fonctionnel reste sévère mais stable (VEMS 33 %, CV : 46 %, VEMS/CV : 70 %, CPT : 99 %, VR : 220 %). Envisagée en mars 2003, une transplantation bi-pulmonaire est refusée pour des raisons de difficultés chirurgicales prévues (intensité de la fibrose péri-hilaire et ascension des hiles). On discute alors une greffe cœur-poumon, mais cette option est abandonnée en raison des fortes réticences du patient. Devant l'apparition de signes de polynévrite, le Plaquénil est arrêté en mai 2003. En décembre 2003, un épisode de syncope inexpliquée (échocardiographie, scintigraphie myocardique au MIBI et Holter-ECG sur 24 h normaux) amène à remplacer le voriconazole et à reprendre l'itraconazole. À partir de novembre 2004, les crachats hémoptoïques deviennent plus réguliers. En janvier 2005, une hémoptysie de moyenne abondance motive la réalisation d'une artériographie bronchique. Au cours de cet examen, il est effectué une embolisation d'une artère bronchique destinée au territoire lobaire supérieur gauche, siège du foyer aspergillaire. Quelques heures après ce geste, le patient décède d'une hémoptysie massive.

- Les infections pulmonaires sont fréquentes au cours de la sarcoïdose.
- La manifestation de la maladie aspergillaire est variable : aspergillose invasive, aspergillose bronchopulmonaire allergique, aspergillose chronique nécrosante et aspergillome.
- Les formes d'aspergillose le plus souvent associées à la sarcoïdose sont l'aspergillose chronique nécrosante et l'aspergillome.

Discussion

Dans la sarcoïdose, les infections respiratoires sont fréquentes. Parmi les agents responsables, *Aspergillus sp* est cause

de complications redoutables comme l'illustrent nos trois observations.

La pathologie respiratoire aspergillaire peut prendre des aspects différents en fonction des conditions anatomiques pulmonaires, de l'état des défenses immunes locales et générales. C'est ainsi que l'on distingue classiquement l'aspergillose invasive, l'aspergillose bronchopulmonaire allergique, l'aspergillose chronique nécrosante et l'aspergillome [1]. Dans le contexte de la sarcoïdose, ce sont ces deux dernières entités qui ont été rapportées.

Masse constituée par un conglomérat de filaments mycéliens, de fibrine, de mucus et de débris cellulaires, l'aspergillome se développe au sein d'une cavité pulmonaire préformée. Il résulte d'une simple colonisation d'une cavité pulmonaire préexistante où il se trouve circonscrit. Il n'y a pas de diffusion pulmonaire ou systémique. La cavité pulmonaire est secondaire à une affection pulmonaire dont l'origine est variable. Le plus souvent, il s'agit de séquelles de tuberculose que l'aspergillome complique dans 4 à 20 % des cas [2]. D'autres circonstances pathologiques sont favorables au développement d'*aspergillus*. Ainsi, des lésions de sarcoïdose, des dilatations des bronches, une fibrose pulmonaire, un emphyseme, un cancer bronchopulmonaire ou encore un infarctus pulmonaire peuvent se compliquer d'aspergillose. D'évolution généralement très lente, l'aspergillome reste longtemps asymptomatique. La colonisation de la cavité est le plus souvent irréversible mais, une régression spontanée voire une guérison ont été signalées dans 10 % des cas [1].

Le diagnostic d'aspergillome est évoqué sur la radiologie. Il se présente comme une masse arrondie, solide, homogène, mobile au sein d'une cavité préexistante, donnant un aspect évocateur d'image en « grelot ». Un épaississement irrégulier des parois d'une cavité, voire de la plèvre en regard de la cavité, est considéré comme un signe précoce. Devant ces aspects d'autres causes se discutent (tumeur, infections, hématoxème). Le sérodiagnostic est intéressant dans cette situation : les techniques d'hémagglutination et de précipitation sont souvent positives (dans plus de 95 % des cas [3]). Mais les seuils de positivité sont rarement définis et un résultat peut être faussement négatif en cas d'immunodépression ou dans de rares cas où l'aspergillome est dû à une autre espèce qu'*A. fumigatus*.

Dans l'aspergillome, les patients restent asymptomatiques sans déficit fonctionnel ou nutritionnel et la cavité intrapulmonaire est à paroi fine sans anomalie pleuroparenchymateuse associée. La complication essentielle de l'aspergillome est l'hémoptysie. Elle est fréquente (50 à 85 % des cas), souvent révélatrice et parfois dramatique. Le taux de mortalité varie entre 2 et 14 %. L'hémoptysie est la cause de 26 % des décès en cas d'aspergillome [3]. Dans certains cas, l'aspergillome prend une forme différente : en 1960, Belcher et Plummer [4] ont proposé une classification clinoradiologique distinguant l'aspergillome complexe et l'aspergillome simple (correspondant à la forme décrite ci dessus). Selon ces auteurs, l'aspergillome complexe est caractérisé par l'altéra-

tion du terrain (immunodépression, dénutrition), la présence de symptômes (hémoptysies, bronchorrhée), une dégradation de l'état respiratoire, une excavation parenchymateuse à bord épais avec une fibrose pulmonaire périlésionnelle et une pachypleurite.

