

Épidémiologie et facteurs de risque de l'aspergillose invasive du sujet non neutropénique

J.-P. Gangneux¹, C. Camus², B. Philippe³

Résumé

Introduction L'aspergillose invasive est une cause majeure de mortalité chez les patients ayant reçu une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques ou traités pour leucémies. Les outils diagnostiques ainsi que les stratégies thérapeutiques et préventives de l'aspergillose invasive essentiellement développés pour les neutropéniques ne sont pas évalués dans les populations présentant une immunosuppression peu profonde.

État des connaissances Parallèlement aux tableaux classiques d'infection aspergillaire chronique, l'incidence de l'aspergillose invasive est croissante chez les patients non neutropéniques tels que les patients atteints de maladies pulmonaires chroniques ou de maladies systémiques sous immunosuppresseurs au long cours, et les greffés d'organes solides. Cette synthèse fait la revue des particularités de l'aspergillose invasive des sujets non neutropéniques et discute de la valeur des outils diagnostiques et thérapeutiques propres à cette population.

Perspectives Une meilleure connaissance de la physiopathologie et des caractéristiques épidémiologiques de l'aspergillose invasive permettra d'adapter la classification de la maladie en stades possible, probable ou prouvé, aux sujets non neutropéniques.

Conclusions L'aspergillose invasive est évoquée plus rarement chez les patients non neutropéniques comparativement aux patients neutropéniques, mais présente pourtant, du fait de la conjonction fréquente de l'immunodépression et de la colonisation, un pronostic très défavorable chez des patients considérés comme à risque limité.

Mots-clés : Aspergillose invasive • *Aspergillus fumigatus* • Non neutropénique • Transplantation d'organe solide • Traitements immunosuppresseurs.

Rev Mal Respir 2008 ; 25 : 139-53

¹ Laboratoire de Parasitologie-Mycologie, Centre Hospitalier Universitaire/Faculté de Médecine de Rennes, France.

² Service de Maladies infectieuses et réanimation médicale, CHU de Rennes, France.

³ Service de Pneumologie, Hôpital Foch, Suresnes, France.

Correspondance : J.-P. Gangneux
Laboratoire de Parasitologie-Mycologie, CHU de Rennes,
1 rue Henri le Guilloux, 35000 Rennes.

jean-pierre.gangneux@univ-rennes1.fr

Réception version princeps à la Revue : 23.02.2007.
1^{er} demande de réponse aux auteurs : 31.07.2007.
Réception de la réponse des auteurs : 29.09.2007.
Acceptation définitive : 18.12.2007.

Epidemiology of and risk factors for invasive aspergillosis in nonneutropenic patients

J.-P. Gangneux, C. Camus, B. Philippe

Summary

Introduction Invasive aspergillosis is a major cause of mortality among patients with hematological malignancies and undergoing bone marrow transplantation. Whereas diagnosis and therapeutic strategies are evaluated for neutropenic patients, only limited data among nonneutropenic patients are available.

State of the art Beside classical chronic pulmonary aspergillosis, an increased incidence of acute invasive aspergillosis is reported for nonneutropenic patients, such as patients suffering from chronic respiratory diseases or systemic diseases treated with corticosteroid therapy, and solid organ transplant recipients.

Perspectives A better knowledge of pathophysiology and epidemiology of invasive aspergillosis is needed to adapt the disease classification for nonneutropenic patients. Beside, the performance of diagnostic tools must be evaluated specifically in this population.

Conclusions Invasive aspergillosis is underdiagnosed in nonneutropenic patients which may simultaneously be colonized by *Aspergillus* and receive immunosuppressive therapy. It remains a lifethreatening disease as severe as in neutropenic patients, at least partially related to a delayed diagnostic.

Key-words: Invasive aspergillosis • *Aspergillus fumigatus* • Nonneutropenic patients • Solid organ transplantation • Immunosuppressive therapy.

Rev Mal Respir 2008 ; 25 : 139-53

jean-pierre.gangneux@univ-rennes1.fr

Introduction

Le spectre clinique des infections aspergillaires est particulièrement étendu. Il comprend des tableaux de colonisation (aux niveaux des sinus, bronches, poumons et conduits auditifs externes), des manifestations immuno-allergiques, des mycotoxicoses ou encore des infections invasives parfois multiviscérales et de pronostic péjoratif [1].

Le déterminisme de la présentation clinique des aspergilloses invasives qui nous intéressent ici, est classiquement rapporté au terrain sous-jacent et aux facteurs de risque prédisposants. Deux entités sont distinguées :

1) Les aspergilloses pulmonaires du sujet présentant une neutropénie profonde et prolongée, rapidement invasives et disséminées. Ces infections ont été décrites avec l'apparition des traitements cytolytiques principalement utilisés en hématologie. Les malades neutropéniques représentent le groupe le plus exposé à l'aspergillose pulmonaire invasive [2, 3].

2) Les aspergilloses pulmonaires du sujet non neutropénique. Le facteur de risque principal d'immunosuppression est ici la corticothérapie et touche deux populations principales :

- Les transplantés d'organes solides chez lesquels une corticothérapie prolongée représente l'axe principal de l'immunosuppression pour la tolérance du greffon. Cette population de malades représente la deuxième population la plus à risque d'aspergillose pulmonaire invasive [4, 5].

- Les sujets dont les défenses pulmonaires locales ne sont pas altérées par un traitement médicamenteux, mais par une pathologie chronique pulmonaire sous-jacente [6, 7]. Ces malades, le plus souvent insuffisants respiratoires chroniques souffrent d'emphysème, de fibrose ou de dilatations des bronches. Leur espérance de vie s'allonge grâce à une prise en charge plus adaptée : dépistage précoce, réhabilitation, mais aussi introduction des corticostéroïdes par voie générale ou le plus souvent inhalés dans le traitement de fond. Cet allongement de la survie, augmente automatiquement l'exposition aux champignons, contaminants de tous les environnements aériens.

L'analyse de la littérature à propos de l'aspergillose invasive (AI) s'est beaucoup focalisée sur l'épidémiologie, les modalités diagnostiques et la prise en charge thérapeutique de l'AI chez le patient neutropénique. Plus récemment, plusieurs équipes françaises et étrangères ont montré que 30 à 50 % des AI sont maintenant diagnostiquées chez des sujets non neutropéniques, et que la mortalité est au moins aussi élevée que pour les patients d'hématologie [8-11]. Le diagnostic d'AI semble être un diagnostic évoqué trop tardivement chez ces patients considérés comme à risque limité, avec pour conséquence un retard thérapeutique souvent fatal. C'est dans ce cadre-là qu'il nous paraît pertinent d'aborder les particularités épidémiologiques et cliniques des aspergilloses invasives du sujet non neutropénique, pas obligatoi-

rement superposables à celles observées chez les patients neutropéniques.

- **Les malades neutropéniques représentent le groupe le plus exposé à l'aspergillose pulmonaire invasive.**
- **Le facteur de risque principal d'immunosuppression chez les sujets non neutropéniques est la corticothérapie.**
- **30 à 50 % des aspergilloses invasives (AI) sont maintenant diagnostiquées chez des sujets non neutropéniques, avec une mortalité au moins aussi élevée que pour les patients d'hématologie.**
- **Chez ces sujets non considérés comme à risque élevé, le diagnostic est souvent tardif.**

Épidémiologie et physiopathologie

L'aspergillose invasive chez les patients présentant des pathologies respiratoires chroniques :

Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), emphysème et dilatation des bronches (DDB)

A. fumigatus a la particularité d'être responsable de plusieurs atteintes cliniques, parfois complexes, chez le malade atteint de BPCO, d'emphysème, d'asthme chronique ou de DDB [12]. Leur classification intègre la notion de rapidité d'évolution et la nature de lésions pulmonaires sous-jacentes et distingue :

La pneumonie chronique nécrosante

Elle est en général d'évolution inférieure à 3 mois et entraîne des lésions excavées à parois épaisses qui n'existaient pas préalablement, sur un poumon emphysémateux le plus souvent, mais également fibrotique ou avec des DDB.

La pneumonie chronique cavitair

Elle survient sur un poumon pathologique siège déjà d'une lésion excavée au sein de laquelle le champignon va se développer lentement et finir par déborder les parois cavitaires. Ces lésions excavées sont classiquement des séquelles de tuberculose, des dystrophies bronchiques au sein d'une pneumopathie fibrosante, de cavité de lobectomie ou de pleurectomie. Son évolution est en générale plus lente que la forme chronique nécrosante.

L'aspergillome

Cette forme classique correspondant au confinement du champignon dans une cavité préexistante sous la forme le

plus souvent d'un grelot, peut également évoluer vers la forme chronique cavitair.

La bronchite aspergillaire

Cette forme d'aspergillose plus rare peut survenir y compris chez des malades sans aucun antécédent respiratoire.

Ces différentes formes cliniques peuvent toutes évoluer vers l'AI et sont l'expression d'un *continuum* physiopathologique qui comprend 1) la colonisation des voies aériennes, puis 2) l'effraction de la barrière épithéliale par le filament mycélien aspergillaire, *primum movens* de l'invasion tissulaire qui sera responsable de l'AI pulmonaire avec le risque de 3) la dissémination à tout l'organisme. La première ligne de défense cellulaire altérée est le macrophage alvéolaire dont le rôle est de phagocyter et d'éliminer les spores aspergillaires [13]. L'indication plus large des corticostéroïdes, particulièrement par voie inhalée, associée aux altérations épithéliales liées à la pathologie emphysémateuse, participe certainement à l'incidence croissante de l'AI dans une population de malades considérés comme « non immunodéprimés ». Cet aspect a été développé récemment plus largement par Ader et coll. [7]. En parallèle, des investigations immunologiques récentes ont également montré l'implication des cellules dendritiques et de la balance TH1/TH2, mais les phénomènes d'immunotolérance notamment médiés par les lymphocytes T régulateurs sont maintenant considérés comme centraux dans la susceptibilité ou la résistance à l'infection [14].

