



**HAL**  
open science

**Infections fongiques invasives au cours des maladies auto-immunes : série de cas hospitaliers en France entre 2012 et 2018. Analyse détaillée des cas de pneumocystose au cours des maladies auto-immunes**

Simon Galmiche

► **To cite this version:**

Simon Galmiche. Infections fongiques invasives au cours des maladies auto-immunes : série de cas hospitaliers en France entre 2012 et 2018. Analyse détaillée des cas de pneumocystose au cours des maladies auto-immunes. Médecine humaine et pathologie. 2021. dumas-04021508

**HAL Id: dumas-04021508**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04021508v1>**

Submitted on 9 Mar 2023

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

## **AVERTISSEMENT**

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2 - L 335.10

**UNIVERSITÉ PARIS CITÉ**

Faculté de Santé

UFR de Médecine

Année 2021

N°

**THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

Présentée et soutenue publiquement le : 21/09/2021

Par

**Simon GALMICHE**

**Infections fongiques invasives au cours des maladies auto-  
immunes : série de cas hospitaliers en France entre 2012 et 2018  
Analyse détaillée des cas de pneumocystoses au cours des maladies  
auto-immunes**

Dirigée par M. le Professeur Benjamin Terrier

JURY

|   |                |
|---|----------------|
| M. le Professeur Thomas Hanslik, PU-PH            | Président      |
| M. le Professeur Benjamin Terrier, PU-PH          | Directeur      |
| Mme la Professeure Sophie Georgin-Lavialle, PU-PH | Membre du jury |
| Mme la Professeure Fanny Lanternier, PU-PH        | Membre du jury |
| M. le Professeur Arnaud Fontanet, PU              | Membre du jury |

## Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier Benjamin Terrier pour son encadrement précis et bienveillant tout au long de ce travail qui aura duré plus de deux ans. Un grand merci au Professeur Françoise Dromer et au Professeur Fanny Lanternier de nous avoir permis de faire cette étude sur ce recueil prospectif très riche et pour leur accompagnement. Je remercie tous les mycologues et internistes de différents centres qui m'ont accueilli ou ont contribué directement au recueil complémentaire. Un merci particulier à Benjamin Thoreau qui m'a aidé pour le plan d'analyses statistiques et notamment le dégagement de clusters.

Merci au Professeur Thomas Hanslik d'avoir accepté de présider ce jury ainsi que pour son accompagnement patient au gré de mes réflexions professionnelles, au Professeur Sophie Georgin-Lavialle qui m'a offert un premier aperçu de la recherche, et au Professeur Arnaud Fontanet auprès de qui je vais pouvoir continuer ce parcours.

Un grand merci aux nombreux médecins chefs rencontrés tout au long de l'internat, tout particulièrement Liem Luong, Charlotte Wemmert, Paul Loubet, Raphaële Mestiri, Benjamin Chaigne, Jérémie Dion et Noémie Abisoror.

Merci à tous les co-internes qui m'ont offert de vraies amitiés au travail, dans un esprit de cohésion que je souhaite pouvoir rencontrer à nouveau : Catherine, Eric, Frédéric, Marta, Laura, Zoé, Yousra, Alexandra, Anastasia, Salam, Simon, Aki, Yacine, Camille, Alexandre. Une pensée toute particulière pour l'équipe de rhumatologie de Bicêtre, notamment Gaétane Nocturne et les co-internes, Lauren, Joanna, Solène et Armance, qui ont toujours été d'un soutien sans faille. Merci Charlotte pour ton amitié et ton soutien au cours d'un stage pas toujours facile et pour tous ces verres place d'Aligre. Un immense merci à la bande des internistes de l'académie de la Bière : Camille, Solène, Clara, et tout particulièrement Chloé et Antoine (et Marius et Basile).

Aux amis hors du parcours médical qui m'ont aidé à garder contact avec le monde : Laure et Albert (et Mahaut ! et les patoch !), Flavien. Merci Charlotte et Virgile pour votre accueil toujours chaleureux. Aux amis rencontrés en Master, Simon, Stéphanie et Louise. Merci Vincent pour ces périples scandinaves et de m'avoir aidé à entrevoir l'intérêt d'une carrière de recherche. Merci Victoire pour tous ces projets plus ou moins couronnés de succès mais toujours entraînants et nos pérégrinations européennes. Merci Isabelle, l'acolyte des aventures viennoises puis parisiennes. Merci aux amis de la sous-colle (Héloïse, Hélène et Aymeric), compagnons de longues soirées studieuses.

Enfin, merci à la fratrie Galmiche (Pierre, Agathe, Victoire et Paul, Marie, Laurent, Timothée, Raphaële et Zélie, Quentin, Emilie, Jules, Diane et Iris) et à mes parents, pour leur soutien continu et toujours adapté au cours de ces douze longues années d'études éprouvantes, engageantes et enthousiasmantes. Promis, plus que le doctorat et c'est fini !

## Table des matières

|      |   |    |
|------|---|----|
| I.   | Introduction .....  | 4  |
| A.   | Définition des infections fongiques invasives .....                     | 4  |
| B.   | Épidémiologie des infections fongiques invasives .....                  | 4  |
| C.   | Les infections fongiques invasives dans les maladies auto-immunes ..... | 5  |
| 1.   | Pneumocystoses.....   | 5  |
| 2.   | Candidoses invasives.....   | 10 |
| 3.   | Aspergilloses invasives .....   | 11 |
| 4.   | Cryptococcoses .....  | 11 |
| 5.   | Autres infections fongiques invasives .....                             | 12 |
| D.   | Objectif.....   | 12 |
| II.  | Méthodes.....   | 13 |
| A.   | Registre RESSIF.....  | 13 |
| B.   | Population .....  | 13 |
| C.   | Centres participants .....  | 14 |
| D.   | Recueil complémentaire .....  | 14 |
| E.   | Analyse statistique .....   | 15 |
| III. | Résultats.....  | 18 |
| A.   | Caractéristiques générales.....   | 18 |
| B.   | Analyse de survie .....   | 26 |
| C.   | Identification de clusters.....   | 30 |
| 1.   | Analyse en composantes multiples et identification de clusters .....    | 30 |
| 2.   | Analyse de survie .....   | 34 |
| D.   | Pneumocystoses .....  | 36 |
| 1.   | Caractéristiques des maladies auto-immunes .....                        | 36 |
| 2.   | Comorbidités.....   | 39 |
| 3.   | Prophylaxie et lymphopénie CD4.....                                     | 39 |
| 4.   | Traitement des maladies auto-immunes .....                              | 40 |
| 5.   | Pronostic et facteurs associés à la mortalité.....                      | 42 |
| IV.  | Discussion.....   | 46 |
| A.   | Considérations générales.....   | 46 |
| B.   | Pneumocystoses .....  | 47 |
| C.   | Forces et limites .....   | 50 |
| V.   | Conclusion.....   | 52 |
| VI.  | Références :.....   | 53 |
| VII. | Annexe .....  | 59 |

## I. Introduction

Les infections fongiques invasives (IFI) surviennent le plus souvent dans un contexte d'immunodépression. Les principaux groupes de patients à risque sont les patients atteints d'hémopathies malignes lymphoïdes ou myéloïdes et les patients transplantés d'organes (transplantation d'organes solides ou allogreffe de cellules souches hématopoïétiques), et l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Les patients atteints de maladies auto-immunes (MAI) sont également immunodéprimés soit par la conséquence directe de la maladie auto-immune soit en raison d'un traitement immunosuppresseur. Les connaissances restent limitées sur les IFI survenant chez les patients atteints de MAI.