- **L'aspergillome se développe et se cantonne dans une cavité pulmonaire préformée, par simple colonisation par *aspergillus*, et reste longtemps asymptomatique.**
- **Les affections faisant le nid de l'aspergillose sont le plus souvent des séquelles de tuberculose, mais on incrimine aussi une sarcoïdose, des dilatations des bronches, une fibrose pulmonaire, un emphyseme, un cancer bronchopulmonaire ou un infarctus pulmonaire.**
- **Le diagnostic d'aspergillome est évoqué sur la radiologie (masse arrondie, solide, homogène, mobile au sein d'une cavité préexistante, donnant un aspect évocateur d'image en « grelot » ou, dans les formes précoces, épaississement irrégulier des parois d'une cavité, voire de la plèvre en regard de la cavité).**
- **Devant ces aspects évocateurs, le diagnostic doit être confirmé par un sérodiagnostic.**
- **La principale complication de l'aspergillome est l'hémoptysie, parfois létale.**

On distingue l'aspergillome complexe, symptomatique, avec altération du terrain, dégradation de l'état respiratoire, excavation parenchymateuse à bord épais avec fibrose pulmonaire périlésionnelle et pachypleurite, de l'aspergillome simple sans pathologie sous jacente avec une cavité à paroi fine sans anomalies parenchymateuse associé.

Au contraire de l'aspergillome, l'aspergillose chronique nécrosante résulte d'un envahissement local du parenchyme pulmonaire sans nécessité d'une cavité préformée. Il n'y a pas de diffusion vasculaire ce qui distingue cette forme de l'aspergillose invasive [1]. Certaines pathologies pulmonaires chroniques prédisposent à l'aspergillose chronique nécrosante : BPCO, tuberculose, séquelles de radiothérapie ou de chirurgie pulmonaire, mucoviscidose, fibrose pulmonaire et sarcoïdose. Sa physiopathologie fait appel non seulement à des conditions anatomiques propices mais aussi à la présence de facteurs d'immunodépression modérée (diabète, dénutrition, corticothérapie). Les symptômes sont plus marqués qu'en cas d'aspergillome : de la fièvre, une altération progressive de l'état général et une perte de poids accompagnent la toux et les expectorations. Radiologiquement, on observe une opacité alvéolaire mal systématisée, souvent périphérique, évoluant vers la nécrose et l'excavation. L'évolution se fait sur des mois vers une destruction du parenchyme avec formation de cavités secondaires. Le diagnostic d'aspergillose chronique nécrosante est évoqué devant la clinique, l'aspect radiologique et les résultats des examens biologiques : sérologie et isolement

d'*aspergillus* à l'examen direct ou en culture des sécrétions bronchiques (expectoration, produit d'aspiration bronchique). Le diagnostic de certitude repose sur des données histologiques à la recherche d'une invasion du tissu par des éléments fongiques. Cependant, les biopsies pulmonaires transbronchiques ou par ponction transpariétale sont de rendement faible et les biopsies pulmonaires chirurgicales sont rarement réalisées [1].

- **L'aspergillose chronique nécrosante est due à un envahissement local du parenchyme pulmonaire sans cavité préexistante.**
- **Les affections pulmonaires prédisposant à l'aspergillose chronique nécrosante sont la BPCO, la tuberculose, les séquelles de radiothérapie ou de chirurgie pulmonaire, la mucoviscidose, la fibrose pulmonaire et la sarcoïdose.**
- **Elle survient au cours des immunodépresseions modérées.**
- **Le diagnostic est évoqué sur des critères cliniques, radiologiques et biologiques.**
- **Le diagnostic de certitude est anatomopathologique (envahissement des tissus par le champignon).**

Aspergillose et sarcoïdose

La sarcoïdose est la deuxième circonstance respiratoire favorisante d'une aspergillose après les séquelles tuberculeuses [5, 6]. Elle y apparaît essentiellement sous la forme d'un aspergillome. L'incidence en est variable selon les séries. En 1970, Freundlich et coll. [7] observent 10 cas sur la radiographie pulmonaire de 300 sarcoïdoses. En 1979, Kaplan et coll. [8] retrouvent 12 aspergillomes sur 600 sarcoïdoses. Plus récemment, une étude prospective réalisée sur 10 ans chez 100 patients en a retrouvé 10 cas [9]. Ils appartenaient tous au sous-groupe des 19 patients au stade IV de la sarcoïdose soit une incidence de 53 % dans ce sous-groupe. En revanche, une étude rétrospective [10], réalisée en 1985 sur 78 patients atteints de sarcoïdose, dont 50 au stade IV (fibrose avec image excavée), ne retrouvait aucun cas d'aspergillome. Pour expliquer cette variabilité, certains auteurs évoquent des facteurs génétiques, ethniques ou environnementaux.