Mucoviscidose

Au cours de la mucoviscidose, près de la moitié des malades sera confrontée à une colonisation ou une pathologie respiratoire liée *A. fumigatus* [15]. La forme clinique la plus fréquente est la colonisation bronchique simple, conséquence des altérations de l'épithélium bronchique et de son liquide de revêtement. La colonisation des voies aériennes par *A. fumigatus* de ces malades participe à la détérioration des fonctions respiratoires au cours de l'histoire de leur maladie [16]. Par ailleurs, *A. fumigatus* est responsable dans cette population d'une forme d'aspergillose anormalement fréquente : l'ABPA. Elle survient dans 5 à 15 % cas selon les études, ce qui représente une prévalence plus élevée que dans la population générale [17-19]. Les critères diagnostiques de l'ABPA au cours de la mucoviscidose restent difficiles à appliquer compte tenu des anomalies bronchiques préexistantes chez ces malades. Ils ont fait l'objet d'une revue récente [17]. De rares cas d'AI rapportés dans la littérature font mention de la prise de corticostéroïdes [20]. Il reste néanmoins étonnant que ce pathogène rencontré aussi fréquemment au cours de cette pathologie ne fasse l'objet à ce jour que de 300 publications référencées. L'évaluation de méthodes diagnostiques et l'utilité des traitements antifongiques à

éradiquer *A. fumigatus* des voies aériennes de ces malades n'ont jamais été étudiées.

- **Dans les affections pulmonaires chroniques, on distingue plusieurs tableaux cliniques secondaires à l'infection par *A. fumigatus* : l'aspergillome, la pneumonie chronique nécrosante, la pneumonie chronique cavitaire, la bronchite aspergillaire.**
- **Au cours de la mucoviscidose, le spectre des présentations cliniques évolue entre la colonisation simple et l'aspergillose bronchopulmonaire allergique (ABPA), avec comme stades intermédiaires la bronchite et l'asthme aspergillaires.**
- **Toutes ces affections peuvent évoluer vers une forme invasive en cas de facteur de risque majeur.**
- **Des phénomènes d'immunotolérance médiés par les lymphocytes T régulateurs sont maintenant considérés comme centraux dans la susceptibilité ou la résistance à l'infection.**

L'aspergillose invasive chez les patients bénéficiant d'une transplantation d'organe solide

La transplantation pulmonaire

Incidence et importance du phénomène de colonisation

Le poumon est l'organe qui expose la plus grande surface de contact aux aérocontaminants. La colonisation des voies aériennes par les spores aspergillaires survient chez 22 à 85 % des receveurs à un moment donné de leur transplantation [21-27]. Le taux de colonisation en post-transplantation n'est pas différent chez des patients colonisés avant la greffe comparée à celle de malades non colonisés, y compris au cours de la mucoviscidose [23, 24, 28]. L'incidence de l'AI chez les transplantés pulmonaires est estimée entre 3 et 14 %, mais des valeurs jusque 26 % ont également été publiées (*tableau I*) [4, 24, 26]. Leur pronostic est meilleur comparé aux infections aspergillaires diagnostiquées au cours d'autres transplantations d'organes solides [4]. La colonisation après la transplantation est un facteur de risque de développer une AI, mais des patients peuvent développer une AI sans avoir été colonisés auparavant [26]. Le risque d'AI est maximal dans les 6 premiers mois suivant la transplantation mais, près d'un tiers survient plus tard [26, 29].

Les différentes formes cliniques de la maladie aspergillaire chez le transplanté pulmonaire

Elles comportent 1) la simple colonisation bronchique ; 2) la trachéobronchite aspergillaire nécrosante pseudo-membraneuse avec la forme particulière atteignant les anastomoses bronchiques ; 3) l'aspergillose invasive, forme clinique la plus sévère ; et enfin 4) l'ABPA qui survient essentiellement

sous forme de récurrence après la transplantation de malades atteints de mucoviscidose.

Selon une revue de la littérature récente, la fréquence relative des trois principales formes d'aspergilloses chez le transplanté pulmonaire est de 26 % pour la colonisation bronchique, 4 % pour la trachéobronchite aspergillaire nécrosante pseudo-membraneuse et de 5 % pour l'aspergillose invasive avec une mortalité supérieure à 50 % [29]. Des formes invasives disséminées peuvent également survenir comme des endocardites aspergillaires et sont alors de très mauvais pronostic [30, 31]. L'aspergillose pulmonaire invasive au cours de la transplantation pulmonaire présente deux pics de fréquence. La phase précoce après la transplantation est celle où l'immunosuppression est la plus forte et où les zones anastomotiques, par leur localisation proximale dans l'arbre respiratoire et par le risque de lésions épithéliales ischémiques, représentent une porte d'entrée idéale à l'infection aspergillaire. La deuxième phase correspond au syndrome de bronchiolite oblitérante, plus tardif. Les altérations épithéliales bronchiques entraînées par le rejet chronique font alors le lit de l'infection aspergillaire, ainsi que l'intensification des traitements immunosuppresseurs [32].

Dans le cadre des transplantations unilatérales, le poumon natif a été incriminé dans la survenue plus fréquente d'aspergillose invasive [24, 33-37]. La survenue d'infections à *Cytomegalovirus* (CMV) prédispose également à l'AI [26, 27]. Ce facteur a peut-être un rôle direct sur l'infection pulmonaire par *A. fumigatus* comme semblent le montrer des expériences *in vitro* de co-infections, mais peut être également le reflet indirect d'une immunodépression plus importante. [22, 23, 28, 33]. Le rôle des traitements immunosuppresseurs n'a pas été réellement étudié comme facteur de risque de développement de l'AI au cours de la transplantation pulmonaire. La dose de corticostéroïdes prise par le malade ne semble pas à elle seule, être un facteur de risque indépendant de développement d'AI.

Les transplantations d'organe solide autres que pulmonaires

Incidence

Elle peut être estimée entre 0 et 15 % dans les autres transplantations d'organe solide (*tableau I*). Cependant, elle varie selon le centre et surtout selon l'organe. En excluant la transplantation pulmonaire, on retrouve par ordre d'incidence décroissante la transplantation de cœur, d'intestin grêle, de foie, de pancréas et de rein [5]. Dans une enquête prospective sur 18 hôpitaux de Paris et la région parisienne entre 1994 et 1999, l'incidence de l'AI était de 10,7 % en transplantation intestinale, 1,9 % en transplantation hépatique, 1,3 % en transplantation cardiaque, 0,4 % en transplantation rénale et 0 % (0 sur 86) en transplantation rein-pancréas [38]. Dans cette même étude,

Tableau I.

Caractéristiques épidémiologiques de l'aspergillose invasive chez les patients transplantés. D'après Singh et Paterson, 2005 [5].

Type de transplantation	Incidence moyenne (% et intervalle)	Délai moyen d'apparition (en jours et intervalle)	% d'aspergillose disséminée	Mortalité (%)
Hépatique	2 (1-8)	17 (6-1.107)	50-60	87
Pulmonaire	6 (3-14)	120 (4-1.410)	15-20	68
Cardiaque	5,2 (1-15)	45 (12-365)	20-35	78
Rénale	0,7 (0-4)	82 (20-801)	9-36	77
Pancréatique	1,1-2,9	nd	nd	100
Intestin grêle	2,2 (0-10)	289 (10-956)	66	66
Greffe de moelle allogénique	10 (5-26)	78 (46-120)	27-30	78-92
Greffe de moelle autologue	4,8 (2-6)	20 (7-456)	10-20	78-92
Greffe de moelle non myélosuppressive	11 (8-23)	107 (4-282)	34	63-67

nd : non disponible

l'incidence de l'AI observée après greffe de moelle allogénique était de 12,8 %. Au centre de Stanford, 56 des 844 patients (6,6 %) greffés du cœur entre 1980 et 1998 ont présenté une AI pulmonaire ou extrapulmonaire [39]. Après transplantation rénale, l'aspergillose est rare, mais une incidence accrue a pu être observée à l'occasion d'épidémies hospitalières [40].

Délai de survenue

Comme dans la transplantation pulmonaire, l'AI survient principalement dans les trois premiers mois après la transplantation, lorsque l'immunosuppression est la plus importante (tableau I). Le délai moyen de survenue est habituellement de 17 jours (6-1107) en transplantation hépatique, 45 jours (12-365) en transplantation cardiaque et 82 jours (20-801) en transplantation rénale [5, 41]. En transplantation hépatique, il a été observé récemment un allongement du délai de survenue, 50 % des AI survenant maintenant après 90 jours [42].

Facteurs favorisants

- Rôle des traitements immunosuppresseurs : parmi les différents immunosuppresseurs utilisés en association au cours des transplantations d'organes solides, les corticostéroïdes jouent un rôle primordial [43]. Le risque est lié à la dose et à la durée du traitement. Globalement, le risque relatif de complications infectieuses sous corticostéroïdes est de 1,6 [44] mais pas si la dose quotidienne de prednisone est inférieure à 10 mg ou la dose cumulée inférieure à 700 mg. En pratique, une dose supérieure ou égale à 1 mg/kg/j entraîne une sensibilité marquée aux infections après seulement quelques semaines [45]. Le rôle propre des autres immunosuppresseurs est moins bien établi.

- Rôle de la colonisation : en transplantation rénale, il a été montré sur une série de 25 patients que 45 % des patients avec culture positive avaient développé une AI [46].

En transplantation hépatique, 72 % des patients avec prélèvements respiratoires positifs à *Aspergillus* et jusqu'à 50 % de ceux ayant des prélèvements de drainage abdominal positifs ont développé une AI [47]. En transplantation hépatique ou rénale, la présence de plus de deux colonies en culture et/ou l'isolement d'*Aspergillus* dans plus d'un site ont été associés à une valeur prédictive positive de 70 %, une sensibilité de 93 % et une spécificité de 75 % pour le développement d'une AI [48]. En transplantation cardiaque, la valeur prédictive positive de l'isolement d'*Aspergillus* est de 60 % à 70 %, 78 % à 91 % lorsqu'il s'agit d'*A. fumigatus*, et 88 % à 100 % lorsque *A. fumigatus* est isolé d'un prélèvement respiratoire autre que l'expectoration [49]. Les cas d'aspergillose cutanée [50] et du site opératoire, et pas uniquement chez les patients immunodéprimés, témoignent du rôle de la colonisation cutanée et d'une contamination aérienne peropératoire préalable.