### A. Définition des infections fongiques invasives

Les critères diagnostiques des IFI ont fait l'objet de recommandations émises par la European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) et le Mycoses Study Group Education and Research Consortium (MSGERC) mises à jour en 2020 [1]. La distinction entre IFI prouvées, probables et possibles persiste. Les IFI prouvées supposent la mise en évidence mycologique d'un pathogène selon des critères stricts. Les IFI probables doivent rassembler un critère d'hôte, un critère clinique et un critère mycologique, alors que les IFI possibles concernent les situations avec un critère d'hôte et un critère clinique sans critère mycologique. Les critères sont spécifiques à chaque infection fongique (levures, pneumocystoses, mycoses endémiques ou infections à moisissures).

### B. Épidémiologie des infections fongiques invasives

Les données de la littérature font apparaître la prédominance des candidémies et des pneumocystoses. Une analyse des bases de données hospitalières en France entre 2001 et 2010 publiée par Bitar *et al.* a montré que parmi 35 876 IFI identifiées, les plus fréquentes sont par ordre décroissant les candidémies (43,4%), les pneumonies à *Pneumocystis jiroveci* (26,1%), les aspergilloses invasives (23,9%), les cryptococcoses (5,2%) et les mucormycoses (1,5%) [2]. Une étude des infections fongiques dans leur ensemble à partir des registres de santé en Suède menée en 2016 a également retrouvé la prédominance des candidémies, suivies des pneumocystoses et des aspergilloses invasives, alors que les cryptococcoses et mucormycoses restaient très rares [3]. Une revue de la littérature à l'échelle mondiale

retrouve aussi la prédominance des candidoses invasives, suivies des pneumocystoses, des aspergilloses invasives et des cryptococcoses méningées [4].

### C. Les infections fongiques invasives dans les maladies auto-immunes

De nombreux travaux se sont intéressés à la question des IFI dans les MAI, en privilégiant diverses approches : l'étude des MAI concernées pour chaque IFI, à l'inverse l'étude des IFI pour chaque MAI, ou encore l'étude du risque d'IFI sous un traitement immunosuppresseur ou une biothérapie spécifiques.

Nous reprendrons les données existantes de la littérature organisées par type d'IFI.

#### 1. Pneumocystoses

Les pneumonies à *Pneumocystis jiroveci* sont des infections opportunistes possibles au cours des MAI. Celles-ci constituent un des principaux facteurs favorisants. Plusieurs séries dédiées aux pneumocystoses survenues hors de l'infection par le VIH ont montré que les MAI arrivaient en deuxième ou troisième position parmi les principaux facteurs prédisposants, derrière les hémopathies malignes et parfois les transplantations d'organes solides [5–7]. Une méta-analyse portant sur la mortalité des pneumocystoses hors infection par le VIH publiée par Liu *et al* a rapporté que les MAI constituaient les deuxièmes causes les plus fréquentes après les hémopathies malignes [8].

##### a) Rôle des traitements

La corticothérapie systémique constitue un facteur favorisant fréquemment rencontré. Une série de 116 cas de pneumocystoses hors infection par le VIH retrouvait une dose médiane de corticoïdes de 30 mg/jour d'équivalent prednisone [6]. Une étude portant sur 34 cas de pneumocystoses au cours des connectivites rapportait que la grande majorité des cas (32 sur 34) survenait sous corticothérapie systémique avec une dose moyenne élevée de 1,2 mg/kg/jour d'équivalent prednisone [9]. Les agents immunosuppresseurs font également partie des facteurs favorisants : 24 des 34 patients de cette même série étaient traités par un immunosuppresseur (essentiellement le cyclophosphamide ou méthotrexate) [9]. Les études contrôlées manquent toutefois pour donner une véritable définition du risque induit par le traitement.

## b) Mortalité

La mortalité est globalement élevée, estimée à 32% dans cette même série sur 34 cas [9], ou encore à 45% dans la sous-population de 20 cas survenus au cours de maladies inflammatoires dans une série de pneumocystoses hors infection par le VIH [7], tandis qu'une étude de registre hospitalier aux États-Unis des pneumocystoses au cours des connectivites faisait état d'une mortalité hospitalière de 45,7% [10].

## c) Maladies auto-immunes concernées

De nombreux travaux se sont attachés à décrire le risque de pneumocystose au cours de MAI définies. La méta-analyse de Liu *et al.* fournit une estimation du spectre des MAI particulièrement concernées par le risque de pneumocystose : sur les 174 cas au cours des MAI, la polyarthrite rhumatoïde (PR) et le lupus érythémateux systémique (LES), respectivement à 53 et 51 événements, sont les maladies les plus représentées, devant les dermatomyosites (20) et loin devant les sarcoïdoses (3) tandis qu'un seul cas de vascularite associée aux ANCA (VAA) y est inclus (granulomatose avec polyangéite) [8].

### (1) Polyarthrite rhumatoïde

Les cas de pneumocystose au cours de la PR, qui fait partie des MAI les plus fréquentes [11,12], ont fait l'objet de nombreuses séries descriptives. La PR représente la deuxième connectivite dans la série américaine déjà citée [10], ainsi que la première d'une autre série monocentrique française de 23 cas de pneumocystoses au cours des MAI [13]. Une série rétrospective japonaise de 19 cas a retrouvé comme principaux facteurs associés au risque de pneumocystose un âge avancé, de plus fortes doses de corticoïdes et de méthotrexate et davantage de prise d'immunosuppresseurs comparativement à une cohorte de patients atteints de PR indemnes de pneumocystose [14].