Cette fibrose pulmonaire sarcoïdique peut être responsable de distorsion et de destruction parenchymateuse entraînant l'apparition de cavités propices à la colonisation par *aspergillus*. Ces cavités intraparenchymateuses sont habituellement secondaires à la formation de bulles d'emphysème paracatriciel qui se voient au contact de foyers de fibrose évoluée ou à la formation de bronchectasies liées soit à des phénomènes de traction par la fibrose, soit au développement de granulomes endobronchiques, soit à des compressions bronchiques extrinsèques par des adénopathies [11]. Ces cavités pulmonaires sont à différencier de formes plus rares, observées dans des sarcoïdoses peu évoluées [12], réalisant une « cavité primaire pulmonaire ». La pathogénie de ces excavations pourrait être liée soit à une nécrose ischémique survenant au centre de gra-

nulomes conglomérés soit à une infiltration granulomateuse de la muqueuse bronchiolaire conduisant à un piégeage d'air dans les espaces aériens distaux par un mécanisme de soupape [13]. Quoi qu'il en soit, il s'agit d'une forme rare : Rockoff [14] n'en a retrouvé que 6 parmi 158 cas de manifestations atypiques de sarcoïdose pulmonaire. Nous n'avons retrouvé dans la littérature que trois cas d'aspergillome compliquant cette forme particulière de sarcoïdose [12, 13, 15].

Dans la littérature, [2, 7-10, 12, 13, 15-17], il n'est recensé qu'une centaine de cas d'aspergillome sur sarcoïdose. Il y apparaît que l'aspergillome survient avant tout dans des formes fibreuses et excavées après plusieurs années d'évolution (de 3 à 18 ans). Il s'agit le plus souvent d'un aspergillome complexe. En étudiant l'ensemble des séries et des cas cliniques publiés, l'état immunitaire général du patient ne paraît pas en cause dans la plupart des cas d'aspergillome. Nous n'avons relevé la présence d'un traitement immunosuppresseur que dans environ 20 % des cas [2, 9, 10, 12, 15, 17, 18].

Selon les critères retenus dans la classification des aspergillose, l'aspergillose chronique nécrosante est rarement signalée au cours de la sarcoïdose. Nous n'avons retrouvé que quatre observations publiées [18].

Nos trois observations corroborent les données de la littérature. Il s'agit en effet de sarcoïdoses stade IV, sans corticothérapie 2 fois sur 3. La pathologie aspergillaire apparaît après plusieurs années d'évolution. Elle est affirmée sur des données cliniques (altération de l'état général, crachats hémoptoïques chez les patients n° 2 et 3), des modifications radiologiques et une sérologie aspergillaire positive. Dans les cas rapportés de la littérature, la succession des faits paraît être en faveur d'un aspergillome (sarcoïdose suivie de l'apparition d'une cavitation puis d'une greffe aspergillaire intracavitaire). Chez nos patients, cette séquence n'est pas retrouvée : l'excavation, l'opacité intracavitaire et la sérologie aspergillaire sont de découverte concomitante. Les cavités apparaissant dans nos trois cas pourraient être liées à une nécrose ischémique au centre des conglomérats de granulome sarcoïdique réalisant la forme de « cavité pulmonaire primitive » rarement décrite dans la sarcoïdose [12]. La présence de lésion nécrosante rend plus probable la deuxième hypothèse, celle d'un processus infectieux aspergillaire survenant sur un territoire inflammatoire, et directement responsable de cavitations avec secondairement formation d'un séquestre intracavitaire qui pourrait en imposer radiologiquement pour une truffe aspergillaire.

Ces difficultés pathogéniques sont soulignées dans la classification actuelle des processus aspergillaires pulmonaires. Si celle-ci individualise l'aspergillome et l'aspergillose chronique nécrosante, elle rappelle que la distinction entre ces deux entités n'est pas toujours simple et qu'il existe des situations de chevauchement. Ainsi, il est vraisemblable qu'en présence d'un aspergillome, l'évolution puisse se faire secondairement vers une forme nécrotique ou subaiguë voire invasive selon le degré de l'immunodépresseion. Il est possible enfin que puissent coexister une aspergillose chronique nécrosante et un aspergillome [19, 20].

Au-delà de ces difficultés de classification, nos observations montrent que la colonisation aspergillaire survient sur des remaniements pulmonaires sarcoïdosi-ques importants et qu'elle marque un tournant évolutif qui impose de discuter un traitement spécifique.