- D'autres facteurs de risque ont été rapportés : les traitements lympholytiques (immunoglobulines anti-lymphocytaires, OKT3) comportent un risque anciennement reconnu [47, 51]. Plus récemment, il a été montré que les facteurs de risque d'AI étaient une réintervention ou la retransplantation, l'indication d'une greffe hépatique pour hépatite fulminante, l'existence d'une infection à cytomégalovirus, ainsi que la dialyse après transplantation, aussi bien en transplantation hépatique qu'en transplantation cardiaque. [5, 49, 52]. L'infection à CMV est le seul facteur de risque indépendant d'aspergillose tardive (après 100 jours) retrouvé en transplantation hépatique [52]. Ce facteur de risque retrouvé également en transplantation pulmonaire suggère que l'infection à CMV est un marqueur d'immunosuppression témoignant d'un risque plus élevé d'infection aspergillaire. Enfin, il a été suggéré que la prophylaxie antifongique par le fluconazole pouvait aug-

menter le risque d'infection ultérieure par des champignons filamenteux [52, 53].

• Risque de dissémination : chez les transplantés d'organes, l'AI comporte une atteinte pulmonaire dans 90 % des cas. L'atteinte du système nerveux central rapportée dans 10 à 50 % des cas peut être méconnue [51]. Les abcès cérébraux sont rares en transplantation d'organes mais sont dus à *Aspergillus* dans 78 % des cas [54]. Les localisations épidurales sont possibles [55]. L'aspergillose disséminée (atteinte d'au moins 2 organes non contigus) a été rapportée chez 9 à 36 % des cas en transplantation rénale, 20 à 35 % des cas en transplantation cardiaque et 50 à 60 % des cas en transplantation hépatique [5, 41, 56]. Les autres présentations cliniques comportent, entre autres : médiastinite et ostéomyélite après chirurgie cardiaque [57, 58], infections cutanées [59, 60], infections du site opératoire en transplantation hépatique [61-64] endocardites (26 % des endocardites infectieuses survenant dans le mois après transplantation d'organe) [56], atteintes oculaires [65], génito-urinaires [66-69] ou articulaires [70].

- **En cas de greffe pulmonaire, la colonisation des voies aériennes par les spores aspergillaires survient chez 22 à 85 % des receveurs, avec une incidence de l'AI de 3 à 14 %.**
- **Chez les transplantés pulmonaires, les atteintes peuvent être une simple colonisation bronchique, une trachéobronchite**

aspergillaire nécrosante pseudo-membraneuse, une AI ou une ABPA.

- **Le rôle des traitements immunosuppresseurs est mal connu dans les AI post-transplantation pulmonaire, et la dose de corticostéroïdes ne semble pas à elle seule être un facteur de risque.**
- **Dans les autres transplantations d'organe solide, l'incidence de l'AI est estimée entre 1 et 15 %.**
- **L'AI survient surtout dans les trois premiers mois après la transplantation, lorsque l'immunosuppression est la plus importante.**
- **Les facteurs de risque d'AI sont les traitements immunosuppresseurs, l'existence d'une colonisation, l'infection à cytomegalovirus, la dialyse post-transplantation, et plus spécifiquement au cours de la transplantation hépatique, les réinterventions ou les retransplantations, la greffe hépatique pour hépatite fulminante et l'insuffisance rénale.**

L'aspergillose invasive chez les patients non neutropéniques non greffés

Maladies de système et traitements immunosuppresseurs

L'AI a également été rapportée chez des patients sous immunosuppresseurs non transplantés d'organes, mais l'incidence est moins bien connue (*tableau II*). Dans ces cas, les

Tableau II.

Principaux facteurs de risque d'aspergillose invasive chez des sujets non neutropéniques.

Maladies aspergillaires chroniques sur poumon lésé	<ul style="list-style-type: none"> - Bronchopneumopathie chronique obstructive - Asthme chronique - Emphysème - Dilatation des bronches - Mucoviscidose - Fibrose pulmonaire 	
Transplantation d'organes solides	<p>Tous organes confondus :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Colonisation préalable du patient - Altération de la réponse immune - Infection par le cytomegalovirus - Traitement immunosuppresseur - Dialyse après transplantation 	<p>Spécifiques en transplantation pulmonaire :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Transplantation d'un poumon unique - Bronchiolite oblitérante <p>Spécifiques en transplantation hépatique :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Réintervention ou retransplantation - Greffe pour hépatite fulminante - Insuffisance rénale - Prophylaxie par fluconazole
Traitements immunosuppresseurs au long cours	<ul style="list-style-type: none"> - Corticostéroïdes - Sirolimus - Traitements lympholytiques (globulines anti-lymphocytaires, OKT3) - Infliximab 	
Autres facteurs de risque	<ul style="list-style-type: none"> - Maladies de système : lupus, vascularite, polyarthrite rhumatoïde, maladie de Horton, pemphigus, maladie de Crohn, anémie hémolytique auto-immune... - Infection par le VIH - Grands brûlés - Infection du site opératoire - Cirrhose - Choc septique - Accident de la voie publique, noyade 	

traitements immunosuppresseurs utilisés comportaient presque toujours des corticostéroïdes, dont les effets sur la réponse immune de l'hôte sont maintenant mieux compris [13, 71, 72]. En particulier, l'AI a été rapportée chez des patients présentant un lupus [73-76], une vascularite, une polyarthrite rhumatoïde [77], une maladie de Horton [78], une anémie hémolytique auto-immune [79], ou encore une maladie de Crohn [80]. Deux cas d'aspergillose pulmonaire ont été récemment rapportés après traitement par infliximab (anti-corps anti-TNF α) [81, 82].

Infection par le VIH

Quelques cas d'AI ont été décrits au cours du SIDA [83, 84]. Lors de l'infection par le VIH, les deux principaux facteurs prédisposants sont la neutropénie et le traitement par corticostéroïdes. L'AI survient chez des individus dont le nombre de lymphocytes T CD₄ est le plus souvent inférieur à 50/mm³.

Risque d'AI à partir d'une porte d'entrée inhabituelle

L'aspergillose peut également survenir chez les brûlés [85]. Elle survient surtout chez les patients brûlés à plus de 50 %, la zone brûlée représentant la porte d'entrée d'*Aspergillus* [50]. Le risque de dissémination a également été rapporté [86]. Des infections du site opératoire ont été décrites après neurochirurgie ou [87, 88] après chirurgie abdominale [89]. L'aspergillose pulmonaire ou cérébro-méningée a également été rapportée après noyade [90, 91]. Dans la littérature sur l'endocardite fongique, les facteurs de risque le plus souvent impliqués sont la chirurgie, notamment valvulaire, et les dispositifs d'accès vasculaires [92, 93]. Ellis a rapporté 270 cas d'endocardites fongiques dont 66 (24 %) étaient dus à *Aspergillus*, et 78,5 % des patients n'avaient pas de facteurs d'immunosuppression traditionnels. Dans une autre revue, au moins 21 patients sur les 39 ayant développé une endocardite à champignon filamenteux (dont 71,8 % étaient dues à *Aspergillus*) ne présentaient pas non plus ces facteurs de risque [92, 93]. Concernant les endocardites à *Aspergillus* sur valve native, 1/3 des patients n'étaient pas considérés comme immunodéprimés [94]. Des cas d'infection à *Aspergillus* sur pacemaker ont été rapportés en l'absence d'immunosuppression [95]. Ces données suggèrent que la chirurgie, l'implantation de prothèse ou les traumatismes constituent des facteurs de risque d'aspergillose initialement localisée puis secondairement disséminée, y compris chez les immunocompétents.

Absence de facteur de risque classique

Plus rarement, l'AI peut survenir en l'absence de facteurs de risque classiques chez des patients présentant une

cirrhose hépatique, un choc septique bactérien, voire un âge très avancé [10].

- **Les cas d'AI rapportés chez des patients non transplantés, le sont principalement chez des sujets traités par corticostéroïdes.**
- **Parmi les facteurs de risque d'AI plus rares, on retrouve : le sida, les maladies de système, les brûlures étendues, les noyades.**
- **Deux cas d'aspergillose pulmonaire invasives ont été récemment rapportés après traitement par infliximab.**

Principes diagnostiques

Arguments biologiques

1) L'examen mycologique composé d'un examen direct à la recherche de filaments mycéliens et de cultures sur milieux spécifiques permet la mise en évidence de l'agent fongique. Chez les patients transplantés d'organe solide, la sensibilité de la culture est variable suivant le site prélevé et le type de transplantation et se situe autour de 50 % pour les différents prélèvements respiratoires. [62, 96]. *A. fumigatus* est le plus souvent mis en évidence, mais d'autres espèces d'*Aspergillus* voire d'autres moisissures (*Fusarium sp.*, *Scedosporium sp.*, mucorales) peuvent être responsables de tableaux identiques, avec des sensibilités aux antifongiques très différentes. L'examen histopathologique apporte la certitude de l'invasion vasculaire par le champignon, mais ne permet pas l'identification d'espèce qui pourra être obtenue par la mise en culture systématique des prélèvements biopsiques. Enfin, la recherche d'*Aspergillus sp.* par biologie moléculaire reste une technique réservée aux laboratoires spécialisés. Elle participe au faisceau diagnostique et permet le typage des souches, mais nécessite encore une standardisation de ces protocoles [97].

Toutefois, le résultat doit être interprété avec prudence lorsqu'il s'agit d'un échantillon provenant d'un site non stérile car la distinction entre colonisation et infection n'est pas toujours aisée. La présence de filaments mycéliens de type aspergillaire à l'examen direct revêt alors une valeur d'orientation [98] ; surtout si ces prélèvements se répètent.

2) La recherche d'anticorps traduit la réponse immunitaire humorale d'un hôte au contact du champignon. Elle correspond à la recherche d'anticorps précipitants (précipitines) et constitue un argument diagnostique majeur au cours de l'ABPA, de l'alvéolite extrinsèque et de l'aspergillome. La recherche d'anticorps réaginaires (IgE totales ou spécifiques) est également utile dans le cadre des infections immuno-allergiques mais aussi des aspergilloses chroniques [5, 99]. Au cours de l'aspergillose invasive, la recherche d'anticorps se

positive plus volontiers chez le patient non neutropénique que chez le patient neutropénique, pour qui il s'agit d'un test diagnostique peu contributif.