Des données plus robustes concernent les pneumocystoses survenues sous traitement par anti-TNF alpha pour une PR. L'analyse d'un registre anglais de la British Society for Rheumatological Biologics Register a rapporté une incidence de 2,0/100 000 personnes-années (intervalle de confiance à 95% : 1,2 – 3,3) sous anti-TNF alpha et de 1,1/100 000 personnes-années (IC 95% : 0,5 – 10,1) sous traitements immunosuppresseurs conventionnels (DMARDs) [15]. Une étude cas-témoins japonaise a rapporté 17 cas sous adalimumab, survenant en médiane 12 semaines après la première injection de l'agent biologique, dans

une population plus âgée que la population contrôle [16]. Une analyse de registre de la Food and Drug Administration (FDA) a mis en évidence 84 cas de pneumocystoses sous infliximab, principalement prescrit pour PR (49 patients) puis pour maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) (14 cas de maladie de Crohn et 2 cas de rectocolite hémorragique). Une part importante des patients recevaient également des corticoïdes (37/84, 44%) et du méthotrexate (38/84, 45%), et l'infection a été responsable d'une mortalité élevée (23 décès soit 27% de mortalité) [17]. Plusieurs analyses de registres japonais de patients atteints de PR traités par agents biologiques ont mis en évidence des risques modérés de pneumocystoses : 20 cas parmi 5000 patients traités par infliximab suivis pendant 6 mois, 14 cas parmi 7091 patients traité par etanercept suivis 24 semaines et 9 cas parmi 3000 patients traités par adalimumab également suivis pendant 24 semaines [18–20]. Quant aux inhibiteurs de l'interleukine-6, une analyse de registre de 3881 patients sous tocilizumab suivis pendant 28 semaines n'a rapporté que cinq épisodes de pneumocystose [21].

### (2) Lupus érythémateux systémique

Des cas de pneumocystose sont également documentés au cours du LES même si les rapports sont moins nombreux et concernent en majorité des cas isolés. Une des principales séries a porté sur une analyse de registre hospitalier aux États-Unis citée ci-dessus où les cas de LES représentaient 94 des 223 cas de pneumocystoses (42,1%) [10]. Une étude cas-témoins menée en Thaïlande portant sur 15 cas dont 3 létaux a retrouvé, comparativement à des témoins atteints de LES sans pneumocystose, une population plus fréquemment traitée par corticoïdes à fortes doses, une atteinte rénale plus fréquente et une lymphopénie globale et CD4 plus profonde [22]. Une série plus ancienne malaisienne de 9 cas, dont 8 sous corticoïdes et 4 sous cyclophosphamide par voie orale, a rapporté 4 décès [23].

### (3) Vascularites associées aux ANCA

Un groupe de maladies où le risque est bien identifié malgré sa faible représentation dans la méta-analyse de Liu *et al.* est celui des VAA. Un essai randomisé dans la granulomatose avec polyangéite (GPA) évaluant le cyclophosphamide oral comparativement à sa forme intraveineuse a rapporté 10 cas en cours de l'essai sur 50 patients inclus au total [24], tandis qu'une étude rétrospective sur 180 cas de GPA retrouvait 11 cas de pneumocystoses (dont un associé à l'infection par le VIH), tous préalablement traités par corticoïdes et

immunosuppresseurs [25]. Les GPA représentent le principal groupe de patients atteints de pneumocystoses dans la série française de 34 cas précédemment citée [9], ainsi que le troisième groupe de malades après les cas de lupus érythémateux systémique et polyarthrite rhumatoïde dans la série américaine de cas hospitaliers citée plus haut [10]. La survenue tardive à distance du traitement d'induction de la VAA est possible : cela concerne 13 des 16 cas rapportés par Metraiah *et al.* (14 avaient reçu initialement une prophylaxie) [26]. Une récente méta-analyse portant sur l'usage du rituximab dans les VAA a recensé 10 cas de pneumocystoses (dont 4 sous prophylaxie, donnée manquante pour les autres) sur un ensemble d'études comportant 1434 patients, témoignant d'un risque de survenue persistant, bien que faible, malgré la diminution de la part des immunosuppresseurs conventionnels au profit des biothérapies [27].

#### (4) Autres MAI

Les pneumocystoses au cours des autres MAI sont globalement peu décrites et constituent vraisemblablement des terrains moins favorables à la survenue de pneumocystose. Les dermatomyosites représentent respectivement les troisième et quatrième causes dans les séries française et américaine déjà citées [9,10]. Le taux de mortalité peut être élevé et évolue selon les séries entre 32% et 57,7% [6,9,10]. Une revue systématique de la littérature des infections fongiques au cours des MICI datant de 2018 a retrouvé 19 cas de pneumocystoses [28]. Sept cas ont été rapportés au cours de l'artérite à cellules géantes (ACG), dont deux létaux, dans la principale série recensée, une étude monocentrique aux États-Unis portant sur 7543 patients suivis sur 33 ans [29]. Les cas de pneumocystoses au cours de la sarcoïdose sont très peu décrits [30,31], une revue de la littérature ayant récemment recensé uniquement sept cas rapportés [32]. La sclérodermie systémique représente une comorbidité à risque relativement marginal de pneumocystose, les principaux cas rapportés étant la douzaine (dont deux décès) décrite dans la série hospitalière américaine déjà citée [10].

#### d) Prophylaxie

Des traitements prophylactiques contre la pneumocystose existent :

- Le traitement de première ligne est le cotrimoxazole (triméthoprime – sulfaméthoxazole), administré par voie orale

- Deux alternatives sont possibles :
  - La pentamidine, administrée par aérosols mensuels
  - L'atovaquone, par voie orale

Leur efficacité au cours des MAI est mal documentée. Une étude chez des patients sous corticothérapie systémique pour une MAI multi-systémique à plus de 30 mg/jour d'équivalent prednisone pendant au moins 4 semaines a comparé rétrospectivement des individus recevant une prophylaxie par cotrimoxazole et d'autres n'en recevant pas. Après ajustement sur un certain nombre de facteurs de confusion potentiels par un score de propension, la prise de prophylaxie était associée à un hazard ratio de survenue de pneumocystose de 0,07 (intervalle de confiance à 95% 0,01-0,54), en faveur d'une utilisation de la prophylaxie dans ces situations [33]. Les données d'efficacité sous traitement immunosuppresseur ou biothérapie dans le cadre de MAI sont actuellement inexistantes.

Les indications de ces traitements prophylactiques dans les MAI sont mal codifiées. Les données les plus robustes concernent les patients sous corticothérapie systémique. L'American Thoracic Society recommande de considérer la prescription d'une prophylaxie spécifique lorsque la corticothérapie dure plus d'un mois à une dose supérieure à 20 mg/jour d'équivalent prednisone [34]. Le niveau de preuve est cependant faible.