- **La sarcoïdose favorise l'aspergillose, essentiellement sous forme d'aspergillome.**
- **La fibrose pulmonaire sarcoïdosi-que fait apparaître des cavités propices à la colonisation par *aspergillus*.**
- **Le plus souvent, l'aspergillome est complexe.**
- **Un aspergillome pourrait secondairement évoluer vers une forme nécrotique ou subaiguë voire invasive selon le degré de l'immunodépression.**

Gravité de l'association aspergillose-sarcoïdose

La proportion de patients qui meurent de leur sarcoïdose augmente en cas de complication aspergillaire soit que celle-ci aggrave l'insuffisance respiratoire soit qu'elle soit responsable d'une hémoptysie foudroyante. D'une façon générale, on estime qu'un tiers des patients atteints de sarcoïdose avec greffe aspergillaire décèdent de leur sarcoïdose, deux fois sur trois par insuffisance respiratoire et une fois sur trois par hémoptysie [5]. L'hémoptysie se rencontre au cours de 3,6 % des sarcoïdoses [5, 16]. La première cause d'hémoptysie à rechercher est une aspergillose. Les autres causes sont plus rares : hypervascularisation systémique des lésions granulomateuses, nécrose de lésions pulmonaires confluentes ou bronchectasies et exceptionnellement, érosion d'une artère pulmonaire par une lésion sarcoïdosi-que nécrotique [5, 16, 21]. Tomlinson et coll. [2] comparent le pronostic de l'aspergillome au cours de la sarcoïdose à celui de l'aspergillome sur des séquelles de tuberculose au sein de deux groupes comptant chacun 14 patients. Le taux d'hémoptysie est de 64 % dans le groupe des patients atteint de sarcoïdose et de 79 % dans le groupe porteur de séquelles de tuberculose. Le taux de survie à court terme est meilleur dans le groupe atteint de séquelles tuberculeuses que dans celui des patients sarcoïdosi-ques (avec dans ce dernier : 7 décès pour 14 ; 2 d'hémoptysie, 3 d'insuffisance respiratoire, 1 de sepsis et 1 de cause inconnue). Les auteurs expliquent ce résultat par le non-recours à un traitement radical chirurgical en raison d'un état fonctionnel respiratoire plus mauvais du fait de la fibrose et en raison des localisations plus souvent multiples des aspergillomes.

- **L'aspergillose augmente la mortalité de la sarcoïdose.**
- **La principale cause d'hémoptysie au cours de la sarcoïdose est l'aspergillose.**
- **En cas d'aspergillome, la survie à court terme est meilleure en cas de colonisation de séquelles tuberculeuses qu'en cas de sarcoïdose.**

Traitement

Quelle que soit sa forme, l'aspergillose développée sur poumon sarcoïdosi-que apparaît comme une complication grave en particulier en raison des difficultés thérapeutiques. Le traitement nécessite de prendre en compte non seulement les risques évolutifs de l'aspergillose elle-même, mais aussi l'évolution de la sarcoïdose et ses séquelles respiratoires. Les diverses stratégies médicales et chirurgicales, faute d'études contrôlées, reposent sur des expériences limitées. La décision est particulièrement difficile lorsqu'il s'agit d'une pathologie aspergillaire associée à une sarcoïdose évolutive ou en cas d'hémoptysies abondantes ou répétées survenant sur des lésions pulmonaires étendues.

Dans nos trois observations, il est probable que les conditions anatomiques préexistantes aient été un élément essentiel de greffe aspergillaire. On peut imaginer qu'une surveillance étroite et un traitement précoce de la sarcoïdose auraient pu éviter l'aspergillisation des lésions. Il semble également approprié de mettre en garde les patients vis-à-vis des situations à risque d'inhalation de spores aspergillaires (comme la profession d'ébéniste chez notre premier patient). Enfin, il apparaît sans doute nécessaire de s'assurer de l'absence de colonisation aspergillaire par un examen tomographique et des analyses sérologiques. Ainsi, dans le cas n° 2, l'existence de cavités dès le bilan initial aurait dû inciter à vérifier l'absence de contamination aspergillaire et l'indication à un traitement par corticoïdes aurait pu être discutée d'emblée en cas de sérologie négative pour éviter l'extension des lésions et leur colonisation ultérieure par *aspergillus*. Une fois l'aspergillisation de ces lésions, le maintien d'une corticothérapie ou d'un traitement plus immunosuppresseur peut poser problème, eu égard au risque évoqué par certains auteurs du passage d'une forme chronique vers une forme invasive [19, 20]. Ce risque paraissant lié au degré de l'immunosuppression induite, on peut s'interroger sur les modalités de traitement de ces formes à l'heure où certaines orientations thérapeutiques de la sarcoïdose se font vers des molécules comme les anti-TNF, le méthotrexate [11].