3) La détection d'antigène galactomannane d'*A. fumigatus* circulant est un marqueur de diffusion hémato-gène du champignon. Initialement développé pour les patients neutropéniques chez qui l'analyse de la réponse anticorps est souvent non interprétable, ce test a essentiellement été évalué dans des populations de patients greffés de moelle, avec une sensibilité moyenne comprise entre 70 et 90 % selon les études [100-104]. La sensibilité apparaît optimale lorsque le test d'antigénémie aspergillaire est pratiqué de manière systématique bi-hebdomadaire, en période de neutropénie, permettant ainsi l'analyse de la cinétique cet antigène. Dans cette même population, la spécificité d'un test positif est également estimée entre 70 et 90 % [100]. Les faux-positifs sont majorés en hématologie pédiatrique. Plusieurs causes ont pu être mises en évidence : des interférences médicamenteuses (notamment avec certains lots de tazocilline et d'amoxicilline [105, 106]), des réactions croisées avec des épitopes bactériens tels que peut en présenter *Bifidobacterium sp.* [107] ou encore une réaction positive liée à la translocation d'antigène galactomannane à partir du bol alimentaire [108]. Chez le sujet non neutropénique, ce test peut également contribuer au diagnostic mais les limites d'interprétation sont probablement plus strictes, notamment pour deux raisons :

- l'insuffisance d'évaluation dans cette population ;
- la difficulté d'interpréter un résultat sur une détermination ponctuelle car la clairance de l'antigène est rapide. Un résultat négatif ne peut donc pas éliminer le diagnostic. Il serait intéressant de répéter le test à plusieurs reprises, mais il est difficilement envisageable qu'un suivi systématique soit effectué comme pour les patients neutropéniques.

Au vu des données actuelles, la recherche de l'antigène galactomannane dans le sang est très décevante chez les malades transplantés pulmonaires où la sensibilité est de 30 % alors qu'en transplantation hépatique la sensibilité est supérieure à 55 % avec une très bonne spécificité [52, 109, 110]. Une antigénémie positive semble être prédictive de mortalité comme cela a pu être observé chez des malades de réanimation ou des insuffisants respiratoires [10, 111]. Des résultats contradictoires ont été récemment publiés sur l'apport diagnostique de la détection d'antigène galactomannane dans le LBA des patients non neutropéniques. Meersseman et coll. [111] ont estimé sur 110 patients dont 26 cas d'AI une sensibilité du test de 88 % et une spécificité de 87 % et considèrent qu'il s'agit d'un argument diagnostique complémentaire à la détection sérique. Par contre, Nguyen et coll. [112] mettent en avant le problème de faux-positifs liés notamment à la colonisation fongique des patients insuffisants respiratoires.

Arguments histologiques

L'analyse histologique d'échantillons reste primordiale, sensible et spécifique. Elle met en évidence la présence de filaments mycéliens au sein du tissu, et authentifie le caractère invasif de l'infection, classant ainsi le cas en AI certaine. Elle ne permet toutefois pas l'identification du champignon, car les filaments « de type aspergillaire » peuvent correspondre à des filaments d'*Aspergillus sp.* mais aussi d'autres champignons filamenteux tels que *Scedosporium sp.* ou *Fusarium sp.* La ponction pulmonaire guidée sous TDM et/ou la chirurgie sont plus facilement envisagées chez les patients non neutropéniques et permettent une obtention plus fréquente du diagnostic histologique de certitude.

Arguments radiologiques

La sémiologie radiologique est particulièrement vaste au cours des infections aspergillaires. Dans l'atteinte pulmonaire du sujet non neutropénique, elle va de l'infiltrat non spécifique observé au cours des pneumopathies infectieuses à des images plus évocatrices :

- La présence d'une ou plusieurs opacités nodulaires doit faire évoquer une AI chez les transplantés pulmonaires. Ces nodules peuvent s'excaver et sont souvent de petites tailles et périphériques. En transplantation d'organe solide, des masses ou des infiltrats de taille supérieure sont également évocateurs. Le scanner thoracique haute résolution permet un diagnostic d'imagerie plus précoce [54]. Les diagnostics différentiels sont une autre pathologie infectieuse (*Nocardia*, *Staphylococcus...*) ou non infectieuse (lymphomes, cancer pulmonaire, embolie pulmonaire).
- Le signe du halo est peu spécifique [113] ou peut manquer [114] chez les transplantés d'organes solides, alors qu'il s'agit d'un signe essentiel et précoce chez les transplantés de moelle [115]. Il correspond à une zone hémorragique périphérique d'une lésion nodulaire.
- Le signe du croissant gazeux est plus tardif, et correspond à la détersion des tissus infarcis par les polynucléaires neutrophiles à la sortie d'aplasie.

Parmi les localisations secondaires de l'aspergillose pulmonaire invasive, l'atteinte cérébrale est la plus fréquente et l'imagerie par résonance magnétique nucléaire permet alors la distinction entre les lésions actives et les lésions séquellaires (fig. 1).

Au total, Il faut savoir suspecter une AI chez tout patient immunodéprimé ou insuffisant respiratoire devant un aspect radiologique évocateur et/ou une pneumopathie résistante aux antibiotiques, en prescrivant un scanner thoracique précoce, une antigénémie aspergillaire voire en obtenant une histologie. Les critères diagnostiques publiés par l'EORTC ne sont pas applicables dans le cadre diagnostique d'un malade particulier, et ont été utilisés afin d'homogénéiser des groupes de malades inclus dans des

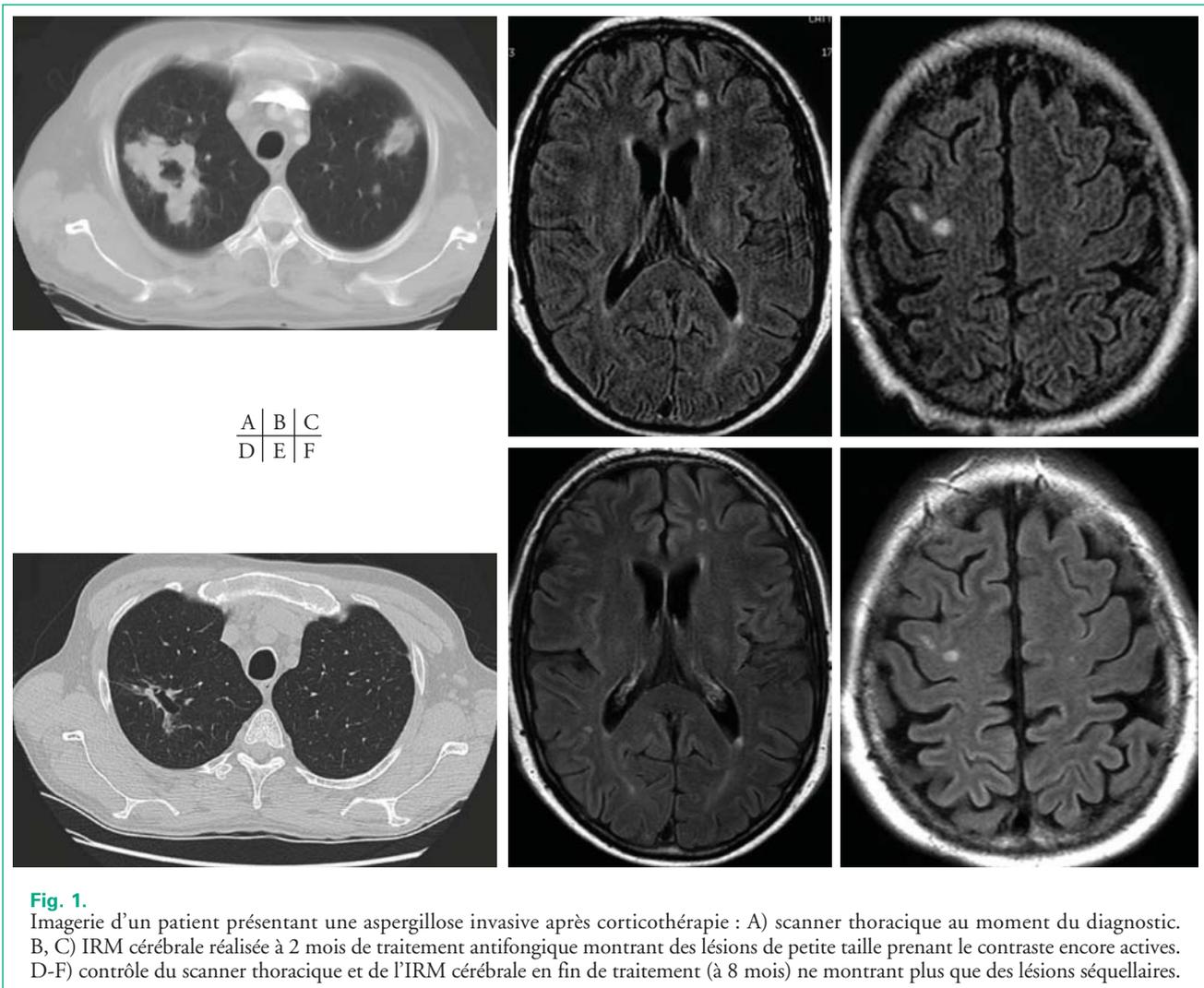


Fig. 1.

Imagerie d'un patient présentant une aspergillose invasive après corticothérapie : A) scanner thoracique au moment du diagnostic. B, C) IRM cérébrale réalisée à 2 mois de traitement antifongique montrant des lésions de petite taille prenant le contraste encore actives. D-F) contrôle du scanner thoracique et de l'IRM cérébrale en fin de traitement (à 8 mois) ne montrant plus que des lésions séquellaires.

essais thérapeutiques [116]. Ces critères sont difficilement applicables à d'autres groupes de malades non neutropéniques. Ils devraient être d'ailleurs très prochainement modifiés afin de les améliorer et de les élargir à d'autres populations de malades immunodéprimés, comme les malades transplantés d'organes solides.

- **Le diagnostic repose sur des arguments mycologiques (examen direct et isolement d'*Aspergillus* en culture) et sur l'anatomie pathologique qui peut confirmer l'angio-invasion.**
- **La sérologie anticorps (détection de précipitines anti-aspergillaires) est informative pour les diagnostics d'ABPA, d'alvéolite extrinsèque et d'aspergillome, mais seule la détection d'antigène galactomannane circulant d'*A. fumigatus***

représente un argument d'AI. L'antigénémie galactomannane est peu sensible chez le transplanté pulmonaire.