Le cadre est davantage défini dans certaines MAI comme les vascularites systémiques. Le protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) dédié aux vascularites nécrosantes systémiques (périartérite noueuse et VAA) actualisé en 2019 recommande une prophylaxie des infections à *Pneumocystis jiroveci* en cas de traitement par cyclophosphamide (induction uniquement), rituximab (induction ou entretien) ou en cas d'usage de tout immunosuppresseur si le taux de lymphocytes T CD4 est inférieur à 300/mm<sup>3</sup>. Le PNDS dédié au LES décrit la pneumocystose comme un événement rare au cours du LES et indique que la prophylaxie peut se discuter chez les patients les plus fortement à risque de développer une pneumocystose : maladie lupique très active, surtout en cas d'atteinte rénale, traitement par corticoïdes à doses importantes ou par immunosuppresseur, surtout en cas de lymphopénie profonde. Aucun taux seuil de lymphocytes CD4 à prendre en compte pour l'indication de la prophylaxie n'est indiqué.

## 2. Candidoses invasives

Les candidoses invasives sont définies par les cas de candidémies et les cas d'infections des tissus profonds à *Candida spp.* Elles sont le plus souvent grevées d'une forte mortalité : des séries de candidoses invasives en réanimation trouvent des chiffres de mortalité allant de 39,3% à 52,4%. Leurs facteurs de risque sont bien documentés : hospitalisation prolongée en réanimation, chirurgie abdominale, pancréatite aiguë nécrosante, hémopathies malignes, cancers solides, immunodépression, transplantation d'organe solide, procédure invasive, nutrition parentérale, hémodialyse, corticoïdes, chimiothérapie et colonisation à *Candida spp.* [35,36].

Les candidoses invasives au cours des MAI sont globalement peu rapportées. Les principales données concernent les MICI. Une revue systématique de la littérature datant de 2017 concernant les infections fongiques (invasives et non invasives) au cours des MICI rapporte une prédominance des infections à *Candida spp.* La plupart des 1524 cas recensés ne sont pas détaillés par site d'infection, et seulement 6 candidémies sont décrites, la plupart des autres infections à *Candida spp.* étant œsophagiennes ou orales. La prise d'anti-TNF alpha apparaît comme le principal facteur favorisant [28]. Une analyse de registre de la FDA portant sur l'ensemble des infections survenues sous anti-TNF alpha au cours des MICI rapporte une majorité d'infections à *Candida spp.* parmi les infections fongiques (197 épisodes parmi 6427 infections rapportées), mais celles-ci comprennent des infections digestives non invasives [37]. La prise d'anti-TNF alpha, seule ou en combinaison avec un immunosuppresseur ou avec une corticothérapie systémique, y est associée à un risque plus élevé d'infection fongique, sans distinction sur le caractère invasif ou non de l'infection fongique (les micro-organismes les plus rapportés sont *Candida spp.*, faisant supposer que la série contient aussi bien des IFI que des infections non invasives). Une série de 33 IFI parmi des patients atteints de LES à début pédiatrique retrouve une prédominance de candidoses invasives (20/33) [38] dont 7 cas létaux. Le niveau d'activité lupique mesuré par le score d'activité SLEDAI-2K était supérieur chez les patients atteints d'IFI comparativement à des cas de LES indemnes d'IFI suivis dans les mêmes centres.

### 3. Aspergilloses invasives

Les données de la littérature sur les aspergilloses invasives au cours des MAI montrent la prédominance des cas de LES. Ceux-ci constituent 38 des 54 cas de la revue systématique datant de 2008 par Stankovic *et al.* [39], et sont grevés d'une mortalité élevée puisque 58% de ces cas relevaient d'un diagnostic post-mortem. Tous ces patients étaient traités par corticothérapie systémique, avec une dose moyenne de 120,5 mg/j (comprenant des patients traités récemment par bolus). Une autre série taïwanaise de 21 cas d'aspergillose invasive au cours du LES a retrouvé une mortalité élevée de 67% (14/21) et, en comparaison avec les autres patients atteints de LES suivis dans le même centre, la mise en évidence d'une pression thérapeutique plus élevée (plus de prise de corticoïdes au seuil de 20 mg/j d'équivalent prednisone, d'azathioprine et de rituximab). Les vascularites, principalement les VAA, peuvent également être le terrain d'aspergilloses invasives : 7 cas sont décrits (2 GPA et 5 polyangéites microscopiques - PAM) dans une série chinoise, dont 5 présentaient une pathologie pulmonaire sous-jacente, et 4 cas létaux [40]. Une autre étude française sur registre multicentrique sur 3 ans portant sur l'ensemble des aspergilloses invasives a retrouvé 18 cas de MAI parmi 393 aspergilloses invasives, dont 5 vascularites (non détaillées), 3 rhumatismes inflammatoires chroniques, 2 glomérulonéphrites et 8 autres MAI non précisées [41]. Les autres MAI sont représentées de façon anecdotique, quelques cas sont notamment rapportés dans la polyarthrite rhumatoïde [42–47] ainsi que dans la maladie de Still [48,49].

### 4. Cryptococcoses

Les MAI sont des terrains favorisés décrits dans les cryptococcoses. Cela ressort d'une étude cas-témoins taïwanaise où les MAI constituent un facteur de risque de cryptococcose neuroméningée et de cryptococcémie [50], et d'une autre étude monocentrique chinoise portant sur les cas de cryptococcose chez des femmes [51]. Les cas de LES représentent 7 des 12 cas rapportés au cours de MAI dans une série rétrospective monocentrique chinoise [52] ainsi que quinze patients (soit la deuxième IFI la plus fréquente après les aspergilloses invasives) dans une autre étude chinoise monocentrique [53]. Il s'agit même de la principale IFI dans la revue systématique de la littérature des IFI au cours du LES publiée par Wang *et al* en 2014 avec 163 cas sur 393 au total [54]. Il faut souligner que la grande majorité des cas rapportés sont issus d'Asie de l'Est ou d'Amérique du Nord : seuls 23 cas étaient décrits en

Europe occidentale. La cryptococcose représente également la première IFI au cours de la sarcoïdose dans la revue systématique de Girard *et al* [30]. Dans une série de 20 cas au cours de la PR, la prise d'adalimumab paraissait augmenter le risque de survenue [55]. Plusieurs cas au cours des anémies hémolytiques auto-immunes (AHA) ont été décrits : cinq cas dans une série chinoise [56] avec plusieurs autres cas rapportés [57–59] survenus sous corticoïdes. Les autres maladies sont souvent rapportées dans le cadre de cas isolés : hépatite auto-immune [60], périartérite noueuse [61].

## 5. Autres infections fongiques invasives

La survenue d'autres IFI est partiellement influencée par la zone géographique. Une série de 158 cas sous anti-TNF alpha aux États-Unis prescrits pour MAI retrouvait 95 cas d'histoplasmoses, 16 cas de coccidioïdomycoses et 6 cas de blastomycoses [62]. Les cas d'histoplasmoses sous anti-TNF alpha sont globalement assez rapportées dans des séries américaines [37,63]. Les autres IFI, notamment les mucormycoses, ne sont rapportées que de façon anecdotique [64]. Une revue de la littérature a recensé en 2014 au total 24 cas de mucormycoses au cours de MAI, principalement dans le LES [65].