La possibilité d'une transplantation pulmonaire proposée devant une atteinte respiratoire terminale de la sarcoïdose a été discutée en cas de « greffe » aspergillaire [22]. Or, pour certaines équipes, la greffe aspergillaire constitue une contre-indication formelle à la transplantation [23] parce qu'elle augmente les difficultés opératoires du fait des adhérences pleurales et de l'hypervascularisation et qu'elle expose à un risque postopératoire d'aspergillose invasive sous traitement immunosuppresseur antirejet. Dans le cas du patient n° 3, l'importance des remaniements bronchopulmonaires a conduit à discuter une transplantation cardiopulmonaire. Dans les équipes qui retiennent cette indication, elle est de type bipulmonaire car la greffe monopulmonaire majorerait le risque d'infection aspergillaire à partir du poumon « natif » restant [24]. Une étude rétrospective [25] menée de 1992 à 2000 sur 300 transplantations pulmonaires a recensé 9 cas d'aspergillome chez les receveurs dont 6 étaient porteurs de sarcoï-

dose. La médiane de survie du groupe aspergillome était de 16 mois contre 56,7 dans le groupe sans aspergillome. Dans le groupe aspergillome, la survie à 1 an et à 2 ans était estimée respectivement à 55,5 % et 14,3 % contre 77 et 68 % dans le groupe sans aspergillome. Par contre, dans un sous-groupe de sarcoïdose sans aspergillome de 7 patients, la survie à 1 an et à 2 ans était de 71,4 % et 42,9 %. Ces résultats conduisent les auteurs à recommander l'instauration d'un traitement antifongique pré- et postopératoire afin de diminuer le portage d'*aspergillus* dans les voies aériennes et de limiter ainsi le risque de développement d'aspergillose invasive sous traitement immunosuppresseur.

Les autres modes de la prise charge de l'aspergillome ne sont pas consensuels. Selon l'IDSA (*Infectious Diseases Society of America*), le traitement de référence reste la chirurgie mais les risques inhérents à la chirurgie, notamment en raison du terrain respiratoire, doivent faire préférer l'abstention en cas de formes asymptomatiques [1, 3]. En effet, la chirurgie de l'aspergillome est d'autant plus difficile qu'il y a des adhérences pleurales et des lésions péricavitaires qui accroissent l'hypervascularisation bronchique [26]. C'est dans une perspective de traitement chirurgical que la distinction radioclinique faite par Belcher et Plummer entre aspergillomes simples et complexes trouve sa justification [4]. Dans les séries chirurgicales récentes, les patients atteints d'un aspergillome simple ont une mortalité opératoire nulle et de rares complications postopératoires alors que dans les aspergillomes complexes, la mortalité chirurgicale varie entre 6,2 et 18 % et la morbidité est évaluée à 25 % [26, 27]. Cependant, dans une étude récente [28] portant sur 87 patients, sur une durée de 18 ans, il a été montré que la survie à 10 ans était la même pour les aspergillomes complexes et les aspergillomes simples, une fois la période chirurgicale passée. En définitive, on peut retenir qu'à l'heure actuelle, l'indication chirurgicale devant un aspergillome complexe est très restreinte. La chirurgie paraît à réserver à des situations de nécessité, en présence d'un saignement menaçant le pronostic vital.

Le traitement chirurgical « idéal » consisterait en une résection anatomique emportant l'aspergillome et sa cavité avec un risque de persistance d'une cavité parenchymateuse appelant à la récurrence de l'aspergillome [26]. C'est pourquoi le geste préconisé consiste en une lobectomie. Dans les cas où la lobectomie ne peut être réalisée (insuffisant respiratoire, topographie de l'aspergillome à cheval sur la scissure), une alternative possible est la cavernostomie, consistant à ouvrir directement la caverne à la peau pour permettre un traitement local par amphotéricine B. Dans l'étude de Regnard et coll. [27], 17 patients, insuffisants respiratoires sévères dont 1 cas de sarcoïdose, ont été traités de cette façon sans décès ni complication postopératoire.

Rares sont les articles dans la littérature qui étudient spécifiquement la place de la chirurgie de l'aspergillome au cours de la sarcoïdose. En 1982, Israel [17] rapporte 38 cas de patients atteints de la sarcoïdose stade IV compliquée d'aspergillome. 10 de ces patients avaient une insuffisance respiratoire modé-

rée (VEMS et/ou capacité vitale > 50 %, PaO₂ > 80 mmHg). Parmi ceux-ci, 7 ont été opérés du fait de la répétition d'hémoptysies avec 1 décès et 6 résultats satisfaisants (disparition des hémoptysies et diminution du taux de précipitines aspergillaires dans le sérum). Dans le groupe des 28 patients ayant une insuffisance respiratoire sévère (VEMS et/ou capacité vitale < 50 % avec PaO₂ < 80 mmHg), l'indication chirurgicale a été retenue chez 7 patients en raison d'hémoptysies importantes. Trois sont décédés et 3 ont survécu sans récurrence de l'hémoptysie. Sur les 21 patients non opérés, 15 sont décédés d'insuffisance respiratoire aiguë ou d'hémoptysie majeure. Les auteurs concluent que la chirurgie de l'aspergillome au cours de la sarcoïdose doit être évitée chez les patients ayant une atteinte respiratoire sévère ou un aspergillome bilatéral sauf en cas d'hémoptysie sévère.