- **L'imagerie (scanner thoracique haute résolution à privilégier) peut montrer un infiltrat non spécifique ou des images plus évocatrices : présence d'une ou plusieurs opacités nodulaires, signe du halo, signe du croissant gazeux.**

Principes thérapeutiques

Les indications et l'efficacité de traitements antifongiques dans l'AI au cours des pathologies respiratoires chroniques n'ont jamais fait l'objet d'études d'efficacité clinique comparatives. En transplantation d'organes, les traitements de l'AI ne diffèrent pas de ceux utilisés pour les patients neutropéniques. Des problèmes spécifiques sont posés par

les interactions entre les antifongiques et les médicaments immunosuppresseurs. L'amphotéricine B désoxycholate (AmB-d) ne peut être recommandée à cause du risque d'insuffisance rénale lié aux fortes doses journalières, à la nécessité d'un traitement prolongé et à l'association aux immunosuppresseurs néphrotoxiques (anticalcineurines) [117]. Des formes lipidiques d'AmB doivent être préférées. Dans une étude rétrospective, l'AmB en complexe lipidique apparaît plus efficace que l'AmB-d [118]. L'AmB liposomale est apparue moins néphrotoxique que l'AmB en complexe lipidique chez des sujets neutropéniques [119]. Bien que la posologie usuelle soit de 3 mg/kg/j, la dose appropriée d'AmB liposomale reste le sujet d'un débat, la dose de 4 mg/kg/j ne semblant pas plus efficace que 1 mg/kg/j [120]. L'itraconazole a été associée à un taux de réponse complète ou partielle de 57 % [121], mais augmente de façon importante les concentrations sanguines de ciclosporine et surtout de tacrolimus. Plus récemment, la supériorité du voriconazole par rapport à l'AmB-d a été démontrée [122]. Cette étude incluait un sous-groupe de 30 malades ne souffrant pas de maladies hématologiques, soit transplantés d'organe solide, soit sous traitement par corticostéroïdes sans plus de précisions. Dans ce sous-groupe, le voriconazole tendait aussi à être supérieur à l'AmB-d. Les résultats de cette étude demandent à être confirmés dans une population plus large de malades non neutropéniques, non greffés de cellules souches hématopoïétiques. Une étude récente en transplantation d'organes solides, dont la méthodologie est critiquable, a comparé l'association voriconazole-caspofungine en première intention (n = 40) à un groupe contrôle historique traité par AmB en formulation lipidique (n = 47). La supériorité de l'association n'a été démontrée que chez les malades ayant une AI due à *Aspergillus fumigatus* et chez ceux ayant une insuffisance rénale [123]. De plus, comme l'itraconazole, le voriconazole inhibe puissamment le métabolisme des anti-calcineurines. La dose de ciclosporine doit être divisée par deux en transplantation rénale [124]. De même, il est généralement recommandé de réduire la dose de tacrolimus des 2/3. En transplantation hépatique, il a été montré que le voriconazole pouvait multiplier par 10 l'aire sous la courbe du tacrolimus et nécessiter une réduction de la dose de 90 % [125, 126]. Le posaconazole récemment autorisé dans le traitement de l'aspergillose invasive réfractaire augmente également l'aire sous la courbe du tacrolimus et diminue la clairance de la ciclosporine. Toutefois, peu de données sont encore disponibles [127]. Depuis quelques années, est apparue une nouvelle classe d'antifongiques, les échinocandines. La première molécule issue de cette famille disponible dans le traitement de l'AI est l'acétate de caspofungine. Les doses de caspofungine doivent être réduites de moitié en présence d'une insuffisance hépatique. La caspofungine réduit l'aire sous la courbe du tacrolimus de 20 %. La ciclosporine augmente l'aire sous la courbe de la caspofun-

gine d'environ 35 %. Une nouvelle échinocandine, la micafungine est en cours d'évaluation en Europe mais déjà disponible au Japon et aux États-Unis. Une troisième est en cours de développement dans le traitement de l'AI, l'anidulafungine. Très peu de données cliniques évaluent l'intérêt d'associations antifongiques [123]. Malgré tout, la mortalité de l'AI en transplantation d'organes reste élevée (*tableau I*) [4, 38], pouvant aller jusqu'à 92 % en transplantation hépatique [62]. Dans ce type de transplantation, la mortalité semble avoir diminué (se situant autour de 60 %) pour les cas d'aspergillose plus tardive [42]. Exceptionnellement, des séries ont rapporté des taux de survie nettement plus élevés en transplantation cardiaque ou hépatique, jusqu'à 70 % et 83 % [57, 128, 129]. L'association de la chirurgie aux antifongiques pour les lésions uniques ou localisées peut contribuer à améliorer le pronostic [128, 130, 131].

Concernant la prophylaxie, aucun antifongique n'a été évalué dans un essai contrôlé randomisé en transplantation pulmonaire, rénale, hépatique ou cardiaque. L'attitude varie selon les centres, selon le type de transplantation du fait de l'incidence variable, ou à l'occasion d'une épidémie. La chimioprophylaxie de l'aspergillose invasive n'a pas été spécialement recommandée en transplantation d'organe solide et son utilisation reste encore très discutée [132, 133], alors que des données récentes soulignent l'intérêt du posaconazole dans la prophylaxie chez le sujet neutropénique [134, 135] et que l'itraconazole a également été évaluée en hématologie [136-138]. La prophylaxie par l'itraconazole pourrait avoir un rôle protecteur significatif sur la survenue d'une aspergillose et un impact favorable sur la survie à un an en transplantation cardiaque [139]. En transplantation hépatique, les formulations lipidiques d'amphotéricine B semblent réduire le risque d'AI chez les sujets à haut risque (dialysés) [140].

- **Les traitements de l'AI du sujet non neutropénique ne diffèrent pas de ceux utilisés pour les patients neutropéniques.**
- **Récemment, on a pu établir la supériorité du voriconazole par rapport à l'amphotéricine B.**
- **En cas de recours aux polyènes chez les greffés, il faut préférer les formes lipidiques d'amphotéricine B désoxycholate.**
- **Il existe des problèmes spécifiques liés aux interactions entre les antifongiques et les médicaments immunosuppresseurs utilisés en transplantation d'organe solide.**
- **Le taux de réponse avec l'itraconazole est de 57 %, mais cet agent augmente les concentrations sanguines de ciclosporine et surtout de tacrolimus.**
- **La caspofungine réduit l'aire sous la courbe du tacrolimus de 20 %, et la ciclosporine augmente l'aire sous la courbe de la caspofungine d'environ 35 %.**
- **La mortalité de l'AI reste élevée chez les transplantés.**
- **Les modalités de la chimioprophylaxie restent débattues.**

À RETENIR

- On connaît mal les modalités diagnostiques, thérapeutiques et préventives de l'aspergillose invasive chez le sujet faiblement immunodéprimé.
- Le diagnostic d'AI est souvent évoqué trop tardivement chez le sujet non neutropénique, considéré comme à faible risque.
- L'incidence de l'aspergillose invasive augmente chez les patients non neutropéniques.
- Chez le sujet non neutropénique, le principal facteur de risque d'immunosuppression est la corticothérapie.
- L'AI du sujet non neutropénique survient en cas de bronchopneumopathie chronique, chez le transplanté (surtout en cas d'infection par le CMV), en cas de traitement immunosuppresseur, de maladie de système ou de dialyse post-transplantation.
- Il n'y a pas eu d'études d'efficacité clinique comparatives entre les différents antifongiques, tant pour le traitement que pour la prophylaxie.
- Le pronostic de l'aspergillose invasive reste très sombre chez le sujet non neutropénique.

Conclusion

Ainsi, les données épidémiologiques et cliniques de l'AI du sujet non neutropénique ne sont pas superposables à celles de l'AI observée chez les neutropéniques. Il est primordial de prendre en compte ces différences afin d'améliorer la prise en charge actuellement trop tardive, conduisant à une évolution souvent péjorative dans une population considérée comme à risque modéré. Les stratégies diagnostiques, thérapeutiques et de prévention nécessitent encore d'être évaluées sur des grandes séries de patients, à l'image des analyses dans la population neutropénique. Ceci suppose au préalable que soient établies des définitions et des pratiques pour les patients non neutropéniques, avec un effort particulier d'uniformisation.

Références

1 Latge JP : *Aspergillus fumigatus* and aspergillosis. *Clin Microbiol Rev* 1999 ; 12 : 310-50.

- 2 Marr KA, Patterson T, Denning D : Aspergillosis. Pathogenesis, clinical manifestations, and therapy. *Infect Dis Clin North Am* 2002 ; 16 : 875-94.
- 3 Marr KA, Bowden RA. Fungal infections in patients undergoing blood and marrow transplantation. *Transpl Infect Dis* 1999 ; 1 : 237-46.
- 4 Paterson DL, Singh N : Invasive aspergillosis in transplant recipients. *Medicine (Baltimore)* 1999 ; 78 : 123-38.
- 5 Singh N, Paterson DL : *Aspergillus* infections in transplant recipients. *Clin Microbiol Rev* 2005 ; 18 : 44-69.
- 6 Denning DW, Riniotis K, Dobrashian R, Sambatakou H : Chronic cavity and fibrosing pulmonary and pleural aspergillosis : case series, proposed nomenclature change, and review. *Clin Infect Dis* 2003 ; 37 : S265-80.
- 7 Ader F, Nseir S, Tillie-Leblond I, Guery B : Aspergillose pulmonaire aiguë invasive et pathologies pulmonaires chroniques. *Rev Mal Respir* 2006 ; 23 : 6S11-20.
- 8 Trof RJ, Beishuizen A, Debets-Ossenkopp, Girbes ARJ, Groeneveld ABJ : Management of invasive pulmonary aspergillosis in non-neutropenic critically ill patients. *Intensive Care Med* 2007 ; 33 : 1694-703.
- 9 Cornillet A, Camus C, Nimubona S, Gandemer V, Tattevin P, Belleguic C, Chevrier S, Meunier C, Lebert C, Aupepe M, Caulet-Maugendre S, Fauchoux M, Lelong B, Leray E, Guiguen C, Gangneux JP : Comparison of epidemiological, clinical, and biological features of invasive aspergillosis in neutropenic and nonneutropenic patients : a 6-year survey. *Clin Infect Dis* 2006 ; 43 : 577-84.
- 10 Meersseman W, Vandecasteele SJ, Wilmer A, Verbeke E, Peetermans WE, Van Wijngaerden E : Invasive aspergillosis in critically ill patients without malignancy. *Am J Respir Crit Care Med* 2004 ; 170 : 621-5.
- 11 Dimopoulos G, Piagnerelli M, Berre J, Eddafali B, Salmon I, Vincent JL : Disseminated aspergillosis in intensive care unit patients : an autopsy study. *J Chemother.* 2003 ; 15 : 71-5.
- 12 Marcq M, Germaud P, Cellerin L, Sagan C, Chailleux E : Aspergilloses respiratoires complexes : difficultés diagnostiques et thérapeutiques. *Rev Mal Respir* 2004 ; 21 : 1162-6.
- 13 Philippe B, Ibrahim-Granet O, Prevost MC, Gougerot-Pocidallo MA, Sanchez Perez M, Van der Meer A, Sanche JP : Killing of *Aspergillus fumigatus* by alveolar macrophages is mediated by reactive oxidant intermediates. *Infect Immun* 2003 ; 71 : 3034-42.
- 14 Montagnoli C, Fallarino F, Gaziano R, Bozza S, Bellochio S, Zelante T, Kurup VP, Pizzurra L, Puccetti P, Romani L : Immunity and tolerance to *Aspergillus* involve functionally distinct regulatory T cells and tryptophan catabolism. *J Immunol* 2006 ; 176 : 1712-23.
- 15 Bakare N, Rickerts V, Bargon J, Just-Nubling G : Prevalence of *Aspergillus fumigatus* and other fungal species in the sputum of adult patients with cystic fibrosis. *Mycoses* 2003 ; 46 : 19-23.
- 16 Navarro J, Rainisio M, Harms HK, Hodson ME, Koch C, Mastella G, Strandvik B, McKenzie SG : Factors associated with poor pulmonary function : cross-sectional analysis of data from the ERCF. European Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis. *Eur Respir J* 2001 ; 18 : 298-305.
- 17 Stevens DA, Moss RB, Kurup VP, Knutsen AP, Greenberger P, Judson MA, Denning DW, Cramer R, Brody AS, Light M, Skov M, Maish W, Mastella G : Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis-state of the art : cystic fibrosis foundation consensus conference. *Clin Infect Dis* 2003 ; 37 : S225-64.
- 18 Maguire C, Hayes J, Hayes M, Masterson J, FitzGerald M : Three cases of pulmonary aspergilloma in adult patients with cystic fibrosis. *Thorax* 1995 ; 50 : 805-6.
- 19 Logan M, McLoughlin R, Gibney RG : Aspergilloma complicating cystic fibrosis. *AJR Am J Roentgenol* 1993 ; 161 : 674-5.
- 20 Brown K, Rosenthal M, Bush A : Fatal invasive aspergillosis in an adolescent with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1999 ; 27 : 130-3.