### D. Objectif

Les nombreuses données sur les IFI au cours des MAI n'en donnent toutefois qu'un tableau parcellaire. De nombreuses études ont été menées aux États-Unis ou en Asie, avec des populations et écologies distinctes de celles rencontrées en Europe. Les données récentes sont rares, or celles-ci sont particulièrement pertinentes suite aux multiples innovations thérapeutiques récentes dans ce champ. Par ailleurs, les travaux prospectifs multicentriques, avec leurs nombreux intérêts méthodologiques, sont rares dans l'analyse du risque infectieux fongique au cours des MAI.

L'objectif de cette étude était de décrire la population atteinte de MAI présentant un épisode d'IFI en France et d'analyser les facteurs associés à un mauvais pronostic. Nous détaillerons davantage dans ce travail la population atteinte de pneumocystose.

## II. Méthodes

### A. Registre RESSIF

Le Réseau de Surveillance des Infections Fongiques (RESSIF) a été mis en place en 2012 par le Centre National de Référence des mycoses invasives et antifongiques de l'Institut Pasteur. Il comprend 29 centres hospitaliers répartis sur le territoire métropolitain et ultramarin et collige de façon prospective dans un registre national tous les cas d'IFI diagnostiqués dans ces centres. Notre travail a porté sur les épisodes d'IFI signalés dans le registre RESSIF où une MAI a été indiquée.

Les données recueillies concernent de façon non exhaustive :

- l'IFI notamment le germe identifié, le site de l'infection, les signes cliniques, la méthode diagnostique employée, le caractère prouvé, probable ou possible de l'infection, et le traitement antifongique reçu
- le terrain sous-jacent du patient : comorbidités notamment immunodépression, cancer solide ou hémopathie maligne, diabète, chirurgie récente, maladie de système, prise d'immunosuppresseurs, corticoïdes (plus de 0,3 mg/kg/j pendant plus d'un mois), anti-TNF alpha, autre biothérapie
- la survie au cours des 90 jours suivant le diagnostic de l'IFI.

Le détail du recueil prospectif dans le cadre du registre RESSIF est disponible en **annexe**.

Après acceptation du projet par le comité de pilotage du registre RESSIF, l'extraction a été faite pour les patients signalés comme atteints par une maladie de système.

### B. Population

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- Avoir présenté au moins un épisode d'IFI diagnostiqué entre le 1<sup>er</sup> janvier 2012 et le 31 décembre 2018 signalé dans le registre national RESSIF
- Avoir une maladie auto-immune, qu'elle soit multi-systémique ou spécifique d'organe

Les critères de non-inclusion étaient :

- Détail de la maladie auto-immune non disponible
- Maladie sous-jacente non auto-immune (par exemple origine génétique, hémopathie, amylose sans maladie auto-immune associée)

### C. Centres participants

Les centres participants sont les centres hospitalo-universitaires et centres hospitaliers situés dans les villes et territoires suivants : Amiens, Angers, Besançon, Caen, Clermont-Ferrand, Dijon, Fort-de-France, Guyane, Guadeloupe, Limoges, Nantes, Nice, Nîmes, Paris (Cochin, Lariboisière, Necker-Enfants Maladies, Saint-Louis, Quinze-Vingts), Poitiers, Reims, Rennes, Rouen, Saint-Etienne, Strasbourg, Toulouse, Tours, Versailles.

### D. Recueil complémentaire

Afin d'enrichir les informations disponibles sur les MAI, des données supplémentaires ont été recueillies rétrospectivement par analyse sur site des dossiers médicaux, avec l'aide des mycologues et internistes participant au registre du RESSIF ou collaborant au présent travail.

Ces données concernent :

- le détail de la maladie auto-immune concernée
- l'année de diagnostic de la maladie de système
- le devenir à 90 jours pour les données manquantes dans le registre initial
- le détail du traitement de la maladie auto-immune : dose de corticoïdes au moment de l'infection, détail de la biothérapie ou anti-TNF alpha ou immunosuppresseur au moment de l'infection, administration d'immunoglobulines intraveineuses moins de 3 mois avant le diagnostic de l'IFI
- pour les cas de pneumocystoses et cryptococcoses, recueil du compte de lymphocytes totaux et lymphocytes CD4 (valeur absolue et pourcentage) et le rapport CD4/CD8, selon un dosage datant de moins de 3 mois avant le diagnostic de l'IFI
- Pour les cas d'IFI de site articulaire, la réalisation d'un geste invasif articulaire dans les 3 mois ayant précédé le diagnostic de l'IFI

## E. Analyse statistique

L'analyse a compris l'utilisation d'indicateurs descriptifs (médiane, écart inter-quartile). Les comparaisons entre groupes ont été faites par :

- pour les variables quantitatives : test non paramétrique de Kruskal-Wallis global sur la variable
- pour les variables qualitatives : test paramétrique du Chi carré ou non paramétrique exact de Fisher global sur la variable, puis si significatif test de Fisher exact sur les différentes modalités de la variable pour les variables à > 2 catégories

Les associations dont le test statistique estimait une valeur  $p \leq 0.05$  étaient considérées statistiquement significatives.

Nous avons déterminé les facteurs associés à la survie dans les 90 jours suivant le diagnostic de l'IFI par un modèle multivarié de régression de Cox. Le modèle de Cox a été construit pas à pas de façon rétrograde, en incluant initialement les variables qui respectaient la règle des risques proportionnels par analyse des résidus de Schönfeld et avec une analyse univariée retrouvant une association avec une valeur  $p < 0,25$ , puis en retirant progressivement les variables non explicatives après un test de vraisemblance maximale. Nous avons exprimé les associations du modèle multivarié comme des hazard ratios ajustés avec leur intervalle de confiance à 95%.

Nous avons complété la description par une analyse en composantes multiples (ACM) suivie d'une classification ascendante hiérarchique non supervisée à partir des coordonnées en composantes multiples. L'ACM a été réalisée à partir des variables suivantes (pour les participants avec plusieurs IFI ou plusieurs MAI, seule une de chaque a été retenue) :

- Sexe
- MAI regroupées en 7 catégories :
  - Polyarthrite rhumatoïde
  - Rhumatismes inflammatoires chroniques hors polyarthrite rhumatoïde
  - Connectivites autres non incluses dans les catégories ci-dessus
  - Maladies inflammatoire chroniques de l'intestin
  - Vascularites

- Sarcoïdose
- Autres MAI
- Les IFI regroupées en 4 catégories :
  - Pneumocystoses
  - Fongémies
  - Aspergilloses invasives
  - Autres IFI
- Comorbidités :
  - Insuffisance rénale
  - Diabète
  - Variable catégorielle comprenant un facteur favorisant sous-jacent :
    - Transplantation d'organe solide
    - Cancer solide ou hémopathie maligne
    - Chirurgie récente
- Traitements :
  - Corticoïdes
  - Corticoïdes à  $> 0,3$  mg/kg/j d'équivalent prednisone
  - Immunosuppresseurs
  - Biothérapies hors anti-TNF alpha

Un test du log-rank a été utilisé pour comparer la survie dans les 90 jours suivant le diagnostic de l'IFI entre les différents clusters.