Dans cette dernière situation, la décision chirurgicale reste difficile à prendre et laisse une place privilégiée à l'embolisation artérielle. Dans nos observations, les deux patients ayant présenté une hémoptysie abondante ont été traités d'emblée par méthode radiologique d'embolisation. Cependant la vaso-occlusion artérielle n'apparaît ici que purement symptomatique avec un résultat très transitoire. Le saignement s'est reproduit dans les heures qui ont suivi malgré un résultat immédiat satisfaisant. On peut penser que l'occlusion d'un réseau artériel a conduit à une revascularisation par le biais d'une autre circulation collatérale. Nos résultats défavorables rejoignent ceux rapportés par Tomlinson [2] dont les deux patients traités par embolisation sont décédés dans les 6 semaines suivantes par une récurrence du saignement. Pour Johns [29], l'embolisation est un moyen satisfaisant puisque, chez 3 malades atteints de sarcoïdose avec aspergillome, il n'a pas été constaté de récurrence. Cependant le suivi de ces 3 cas est inférieur à 2 ans. On peut suggérer ainsi, en accord avec l'IDSA [3], que l'embolisation artérielle est plutôt une mesure de « sauvetage » devant être complétée dans l'idéal par un traitement chirurgical.

La question reste posée de l'intérêt du traitement médical par les antifongiques au cours des aspergilloses sur sarcoïdose. Jusqu'à un passé récent, l'amphotéricine B par voie systémique était la molécule de référence. Mais cet antifongique n'avait pas montré d'intérêt dans le traitement de l'aspergillome, au moins en partie en raison d'une pénétration médiocre au sein de la cavité [30]. Pour cette raison, mais aussi pour éviter les effets indésirables de l'amphotéricine par voie veineuse, un traitement local de l'aspergillome par cette molécule a été tenté. Shapiro [31], en 1988, a ainsi traité quatre malades dont trois atteints de sarcoïdose pour 6 aspergillomes par instillations répétées. Chez tous les malades, les saignements ont cédé en 2 à 8 jours. Sur les six aspergillomes, trois ont diminué de taille et trois ont disparu. Plus récemment, Giron [32] a rapporté 40 cas dont 4 sur sarcoïdose avec insuffisance respiratoire sévère. Cet auteur utilisait l'injection dans la cavité sous contrôle scannographique d'une pâte contenant un mélange d'amphotéricine B et d'éthiodol. Chez tous les patients, l'hémoptysie a disparu. Dans trois cas, il a

été constaté la disparition de l'aspergillome et de la cavité. Pour 26 patients, il est rapporté une disparition de la truffe aspergillaire et une négativation de la sérologie. Enfin, il y a eu seulement une diminution de la taille de la truffe et du taux de précipitines dans 6 cas. Giron conclut que cette méthode est un traitement palliatif utile lorsque le traitement chirurgical ne peut pas être réalisé.

L'intérêt d'un traitement par voie générale a été relancé ces dernières années par la mise à disposition de nouvelles molécules à activité anti-aspergillaire. L'itraconazole a été utilisé dans des cas d'aspergillome avec des améliorations voire des guérisons après plusieurs mois de traitement. Cependant, la plupart des études sont rétrospectives, sans groupe contrôle, et dans notre expérience l'itraconazole n'a empêché ni l'extension des lésions aspergillaires ni une issue fatale [3]. D'autres azolés (voriconazole, posaconazole) sont désormais disponibles. Leur efficacité dans ces formes particulières d'aspergillose pulmonaire est pour l'instant difficile à évaluer. Récemment, il a été rapporté deux cas d'utilisation du voriconazole en présence d'un aspergillome compliquant une mucoviscidose avec insuffisance respiratoire sévère [33, 34]. Après un traitement de 1 mois par voriconazole, une détersion de l'aspergillome, une négativation des prélèvements endobronchiques et une diminution du titre des anticorps sériques ont été constatées. Dans les cas que nous rapportons, sur les deux patients traités par voriconazole, un seul est évaluable. Dans ce cas, le traitement a permis d'obtenir une disparition des signes cliniques et une amélioration des signes radiologiques.