- 21 Brenier-Pinchart MP, Lebeau B, Devouassoux G, Mondon P, Pison C, Ambroise-Thomas P, Grillot R : *Aspergillus* and lung transplant recipients : a mycologic and molecular epidemiologic study. *J Heart Lung Transplant* 1998 ; 17 : 972-9.
- 22 Hamacher J, Spiliopoulos A, Kurt AM, Nicod LP : Pre-emptive therapy with azoles in lung transplant patients. Geneva Lung Transplantation Group. *Eur Respir J* 1999 ; 13 : 180-6.
- 23 Nunley DR, Ohori P, Grgrich WF, Iacono AT, Williams PA, Keenan RJ, Dauber JH : Pulmonary aspergillosis in cystic fibrosis lung transplant recipients. *Chest* 1998 ; 114 : 1321-9.
- 24 Paradowski LJ. Saprophytic fungal infections and lung transplantation-revisited. *J Heart Lung Transplant* 1997 ; 16 : 524-31.
- 25 Westney GE, Kesten S, De Hoyos A, Chapparro C, Winton T, Maurer JR : *Aspergillus* infection in single and double lung transplant recipients. *Transplantation* 1996 ; 61 : 915-9.
- 26 Cahill BC, Hibbs JR, Savik K, Juni BA, Dosland BM., Edin-Stibbe C, Hertz MI : *Aspergillus* airway colonization and invasive disease after lung transplantation. *Chest* 1997 ; 112 : 1160-4.
- 27 Yeldandi V, Laghi F, McCabe MA, Larson R, O'Keefe P, Husain A, Montoya A, Garrity ER Jr : *Aspergillus* and lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1995 ; 14 : 883-90.
- 28 Flume PA, Egan TM, Paradowski LJ, Detterbeck FC, Thompson JT, Yankaskas JR : Infectious complications of lung transplantation. Impact of cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1994 ; 149 : 1601-7.
- 29 Mehrad B, Paciocco G, Martinez FJ, Ojo TC, Iannettoni MD : Lynch JP. 3rd Spectrum of *Aspergillus* infection in lung transplant recipients : case series and review of the literature. *Chest* 2001 ; 119 : 169-75.
- 30 Paterson DL : New clinical presentations of invasive aspergillosis in non-conventional hosts. *Clin Microbiol Infect* 2004 ; 10 1 : 24-30.
- 31 Gilbey JG, Chalermkulrat W, Aris RM : *Aspergillus* endocarditis in a lung transplant recipient. A case report and review of the transplant literature. *Ann Transplant* 2000 ; 5 : 48-53.
- 32 Chaparro C, Maurer JR, Chamberlain D, De Hoyos A, Winton T, Westney G, Kesten S : Causes of death in lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 1994 ; 13 : 758-66.
- 33 Venuta F, Boehler A, Rendina EA, De Giacomo T, Speich R, Schmid R, Coloni GF, Weder W : Complications in the native lung after single lung transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999 ; 16 : 54-8.
- 34 Horvath J, Dummer S, Loyd J, Walker B, Merrill WH, Frist WH : Infection in the transplanted and native lung after single lung transplantation. *Chest* 1993 ; 104 : 681-5.
- 35 Sandur S, Gordon SM, Mehta AC, Maurer JR : Native lung pneumonectomy for invasive pulmonary aspergillosis following lung transplantation : a case report. *J Heart Lung Transplant* 1999 ; 18 : 810-3.
- 36 Speziali G, McDougall JC, Midhun DE, Peters SG, Scott JP, Daly RC, McGregor CG : Native lung complications after single lung transplantation for emphysema. *Transpl Int* 1997 ; 10 : 113-5.
- 37 Stewart S, McNeil K, Nashef SA, Wells FC, Higenbottam TW, Walwork J : Audit of referral and explant diagnoses in lung transplantation : a pathologic study of lungs removed for parenchymal disease. *J Heart Lung Transplant* 1995 ; 14 : 1173-86.
- 38 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 : 288-96.
- 39 Montoya JG, Chaparro SV, Celis D, Cortes JA, Leung AN, Robbins RC, Stevens DA : Invasive aspergillosis in the setting of cardiac transplantation. *Clin Infect Dis* 2003 ; 37 : S281-92.
- 40 Panackal AA, Dahlman A, Keil KT, Peterson CL, Mascola L, Mirza S, Phelan M, Lasker BA, Brandt ME, Carpenter J, Bell M, Warnock DW, Hajjeh RA, Morgan J : Outbreak of invasive aspergillosis among renal transplant recipients. *Transplantation* 2003 ; 75 : 1050-3.
- 41 Singh N : Antifungal prophylaxis for solid organ transplant recipients : seeking clarity amidst controversy. *Clin Infect Dis* 2000 ; 31 : 545-53.
- 42 Singh N, Avery RK, Munoz P, Pruett TL, Alexander B, Jacobs R, Tollemar JG, Dominguez EA, Yu CM, Paterson DL, Husain S, Kusne S, Linden P : Trends in risk profiles for and mortality associated with invasive aspergillosis among liver transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2003 ; 36 : 46-52.
- 43 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 : 230-8.
- 44 Stuck AE, Minder CE, Frey FJ : Risk of infectious complications in patients taking glucocorticosteroids. *Rev Infect Dis* 1989 ; 11 : 954-63.
- 45 McGowan JE Jr, Chesney PJ, Crossley KB, LaForce FM : Guidelines for the use of systemic glucocorticosteroids in the management of selected infections. Working Group on Steroid Use, Antimicrobial Agents Committee, Infectious Diseases Society of America. *J Infect Dis* 1992 ; 165 : 1-13.
- 46 Weiland D, Ferguson RM, Peterson PK, Snover DC, Simmons RL, Najarian JS : Aspergillosis in 25 renal transplant patients. Epidemiology, clinical presentation, diagnosis, and management. *Ann Surg* 1983 ; 198 : 622-9.
- 47 Kusne S, Torre-Cisneros J, Manez R, Irish W, Martin M, Fung J, Simmons RL, Starzl TE : Factors associated with invasive lung aspergillosis and the significance of positive *Aspergillus* culture after liver transplantation. *J Infect Dis* 1992 ; 166 : 1379-83.
- 48 Brown RS Jr, Lake JR, Katzman BA, Ascher NL, Somberg KA, Emond JC, Roberts JP : Incidence and significance of *Aspergillus* cultures following liver and kidney transplantation. *Transplantation* 1996 ; 61 : 666-9.
- 49 Munoz P, Alcalá L, Sanchez Conde M, Palomo J, Yanez J, Pelaez T, Bouza E : The isolation of *Aspergillus fumigatus* from respiratory tract specimens in heart transplant recipients is highly predictive of invasive aspergillosis. *Transplantation* 2003 ; 75 : 326-9.
- 50 van Burik JA, Colven R, Spach H : Cutaneous aspergillosis. *J Clin Microbiol* 1998 ; 36 : 3115-21.
- 51 Singh N : Fungal infections in the recipients of solid organ transplantation. *Infect Dis Clin North Am* 2003 ; 17 : 113-34.
- 52 Fortun J, Martin-Davila P, Moreno S, De Vicente E, Nuno J, Candelas A, Barcena R, Garcia M : Risk factors for invasive aspergillosis in liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2002 ; 8 : 1065-70.
- 53 Kontoyiannis DP : Why prior fluconazole use is associated with an increased risk of invasive mold infections in immunosuppressed hosts : an alternative hypothesis. *Clin Infect Dis* 2002 ; 34 : 1281-3.
- 54 Simon DM, Levin S : Infectious complications of solid organ transplantations. *Infect Dis Clin North Am* 2001 ; 15 : 521-49.
- 55 Delmas Y, Merville P, Dousset V, Dervau-Durieux L, Morel D, Potaux L : A renal transplant recipient with acute paraparesis due to an *Aspergillus* epidural abscess. *Nephrol Dial Transplant* 1997 ; 12 : 2185-7.
- 56 Bonham CA, Dominguez EA, Fukui MB, Paterson DL, Pankey GA, Wagener MM, Fung JJ, Singh N : Central nervous system lesions in liver transplant recipients : prospective assessment of indications for biopsy and implications for management. *Transplantation* 1998 ; 66 : 1596-604.
- 57 Grossi P, De Maria R, Caroli A, Zaina MS, Minoli L : Infections in heart transplant recipients : the experience of the Italian heart transplantation program. Italian Study Group on Infections in Heart Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1992 ; 11 : 847-66.
- 58 Hofflin JM, Potasman I, Baldwin JC, Oyer PE, Stinson EB, Remington JS : Infectious complications in heart transplant recipients receiving cyclosporine and corticosteroids. *Ann Intern Med* 1987 ; 106 : 209-16.