Dans le cadre de l'analyse plus détaillée des cas de pneumocystose, afin de déterminer les facteurs pronostiques suite au diagnostic de pneumocystose, nous avons employé des méthodes d'analyse univariée (test du Chi carré ou test exact de Fisher, test de Mann-Whitney) et multivariée : un modèle de régression multiple de Cox à partir des données de survie dans les 90 jours suivant le diagnostic de l'IFI avec une analyse complémentaire en régression logistique en étudiant le statut vivant ou décédé à 90 jours après le diagnostic de l'IFI. L'analyse par régression logistique a été réalisée par construction pas à pas rétrograde, en utilisant le statut décédé ou non à 90 jours comme variable expliquée. Nous avons exprimé les associations du modèle multivarié comme des odds ratios ajustés avec leur intervalle de confiance à 95%.

Le recueil de données supplémentaires a été effectué via le logiciel Excel© et les analyses statistiques ont été menées grâce au logiciel Stata©/IC 15.1.

### III. Résultats

La consultation du registre du RESSIF a permis initialement d'identifier 660 patients pour lesquels une maladie de système a été renseignée et ayant présenté un épisode d'IFI diagnostiqué entre le 1<sup>er</sup> janvier 2012 et le 31 décembre 2018.

Cent-huit patients ont été exclus pour les motifs suivants :

- pas de maladie auto-immune : 76
- aucune information sur la nature de la MAI : 30
- diagnostic d'IFI non retenu : 1
- aspergillose chronique et non invasive : 1

Au total, 552 individus atteints de MAI et ayant présenté un ou des épisodes d'IFI survenus entre le 1<sup>er</sup> janvier 2012 et le 31 décembre 2018 chez des patients ont été inclus.

#### A. Caractéristiques générales

Les pneumocystoses représentent les IFI les plus représentées (n=229, 41,5%), suivies par les fongémies (n=168, 30,4%), les aspergilloses invasives (n=84, 15,2%) et enfin les cryptococcoses (n=18, 3,3%). Treize patients (2,4%) ont présenté plusieurs IFI concomitantes. Le tableau 1 détaille les cas d'IFI concomitantes

**Tableau 1 : Infections fongiques invasives concomitantes chez 13 patients**

| Combinaison  | Effectif |
|--|----------|
| <b>Pneumocystose et aspergillose invasive</b>              | 7        |
| <b>Fongémie et aspergillose invasive</b>                   | 2        |
| <b>Fongémie et pneumocystose</b>                           | 1        |
| <b>Aspergillose invasive et mucormycose</b>                | 1        |
| <b>Pneumocystose et cryptococose</b>                       | 1        |
| <b>Pneumocystose, aspergillose invasive et mucormycose</b> | 1        |

Ainsi, le nombre total d'épisodes pour chaque catégorie d'IFI est :

- Pneumocystoses : 239
- Fongémies : 171
- Aspergillose invasive : 95

- Cryptococcose : 19
- Autres infections fongiques invasives : 43

Le continent de naissance du patient était connu dans 61,1% des cas (n=337). Il s'agissait de l'Europe pour 293 (86,9%) patients, suivi de l'Afrique pour 21 (6,2%) patients, les Amériques pour 16 (4,8%) patients, l'Asie pour 5 (1,6%) patients et l'Océanie pour 2 (0,6%) d'entre eux.

Le **tableau 2** présente les caractéristiques principales des patients regroupés par infection fongique invasive. L'âge médian est plus élevé parmi les cas de pneumocystose et plus bas parmi les cas d'aspergillose invasive. On note une légère prédominance féminine au cours des aspergilloses invasives. Les comorbidités malignes sont fréquentes, particulièrement les cancers solides parmi les cas de fongémie et les hémopathies malignes parmi les cas d'aspergillose invasive. Les patients transplantés d'organes solides sont davantage représentés parmi les cas d'aspergillose invasive. La neutropénie était plus souvent retrouvée parmi les cas d'aspergillose invasive. La présence d'un cathéter central est souvent rapportée au cours des fongémies, particulièrement parmi les 37 patients atteints de MICI (28/37, 76%).

Une part importante des patients étaient pris en charge en réanimation tout particulièrement parmi les cas de fongémie. La mortalité à 90 jours est globalement élevée, estimée à 31,5%, tout particulièrement dans les cas d'aspergillose invasive et de fongémie.