La faible efficacité de ces traitements médicaux repose sans doute sur la faible pénétration au sein de la cavité pulmonaire lors de véritables aspergillomes. Ainsi, les difficultés de classification diagnostique de l'aspergillose et les possibles passages d'une forme à l'autre pourraient expliquer en partie l'efficacité de l'itraconazole et du voriconazole dans certains cas d'aspergillose chronique nécrosante à forme cavitaire et séquestre diagnostiquée à tort comme un aspergillome.

Il est donc prématuré de juger de la place de ces nouvelles molécules dans la stratégie de prise en charge de ces aspergilloses cavitaires et il faut souhaiter que des études multicentriques soient mises en place pour évaluer leur intérêt. Néanmoins on peut espérer de ces antifongiques qu'ils limitent l'extension des lésions, qu'ils facilitent la chirurgie ou retardent les complications dans les formes inopérables.

- **Le traitement doit tenir compte des risques évolutifs de l'aspergillose, de l'évolution de la sarcoïdose et de ses séquelles respiratoires.**
- **La transplantation pulmonaire proposée devant une atteinte respiratoire terminale de la sarcoïdose est considérée par certains comme formellement contre-indiquée, du fait des difficultés opératoires et du traitement immunosuppresseur (risque d'aspergillose invasive).**
- **On recommande l'instauration d'un traitement antifongique pré- et postopératoire.**

- **La chirurgie semble devoir être réservée à des formes graves, avec saignement à risque vital.**
- **L'embolisation artérielle est une mesure de « sauvetage » devant être complétée dans l'idéal par un traitement chirurgical radical.**
- **Les antifongiques systémiques restent à évaluer.**

Conclusion

Ces trois observations ainsi que les données de la littérature illustrent la gravité de l'atteinte aspergillaire lors d'une sarcoïdose. Elle apparaît comme un tournant évolutif susceptible d'aggraver le pronostic et de compliquer la prise en charge thérapeutique. Lors de ces formes complexes d'aspergillose se greffant au niveau d'un parenchyme pulmonaire déjà altéré, les options thérapeutiques actuelles semblent limitées et nécessitent des études évaluant leur efficacité.

À RETENIR

- La sarcoïdose pulmonaire favorise l'infection aspergillaire.
- L'aspergillose, complication infectieuse la plus fréquente de la sarcoïdose, survient dans les formes pulmonaires fibrosantes de sarcoïdose.
- La sarcoïdose doit être surveillée étroitement pour détecter une greffe aspergillaire.
- Le diagnostic doit être précoce, pour améliorer le pronostic.
- Les maladies susceptibles de se compliquer d'aspergillose sont surtout les séquelles tuberculeuses, et plus rarement la sarcoïdose, les dilatations des bronches, la fibrose pulmonaire, l'emphysème, le cancer bronchopulmonaire ou l'infarctus pulmonaire.
- Le tableau est longtemps asymptomatique et le diagnostic est évoqué à la radiologie.
- La principale complication est l'hémoptysie.
- L'aspergillose majore la mortalité de la sarcoïdose.
- Le traitement est actuellement essentiellement chirurgical, mais de nouveaux antifongiques sont en cours d'évaluation.