- 59 Greenbaum RS, Roth JS, Grossman ME : Subcutaneous nodule in a cardiac transplant. Cutaneous aspergillosis. *Arch Dermatol* 1993 ; 129 : 1191-4.
- 60 Loria KM, Salinger MH, Frohlich TG, Gendelman MD, Cook FV, Arentzen CE : Primary cutaneous aspergillosis in a heart transplant recipient treated with surgical excision and oral itraconazole. *Heart Lung Transplant* 1992 ; 11 : 156-9.
- 61 Ioannidis JP, Snyderman DR, Rohrer RJ, Freeman RB, Haug CE : *Aspergillus fumigatus* infection of a biloma. *Clin Infect Dis* 1995 ; 20 : 1427-8.
- 62 Singh N, Arnow PM, Bonham A, Dominguez E, Paterson DL, Pankey GA, Wagener MM, Yu VL : Invasive aspergillosis in liver transplant recipients in the 1990s. *Transplantation* 1997 ; 64 : 716-20.
- 63 Durand F, Bernuau J, Dupont B, Sauvanet A, Belghiti J, Degott C, Benhamou JP : *Aspergillus* intraabdominal abscess after liver transplantation successfully treated with itraconazole. *Transplantation* 1992 ; 54 : 734-5.
- 64 Pla MP, Berenguer J, Arzuaga JA, Banares R, Polo JR, Bouza E : Surgical wound infection by *Aspergillus fumigatus* in liver transplant recipients. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1992 ; 15 : 703-6.
- 65 Papanicolaou GA, Meyers BR, Fuchs WS, Guillory SL, Mendelson MH, Sheiner P, Emre S, Miller C : Infectious ocular complications in orthotopic liver transplant patients. *Clin Infect Dis* 1997 ; 24 : 1172-7.
- 66 Hadaya K, Akposso K, Costa de Beaugard MA, Haymann JP, Rondeau E, Sraer JD : Isolated urinary aspergillosis in a renal transplant recipient. *Nephrol Dial Transplant* 1998 ; 13 : 2382-4.
- 67 Shirwany A, Sargent SJ, Dmochowski RR, Bronze MS : Urinary tract aspergillosis in a renal transplant recipient. *Clin Infect Dis* 1998 ; 27 : 1336.
- 68 Singer AJ, Kubak B, Anders KH : Aspergillosis of the testis in a renal transplant recipient. *Urology* 1998 ; 51 : 119-21.
- 69 Kim SW, Nah MY, Yeum CH, Kim NH, Choi HS, Juhng SW, Choi KC : Pelvic aspergillosis with tubo-ovarian abscess in a renal transplant recipient. *J Infect* 2001 ; 42 : 215-7.
- 70 Cassuto-Viguier E, Mondain JR, Van Elslande L, Bendini JC, Gaid H, Franco M, Gari-Toussaint M : Fatal outcome of *Aspergillus fumigatus* arthritis in a renal transplant recipient. *Transplant Proc* 1995 ; 27 : 2461.
- 71 Le Conte P, Blanloeil Y, Germaud P, Morin O, Moreau P : [Invasive aspergillosis in intensive care]. *Ann Fr Anesth Reanim* 1995 ; 14 : 198-208.
- 72 Lionakis MS, Kontoyiannis DP : Glucocorticoids and invasive fungal infections. *Lancet* 2003 ; 362 : 1828-38.
- 73 Garrett DO, Jochimsen E, Jarvis W : Invasive *Aspergillus* spp infections in rheumatology patients. *J Rheumatol* 1999 ; 26 : 146-9.
- 74 Kim WU, Kim SI, Yoo WH, Park JH, Min JK, Kim SC, Hong YS, Lee SH, Park SH, Cho CS, Kim HY : Adult respiratory distress syndrome in systemic lupus erythematosus : causes and prognostic factors : a single center, retrospective study. *Lupus* 1999 ; 8 : 552-7.
- 75 Iriya SM, Capelozzi VL, Calich I, Martins MA, Lichtenstein A : Causes of death in patients with systemic lupus erythematosus in Sao Paulo, Brazil : a study of 113 autopsies. *Arch Intern Med* 2001 ; 161 : 1557.
- 76 Nenoff P, Horn LC, Mierzwa M, Leonhardt R, Weidenbach H, Lehmann I, Hausteiner UF : Peracute disseminated fatal *Aspergillus fumigatus* sepsis as a complication of corticoid-treated systemic lupus erythematosus. *Mycoses* 1995 ; 38 : 467-71.
- 77 O'Reilly S, Hartley P, Jeffers M, Casey E, Clancy L : Invasive pulmonary aspergillosis associated with low dose methotrexate therapy for rheumatoid arthritis : a case report of treatment with itraconazole. *Tuber Lung Dis* 1994 ; 75 : 153-5.
- 78 Wiggins RE Jr : Invasive aspergillosis. A complication of treatment of temporal arteritis. *J Neuroophthalmol* 1995 ; 15 : 36-8.
- 79 Cleri DJ, Moser RL, Villota FJ, Wang Y, Husain SA, Nadeem S, Anjari T, Sajed M : Pulmonary aspergillosis and central nervous system hemorrhage as complications of autoimmune hemolytic anemia treated with corticosteroids. *South Med J* 2003 ; 96 : 592-5.
- 80 Scalzini A, Barni C, Stellini R, Sueri L : Fatal invasive aspergillosis during cyclosporine and steroids treatment for Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 1995 ; 40 : 528.
- 81 De Rosa FG, Shaz D, Campagna AC, Dellaripa PE, Khettry U, Craven DE : Invasive pulmonary aspergillosis soon after therapy with infliximab, a tumor necrosis factor-alpha-neutralizing antibody : a possible healthcare-associated case? *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003 ; 24 : 477-82.
- 82 Warris A, Bjorneklett A, Gaustad P : Invasive pulmonary aspergillosis associated with infliximab therapy. *N Engl J Med* 2001 ; 344 : 1099-100.
- 83 Mylonakis E, Barlam TF, Flanigan T, Rich JD : Pulmonary aspergillosis and invasive disease in AIDS : review of 342 cases. *Chest* 1998 ; 114 : 251-62.
- 84 Libanore M, Prini E, Mazzetti M, Barchi E, Raise E, Gritti FM, Bonazzi L, Ghinelli F : Invasive Aspergillosis in Italian AIDS patients. *Infection* 2002 ; 30 : 341-5.
- 85 Stone HH, Cuzzell JZ, Kolb LD, Moskowitz MS, McGowan JE Jr : *Aspergillus* infection of the burn wound. *J Trauma* 1979 ; 19 : 765-7.
- 86 Williams G, Moiemmen N, Frame JD : Aspergillosis presenting as Koebner's phenomenon in a healed scald. *Burns* 2000 ; 26 : 92-6.
- 87 Letscher V, Herbrecht R, Gaudias J, Taglang G, Koenig H, Dupuis MG, Waller J : Post-traumatic intracranial epidural *Aspergillus fumigatus* abscess. *J Med Vet Mycol* 1997 ; 35 : 279-82.
- 88 Morioka T, Tashima T, Nagata S, Fukui M, Hasuo K : Cerebral aspergillosis after burr-hole surgery for chronic subdural hematoma : case report. *Neurosurgery* 1990 ; 26 : 332-5.
- 89 Vandecasteele SJ, Boelaert JR, Verrelst P, Graulus E, Gordts BZ : Diagnosis and treatment of *Aspergillus flavus* sternal wound infections after cardiac surgery. *Clin Infect Dis* 2002 ; 35 : 887-90.
- 90 Kowacs PA, Monteiro de Almeida S, Pinheiro RL, Farnel H, Piovesan EJ, Correia A, Werneck LC : Central nervous system *Aspergillus fumigatus* infection after near drowning. *J Clin Pathol* 2004 ; 57 : 202-4.
- 91 Vieira DF, Van Saene HK, Miranda DR : Invasive pulmonary aspergillosis after near-drowning. *Intensive Care Med* 1984 ; 10 : 203-4.
- 92 Pierrotti LC, Baddour LM : Fungal endocarditis, 1995-2000. *Chest* 2002 ; 122 : 302-10.
- 93 Ellis ME, Al-Abdely H, Sandridge A, Greer W, Ventura W : Fungal endocarditis : evidence in the world literature, 1965-1995. *Clin Infect Dis* 2001 ; 32 : 50-62.
- 94 Gumbo T, Taege AJ, Mawhorter S, McHenry MC, Lytle BH, Cosgrove DM, Gordon SM : *Aspergillus* valve endocarditis in patients without prior cardiac surgery. *Medicine (Baltimore)* 2000 ; 79 : 261-8.
- 95 Chambers J, Blauth C, Bucknall C, Eykyn S : Images in clinical medicine. Aspergilloma as a complication of pacemaker implantation. *N Engl J Med* 2002 ; 346 : 428.
- 96 Cisneros JM, Munoz P, Torre-Cisneros J, Gurgui M, Rodriguez-Hernandez MJ, Aguado JM, Echaniz A : Pneumonia after heart transplantation : a multi-institutional study. Spanish Transplantation Infection Study Group. *Clin Infect Dis* 1998 ; 27 : 324-31.
- 97 Bretagne S, Costa JM, Bart-Delabesse E, Dhedin N, Rieux C, Cordonnier C : Comparison of serum galactomannan antigen detection and competitive polymerase chain reaction for diagnosing invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 1998 ; 26 : 1407-12.
- 98 Uffredi ML, Mangiapan G, Cadranel J, Kac G : Significance of *Aspergillus fumigatus* isolation from respiratory specimens of nongranulocytopenic patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003 ; 22 : 457-62.