**Tableau 2 : Caractéristiques des patients inclus classés par infection fongique invasive**

|   | <b>Pneumocystose<br/>(n=229)</b> | <b>Fongémie<br/>(n=168)</b> | <b>Aspergillrose<br/>invasive (n=84)</b> | <b>Autre IFI<br/>(n=58)</b> | <b>Plusieurs IFI<br/>(n=13)</b> | <b>Total (n=552)</b> | <b>Valeur p*</b>  |
|---|----------------------------------|-----------------------------|--|-----------------------------|---------------------------------|----------------------|-------------------|
| <b>Caractéristiques sociodémographiques</b> |                                  |                             |  |                             |                                 |                      |                   |
| <b>Age (médiane [EIQ])</b>                  | 68 [59-76]                       | 64 [52-74]                  | 60 [50-70]                               | 64,5 [55-72]                | 67 [58-69]                      | <b>65 (55-74)</b>    | <b>0,0001</b>     |
| <b>Sexe féminin</b>                         | 118 (51,5%)                      | 82 (48,8%)                  | 52 (61,9%)                               | 27 (46,6%)                  | 4 (31%)                         | <b>276 (50%)</b>     | 0,086             |
| <b>Comorbidités</b>                         |                                  |                             |  |                             |                                 |                      |                   |
| <b>Cancer solide</b>                        | 16 (7,0%)                        | 33 (19,6%)                  | 6 (7,1%)                                 | 8 (13,8%)                   | 0                               | <b>61 (11,1%)</b>    | <b>&lt; 0,001</b> |
| <b>Hémopathie maligne</b>                   | 13 (5,7%)                        | 21 (12,5%)                  | 30 (35,7%)                               | 6 (10,3%)                   | 4 (31%)                         | <b>74 (13,4%)</b>    | <b>&lt; 0,001</b> |
| <b>Transplantation d'organe solide</b>      | 8 (3,5%)                         | 9 (5,4%)                    | 11 (13,1%)                               | 1 (1,7%)                    | 2 (16%)                         | <b>31 (5,6%)</b>     | <b>0,009</b>      |
| <b>Diabète de type 1</b>                    | 5 (2,2%)                         | 4 (2,4%)                    | 5 (6,0%)                                 | 1 (1,7%)                    | 0                               | <b>15 (2,7%)</b>     | 0,225             |
| <b>Diabète de type 2</b>                    | 37 (16,2%)                       | 23 (13,7%)                  | 9 (10,7%)                                | 5 (8,6%)                    | 2 (16%)                         | <b>76 (13,8%)</b>    | 0,477             |
| <b>Cathéter central</b>                     | 12 (5,2%)                        | 111 (66,1%)                 | 18 (21,4%)                               | 8 (13,8%)                   | 3 (23%)                         | <b>152 (27,5%)</b>   | <b>&lt; 0,001</b> |
| <b>Neutropénie</b>                          | 0                                | 10 (6,0%)                   | 14 (16,7%)                               | 2 (3,5%)                    | 3 (23%)                         | <b>29 (5,3%)</b>     | <b>&lt; 0,001</b> |
| <b>Insuffisance rénale chronique</b>        | 28 (12,2%)                       | 32 (19,1%)                  | 12 (14,3%)                               | 3 (5,2%)                    | 3 (23,1%)                       | <b>78 (14,1%)</b>    | 0,179             |
| <b>Insuffisance respiratoire chronique</b>  | 13 (5,7%)                        | 21 (12,5%)                  | 7 (8,3%)                                 | 3 (5,2%)                    | 2 (16%)                         | <b>46 (8,3%)</b>     | 0,055             |
| <b>Cirrhose</b>                             | 9 (3,9%)                         | 6 (3,6%)                    | 9 (10,7%)                                | 0                           | 1 (8%)                          | <b>25 (4,6%)</b>     | <b>0,048</b>      |
| <b>Prise en charge</b>                      |                                  |                             |  |                             |                                 |                      |                   |
| <b>Réanimation</b>                          | 67 (29,3%)                       | 72 (42,9%)                  | 31 (36,9%)                               | 9 (15,5%)                   | 7 (54%)                         | <b>186 (33,7%)</b>   | <b>0,018</b>      |
| <b>Mortalité à 90 jours †</b>               | 54 (26,1%)                       | 72 (48,7%)                  | 31 (38,3%)                               | 9 (16,4%)                   | 8 (62%)                         | <b>174 (31,5%)</b>   | <b>&lt; 0,001</b> |

Légende : \* : valeur p : test appliqué aux trois principales catégories d'IFI (pneumocystose, fongémie et aspergillrose invasive) ; † : données manquantes : 48/552 (8,7%)

**Tableau 3 : Maladies auto-immunes et traitements spécifiques des patients inclus classés par infection fongique invasive**

|  | <b>Pneumocystose<br/>(n=229)</b> | <b>Fongémie<br/>(n=168)</b> | <b>Aspergillose<br/>invasive (n=84)</b> | <b>Autre IFI<br/>(n=58)</b> | <b>Plusieurs IFI<br/>(n=13)</b> | <b>Total (n=552)</b> | <b>Valeur p*</b>  |
|--|----------------------------------|-----------------------------|---|-----------------------------|---------------------------------|----------------------|-------------------|
| <b>Maladies auto-immunes</b>                       |                                  |                             |   |                             |                                 |                      |                   |
| <b>Polyarthrite rhumatoïde</b>                     | 55 (24,0%)                       | 28 (16,7%)                  | 15 (17,9%)                              | 12 (20,7%)                  | 2 (16%)                         | <b>112 (20,3%)</b>   | 0,167             |
| <b>RIC hors PR</b>                                 | 14 (6,1%)                        | 8 (4,8%)                    | 12 (14,3%)                              | 4 (6,9%)                    | 0                               | <b>38 (6,9%)</b>     | <b>0,024</b>      |
| <b>Autres connectivites</b>                        | 49 (21,4%)                       | 38 (22,7%)                  | 12 (14,3%)                              | 15 (25,9%)                  | 2 (16%)                         | <b>116 (21,0%)</b>   | 0,275             |
| <b>Vascularites</b>                                | 42 (18,3%)                       | 12 (7,1%)                   | 14 (16,7%)                              | 8 (13,8%)                   | 2 (16%)                         | <b>78 (14,1%)</b>    | <b>0,003</b>      |
| <b>MICI</b>  | 13 (5,7%)                        | 36 (21,4%)                  | 2 (2,4%)                                | 3 (5,2%)                    | 0                               | <b>54 (9,8%)</b>     | <b>&lt; 0,001</b> |
| <b>Sarcoïdose</b>                                  | 19 (8,3%)                        | 10 (6,0%)                   | 10 (11,9%)                              | 6 (10,3%)                   | 1 (8%)                          | <b>46 (8,3%)</b>     | <b>0,272</b>      |
| <b>Autres MAI</b>                                  | 37 (16,2%)                       | 36 (21,4%)                  | 19 (22,6%)                              | 10 (17,2%)                  | 6 (46%)                         | <b>108 (19,6%)</b>   | 0,266             |
| <b>Traitements</b>                                 |                                  |                             |   |                             |                                 |                      |                   |
| <b>Corticoïdes</b>                                 | 167 (72,9%)                      | 87 (51,8%)                  | 49 (58,3%)                              | 36 (62,1%)                  | 7 (54%)                         | <b>346 (62,7%)</b>   | <b>&lt; 0,001</b> |
| - <b>Dont &gt; 0,3mg/kg/j † depuis &gt; 1 mois</b> | 125 (54,6)                       | 64 (38,1%)                  | 36 (42,9%)                              | 24 (41,4%)                  | 5 (38%)                         | <b>254 (46,0%)</b>   | <b>0,004</b>      |
| - <b>Dose quotidienne, médiane [EIQ] ‡</b>         | 20 [10-43,75]                    | 20 [10-40]                  | 35 [10-60]                              | 15 [10-37,5]                | 20 [5-60]                       | <b>20 [10-45]</b>    | 0,65              |
| <b>Immunosuppresseurs</b>                          | 142 (62,0%)                      | 81 (48,2%)                  | 62 (73,8%)                              | 28 (48,3%)                  | 8 (62%)                         | <b>321 (58,2%)</b>   | <b>&lt; 0,001</b> |
| <b>Biothérapie</b>                                 | 33 (14,4%)                       | 19 (11,3%)                  | 16 (19,1%)                              | 5 (8,6%)                    | 2 (15%)                         | <b>75 (13,6%)</b>    | 0,262             |

Légende : \* : valeur p : test appliqué aux trois principales catégories d'IFI (pneumocystose, fongémie et aspergillose invasive) ; RIC : rhumatisme inflammatoire chronique ; PR : polyarthrite rhumatoïde ; MICI : maladies inflammatoires chroniques de l'intestin ; MAI : maladies auto-immunes ; † : équivalent prednisone ; EIQ : écart inter-quartile ; ‡ : données manquantes : 90/346 (26,0%)

Le **tableau 3** présente les maladies auto-immunes regroupées par grandes catégories. Au cours des pneumocystoses, on trouve principalement des PR, autres connectivites et des vascularites. Au cours des fongémies, on trouve principalement des MICI, des connectivites et des PR. Au cours des aspergilloses invasives, on note la surreprésentation des sarcoïdoses par rapport au reste de la population d'étude. Une part importante des patients inclus recevait une corticothérapie et des immunosuppresseurs lors de la survenue de l'IFI, particulièrement les cas de pneumocystose et d'aspergillose invasive.