Références

- 1 Soubani AO, Chandrasekar PH : The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis. *Chest* 2002 ; 121 : 1988-99.
- 2 Tomlinson JR, Sahn SA : Aspergilloma in sarcoid and tuberculosis. *Chest* 1987 ; 92 : 505-8.
- 3 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.
- 4 Belcher JR, Plummer NS : Surgery in bronchopulmonary aspergillosis. *Br J Dis Chest* 1960 ; 54 : 335-41.
- 5 Nunes H, Maurer C, Naccache JM, Girard F, Brauner M, Valeyre D : Severe pulmonary sarcoidosis. *Ann Med Interne* 2001 ; 152 : 96-102.
- 6 Valeyre D, Nunes H, Duperron F, Soler P, Kambouchner M, Brauner M : Sarcoïdose. *EMC Pneumologie* 2005 ; 2 : 147-64.
- 7 Freundlich IM, Libshitz HI, Glassman LM, Israel HL : Sarcoidosis. Typical and atypical thoracic manifestations and complications. *Clin Radiol* 1970 ; 21 : 376-83.
- 8 Kaplan J, Johns CJ : Mycetomas in pulmonary sarcoidosis: non-surgical management. *Johns Hopkins Med J* 1979 ; 145 : 157-61.
- 9 Wollschlager C, Khan F : Aspergillomas complicating sarcoidosis. A prospective study in 100 patients. *Chest* 1984 ; 86 : 585-8.
- 10 Rubinstein I, Baum GL, Rosenthal T : Fungal infections complicating pulmonary sarcoidosis. *J Infect Dis* 1985 ; 152 : 1360.
- 11 Baughman RP, Lower EE, du Bois RM : Sarcoidosis. *Lancet* 2003 ; 361 : 1111-8.
- 12 Fajraoui N, Bouhaouala MH, Charfi MR, Zidi A, Annabi H : An unusual manifestation of thoracic sarcoidosis: primary lung cavity complicated by aspergilloma. *Rev Med Interne* 2005 ; 26 : 73-6.
- 13 Fajac A, Valeyre D, Sadoun D, Tandjaoui A, Battesti JP : Predominantly bullous pulmonary sarcoidosis complicated by aspergillosis. *Rev Pneumol Clin* 1989 ; 45 : 261-3.
- 14 Rockoff SD, Rohatgi PK : Unusual manifestations of thoracic sarcoidosis. *AJR Am J Roentgenol* 1985 ; 144 : 513-28.
- 15 Colchen A, Personne C, Uzzan, D, Cheba J, Toty L, Herzog P : Aspergillosis and sarcoidosis. *Rev Fr Mal Respir* 1976 ; 4 : 987-8.
- 16 Lemay V, Carette MF, Parrot A, Bazelly B, Grivaux M, Milleron B : Hemoptysis in sarcoidosis. A propos of 6 cases including 4 with fatal outcome. *Rev Pneumol Clin* 1995 ; 51 : 61-70.
- 17 Israel HL, Lenchner GS, Atkinson GW : Sarcoidosis and aspergilloma. The role of surgery. *Chest* 1982 ; 82 : 430-2.
- 18 Girard N, Cottin V, Hot A, Etienne-Mastroianni B, Chidiac C, Cordier JF : Infections opportunistes et sarcoïdose. *Rev Mal Respir* 2004 ; 21 : 1083-90.
- 19 Marcq M, Germaud P, Cellier L, Sagan C, Chailleux E : Aspergilloses respiratoires complexes : difficultés diagnostiques et thérapeutiques. *Rev Mal Respir* 2004 ; 21 : 1162-6.
- 20 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 : 265-80.
- 21 Cabrol S, Morel H, Qanadli S, Delaisement-Pol C, Labrune S, Bisson A, Huchon G, Chinet T : Hémoptysies graves au cours de la sarcoïdose. *Rev Mal Respir* 2000 ; 17 : 1111-3.
- 22 Nathan SD : Lung transplantation: disease-specific considerations for referral. *Chest* 2005 ; 127 : 1006-16.
- 23 Judson MA : Lung transplantation for pulmonary sarcoidosis. *Eur Respir J* 1998 ; 11 : 738-44.
- 24 Patterson GA : Clinical-pathologic conference in general thoracic surgery: bilateral lung transplantation for sarcoidosis with aspergilloma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002 ; 124 : 171-5.
- 25 Hadjiliadis D, Sporn TA, Perfect JR, Tapson VF, Davis RD, Palmer SM : Outcome of lung transplantation in patients with mycetomas. *Chest* 2002 ; 121 : 128-34.
- 26 Massard G : Place de la chirurgie dans le traitement des aspergilloses thoraciques. *Rev Mal Respir* 2005 ; 22 : 466-72.
- 27 Regnard JF, Icard P, Nicolosi M, Spaggiari L, Magdeleinat P, Jauffret B, Levasseur P : Aspergilloma: a series of 89 surgical cases. *Ann Thorac Surg* 2000 ; 69 : 898-903.
- 28 Kim YT, Kang MC, Sung SW, Kim JH : Good long-term outcomes after surgical treatment of simple and complex pulmonary aspergilloma. *Ann Thorac Surg* 2005 ; 79 : 294-8.
- 29 Johns CJ : Management of Hemoptysis with pulmonary fungus balls in sarcoidosis. *Chest* 1982 ; 4 : 400-1.
- 30 Hammerman KJ, Sarosi GA, Tosh FE : Amphotericin B in the treatment of saprophytic forms of pulmonary aspergillosis. *Am Rev Respir Dis* 1974 ; 109 : 57-62.
- 31 Shapiro MJ, Albelda SM, Mayock RL, McLean GK : Severe hemoptysis associated with pulmonary aspergilloma. Percutaneous intracavitary treatment. *Chest* 1988 ; 94 : 1225-31.
- 32 Giron J, Poey C, Fajadet P, Sans N, Fourcade D, Senac JP, Railhac JJ : CT-guided percutaneous treatment of inoperable pulmonary aspergillomas: a study of 40 cases. *Eur J Radiol* 1998 ; 28 : 235-42.
- 33 Chow L, Brown NE, Kunimoto D : An unusual case of pulmonary invasive aspergillosis and aspergilloma cured with voriconazole in a patient with cystic fibrosis. *Clin Infect Dis* 2002 ; 35 : 106-10.
- 34 Freymond N, Le Loch JB, Devouassoux G, Harf R, Rakotomalala A, Pacheco Y : Un cas d'aspergillome associé à une bronchite aspergillaire traités par Voriconazole. *Rev Mal Respir* 2005 ; 22 : 811-4.