- 99** Hearn VM, Pinel C, Blachier S, Ambroise-Thomas P, Grillot R : Specific antibody detection in invasive aspergillosis by analytical isoelectrofocusing and immunoblotting methods. *J Clin Microbiol* 1995 ; 33 : 982-6.
- 100** Maertens J, Verhaegen J, Demuyneck 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 : 3223-8.
- 101** 101. Sulahian A, Tabouret M, Ribaud P, Sarfati J, Gluckman E, Latge JP, Derouin F : Comparison of an enzyme immunoassay and latex agglutination test for detection of galactomannan in the diagnosis of invasive aspergillosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996 ; 15 : 139-45.
- 102** Mennink-Kersten MA, Donnelly JP, Verweij PE : Detection of circulating galactomannan for the diagnosis and management of invasive aspergillosis. *Lancet Infect Dis* 2004 ; 4 : 349-57.
- 103** Marr KA, Balajee SA, McLaughlin L, Tabouret M, Bentsen C, Walsh TJ : Detection of galactomannan antigenemia by enzyme immunoassay for the diagnosis of invasive aspergillosis : variables that affect performance. *J Infect Dis* 2004 ; 190 : 641-9.
- 104** Hope WW, Walsh TJ, Denning DW : Laboratory diagnosis of invasive aspergillosis. *Lancet Infect Dis* 2005 ; 5 : 609-22.
- 105** Bart-Delabesse E, Basile M, Al Jijakli A, Souville D, Gay F, Philippe B, Bossi P, Danis M, Vernant JP, Darty A : Detection of *Aspergillus* galactomannan antigenemia to determine biological and clinical implications of beta-lactam treatments. *J Clin Microbiol* 2005 ; 43 : 5214-20.
- 106** Sulahian A, Touratier S, Ribaud P : False positive test for *Aspergillus* antigenemia related to concomitant administration of piperacillin and tazobactam. *N Engl J Med* 2003 ; 349 : 2366-7.
- 107** Mennink-Kersten MA, Ruegebrink D, Klont RR, Warris A, Gavini F, Op den Camp HJ, Verweij PE : Bifidobacterial lipoglycan as a new cause for false-positive platelia *Aspergillus* enzyme-linked immunosorbent assay reactivity. *J Clin Microbiol* 2005 ; 43 : 3925-31.
- 108** Gangneux JP, Lavarde D, Bretagne S, Guiguen C, Gandemer V : Transient *Aspergillus* antigenaemia : think of milk. *Lancet* 2002 ; 359 : 1251.
- 109** Kwak EJ, Husain S, Obman A, Meinke L, Stout J, Kusne S, Wagener MM, Singh N : Efficacy of galactomannan antigen in the Platelia *Aspergillus* enzyme immunoassay for diagnosis of invasive aspergillosis in liver transplant recipients. *J Clin Microbiol* 2004 ; 42 : 435-8.
- 110** 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 : 1224-7.
- 111** Meersseman W, Lagrou K, Maertens J, Wilmer A, Hermans G, Vanderschueren S, Spriet I, Verbeken E, Van Wijngaerden E : Galactomannan in broncho-alveolar lavage fluid : a tool for diagnosing aspergillosis in ICU patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2007 [Epub ahead of print].
- 112** Nguyen MH, Jaber R, Leather HL, Wingard JR, Staley B, Wheat LJ, Cline CL, Baz M, Rand KH, Clancy CJ : Use of bronchoalveolar lavage to detect galactomannan for diagnosis of pulmonary aspergillosis among nonimmunocompromised hosts. *J Clin Microbiol* 2007 ; 45 : 2787-92.
- 113** Patterson TF : Approaches to fungal diagnosis in transplantation. *Transpl Infect Dis* 1999 ; 1 : 262-72.
- 114** Oner-Eyuboglu F, Karacan O, Akcay S, Arslan H, Demirhan B, Haberal M : Invasive pulmonary fungal infections in solid organ transplant recipients : a four-year review. *Transplant Proc* 2003 ; 35 : 2689-91.
- 115** 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 : 54-61.
- 116** Ascioğlu S, Rex JH, de Pauw B, Bennett JE, Bille J, Crockaert 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.
- 117** Wingard JR, Kubilis P, Lee L, Yee G, White M, Walshe L, Bowden R, Anaissie E, Hiemenz J, Lister J : Clinical significance of nephrotoxicity in patients treated with amphotericin B for suspected or proven aspergillosis. *Clin Infect Dis* 1999 ; 29 : 1402-7.
- 118** Linden PK, Coley K, Fontes P, Fung JJ, Kusne S : Invasive aspergillosis in liver transplant recipients : outcome comparison of therapy with amphotericin B lipid complex and a historical cohort treated with conventional amphotericin B. *Clin Infect Dis* 2003 ; 37 : 17-25.
- 119** 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 : 1155-63.
- 120** Ellis M, Spence D, de Pauw B, Meunier F, Marinus A, Collette L, Sylvester R, Meis J, Boogaerts M, Selleslag D, Krcmery V, von Sinner W, MacDonald P, Doyen C, Vandercam B : An EORTC international multicenter randomized trial (EORTC number 19923) comparing two dosages of liposomal amphotericin B for treatment of invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 1998 ; 27 : 1406-12.
- 121** Denning DW, Lee JY, Hostetler JS, Pappas P, Kauffman CA, Dewnup DH, Galgiani JN, Graybill JR, Sugar AM, Catanzaro A, and NIAID Mycoses Study Group Multicenter Trial of Oral Itraconazole Therapy for Invasive Aspergillosis. *Am J Med* 1994 ; 97 : 135-44.
- 122** 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 : 408-15.
- 123** Singh N, Limaye AP, Forrest G, Safdar N, Munoz P, Pursell K, Houston S, Rosso F, Montoya JG, Patton P, Del Busto R, Aguado JM, Fisher RA, Klintmalm GB, Miller R, Wagener MM, Lewis RE, Kontoyiannis DP, Husain S : Combination of voriconazole and caspofungin as primary therapy for invasive aspergillosis in solid organ transplant recipients : a prospective, multicenter, observational study. *Transplantation* 2006 ; 81 : 320-6.
- 124** Romero AJ, Pogamp PL, Nilsson LG, Wood N : Effect of voriconazole on the pharmacokinetics of cyclosporine in renal transplant patients. *Clin Pharmacol Ther* 2002 ; 71 : 226-34.
- 125** Venkataraman R, Zang S, Gayowski T, Singh N : Voriconazole inhibition of the metabolism of tacrolimus in a liver transplant recipient and in human liver microsomes. *Antimicrob Agents Chemother* 2002 ; 46 : 3091-3.
- 126** Pai MP, Allen S : Voriconazole inhibition of tacrolimus metabolism. *Clin Infect Dis* 2003 ; 36 : 1089-91.
- 127** Keating GM : Posaconazole. *Drugs* 2005 ; 65 : 1553-67.
- 128** Duchini A, Redfield DC, McHutchison JG, Brunson ME, Pockros PJ : Aspergillosis in liver transplant recipients : successful treatment and improved survival using a multistep approach. *South Med J* 2002 ; 95 : 897-9.

- 129** Utili R, Zampino R, De Vivo F, Maiello C, Andreana A, Mormone G, Marra C, Tripodi MF, Sarnataro G, Cione P, Cuccurullo S, Cotrufo M : Improved outcome of pulmonary aspergillosis in heart transplant recipients with early diagnosis and itraconazole treatment. *Clin Transplant* 2000 ; 14 : 282-6.
- 130** Garcia A, Mazuecos A, Clayo A, Perez-Requena J, Mangas A, Alonso F, Ceballos M, Rivero M : Isolated cerebral aspergillosis without a portal of entry--complete recovery after liposomal amphotericin B and surgical treatment. *Nephrol Dial Transplant* 1998 ; 13 : 2385-7.
- 131** Carlini A, Angelini D, Burrows L, De Quirico G, Antonelli A : Cerebral aspergillosis : long term efficacy and safety of liposomal amphotericin B in kidney transplant. *Nephrol Dial Transplant* 1998 ; 13 : 2659-61.
- 132** Avery RK : Prophylactic strategies before solid-organ transplantation. *Curr Opin Infect Dis* 2004 ; 17 : 353-6.
- 133** Gordon SM, Avery RK : Aspergillosis in lung transplantation : incidence, risk factors, and prophylactic strategies. *Transpl Infect Dis* 2001 ; 3 : 161-7.
- 134** Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, Perfect J, Ullmann AJ, Walsh TJ, Helfgott D, Holowiecki J, Stockelberg D, Goh YT, Petrini M, Hardalo C, Suresh R, Angulo-Gonzalez D : Posaconazole vs fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N Engl J Med* 2007 ; 356 : 348-59.
- 135** Ullmann AJ, Lipton JH, Vesole DH, Chandrasekar P, Langston A, Tarantolo SR, Greinix H, Morais de Azevedo W, Reddy V, Boparai N, Pedicone L, Patino H, Durrant S : Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease. *N Engl J Med* 2007 ; 356 : 335-47.
- 136** Glasmacher A, Prentice A, Gorschluter M, Engelhart S, Hahn C, Djulbegovic B, Schmidt-Wolf IG : Itraconazole prevents invasive fungal infections in neutropenic patients treated for hematologic malignancies : evidence from a meta-analysis of 3, 597 patients. *J Clin Oncol* 2003 ; 21 : 4615-26
- 137** Marr KA, Crippa F, Leisenring W, Hoyle M, Boeckh M, Balajee SA, Nichols WG, Musher B, Corey L : Itraconazole versus fluconazole for prevention of fungal infections in patients receiving allogeneic stem cell transplants. *Blood* 2004 ; 103 : 1527-33.
- 138** Morgenstern GR, Prentice AG, Prentice HG, Ropner JE, Schey SA, Warnock DW : A randomized controlled trial of itraconazole versus fluconazole for the prevention of fungal infections in patients with haematological malignancies. U.K. Multicentre Antifungal Prophylaxis Study Group. *Br J Haematol* 1999 ; 105 : 901-11.
- 139** Munoz P, Rodriguez C, Bouza E, Palomo J, Yanez JF, Dominguez MJ, Desco M : Risk factors of invasive aspergillosis after heart transplantation : protective role of oral itraconazole prophylaxis. *Am J Transplant* 2004 ; 4 : 636-43.
- 140** Fortun J, Martin-Davila P, Moreno S, Barcena R, de Vicente E, Honrubia A, Garcia M, Nuno J, Candela A, Uriarte M, Pintado V : Prevention of invasive fungal infections in liver transplant recipients : the role of prophylaxis with lipid formulations of amphotericin B in high-risk patients. *J Antimicrob Chemother* 2003 ; 52 : 813-9.