Certains participants présentaient plusieurs MAI sous-jacentes et certains ont présenté plusieurs IFI concomitantes. Le **tableau 4** résume les effectifs de ces différentes catégories.

**Tableau 4 : Individus présentant une ou plusieurs maladies auto-immunes et une ou plusieurs infections fongiques invasives concomitantes**

|                       |       | Infections fongiques invasives |    |   |       |
|-----------------------|-------|--------------------------------|----|---|-------|
|                       |       | 1                              | 2  | 3 | TOTAL |
| Maladies auto-immunes | 1     | 453                            | 9  | 1 | 463   |
|                       | 2     | 76                             | 3  | 0 | 79    |
|                       | 3     | 10                             | 0  | 0 | 10    |
|                       | TOTAL | 539                            | 12 | 1 | 552   |

Le **tableau 5** détaille les germes responsables des fongémies. On note la prédominance des candidémies et la présence de deux épisodes de fongémie à *Cryptococcus neoformans*.

**Tableau 5 : Germes responsables des fongémies**

| <b>Germe</b>                                       | <b>Effectif</b> | <b>%</b> |
|--|-----------------|----------|
| <i>Candida albicans</i>                            | 82              | 48,0%    |
| <i>Candida glabrata</i>                            | 28              | 16,4%    |
| <i>Candida parapsilosis</i>                        | 20              | 11,7%    |
| <i>Candida tropicalis</i>                          | 12              | 7,0%     |
| <i>Saccharomyces cerevisiae</i>                    | 4               | 2,3%     |
| <i>Candida krusei</i>                              | 3               | 1,8%     |
| <i>Candida orthopsilosis</i>                       | 3               | 1,8%     |
| <i>Clavispora lusitaniae</i>                       | 3               | 1,8%     |
| <i>Cryptococcus neoformans</i>                     | 2               | 1,2%     |
| <i>Candida dubliniensis</i>                        | 1               | 0,6%     |
| <i>Candida inconspicua</i>                         | 1               | 0,6%     |
| <i>Fusarium oxysporum</i>                          | 1               | 0,6%     |
| <i>Kluyveromyces marxianus</i>                     | 1               | 0,6%     |
| <i>Kodamaea ohmeri</i>                             | 1               | 0,6%     |
| <i>Malesezia furfur</i>                            | 1               | 0,6%     |
| <i>Pichia guillier mondii</i>                      | 1               | 0,6%     |
| <i>Trichosporon spp.</i>                           | 1               | 0,6%     |
| Candidémie (germe manquant)                        | 1               | 0,6%     |
| <b>Co-infections</b>                               |                 |          |
| <i>Candida albicans</i> et <i>Candida glabrata</i> | 4               | 2,3%     |
| <i>Candida albicans</i> et <i>Candida krusei</i>   | 1               | 0,6%     |

Le **tableau 6** décrit les candidoses invasives hors fongémies. Le **tableau 7** décrit les autres IFI ainsi que leur site infectieux.

**Tableau 6 : Sites infectieux et germes de candidoses invasives hors fongémies**

| Site infectieux          | Germe  | Effectif |
|--------------------------|--|----------|
| <b>Ostéo-articulaire</b> | <i>Candida albicans</i>                            | 6        |
|                          | <i>Candida parapsilosis</i>                        | 2        |
|                          | <i>Candida glabrata</i>                            | 1        |
| <b>Hépatique</b>         | <i>Candida albicans</i>                            | 1        |
|                          | <i>Candida krusei</i> et <i>Candida tropicalis</i> | 1        |
| <b>Iléo-caecal</b>       | <i>Candida albicans</i>                            | 1        |
| <b>Pulmonaire</b>        | <i>Candida albicans</i>                            | 1        |
|                          | <i>Candida glabrata</i>                            | 1        |
|                          | <i>Candida pararugosa</i>                          | 1        |
|                          | <i>Candida albicans</i> et <i>Candida glabrata</i> | 1        |
| <b>Cardiaque</b>         | <i>Candida parapsilosis</i>                        | 1        |
| <b>Oculaire</b>          | <i>Candida albicans</i>                            | 2        |
| <b>Urinaire</b>          | <i>Candida glabrata</i>                            | 1        |
| <b>TOTAL</b>             |  | 20       |

**Tableau 7 : Autres infections fongiques invasives et leur site infectieux**

| <b>Germe</b>                        |                   | <b>Site infectieux</b>             | <b>Effectif (n)</b> |
|-------------------------------------|-------------------|------------------------------------|---------------------|
| <i>Alternaria infectoria</i>        |                   | Cutané                             | 3                   |
| <i>Histoplasma capsulatum</i>       |                   | Pulmonaire                         | 1                   |
|                                     |                   | Disséminée                         | 1                   |
|                                     |                   | Ostéo-articulaire                  | 1                   |
| <i>Alternaria spp.</i>              |                   | Cutané                             | 1                   |
| <i>Scedosporium apiospermum</i>     |                   | Cutané                             | 1                   |
| <i>Chaetomium funicola</i>          |                   | Pulmonaire                         | 1                   |
| <i>Coccidioides spp.</i>            |                   | Pulmonaire                         | 1                   |
| <i>Trichoderma orientale</i>        |                   | Pulmonaire                         | 1                   |
| <i>Pichia anomala</i>               |                   | Oculaire                           | 1                   |
| <i>Fusarium oxysporum</i>           |                   | Oculaire                           | 1                   |
| <i>Rhizopus oryzae</i>              |                   | Oculaire                           | 1                   |
| <i>Scedosporium dehoogii</i>        |                   | Oculaire                           | 1                   |
| <i>Fusarium proliferatum</i>        |                   | ORL                                | 1                   |
| <i>Phaeoacremonium parasiticum</i>  |                   | Ostéo-articulaire                  | 1                   |
| <i>Pseudallescheria ellipsoidea</i> |                   | Ostéo-articulaire                  | 1                   |
| <i>Mucor indicus</i>                |                   | Digestif                           | 1                   |
| <b>Non documenté</b>                | Mucormycose       | Pulmonaire (n=1)<br>Manquant (n=1) | 2                   |
|                                     | Mycétome probable | Peau                               | 1                   |

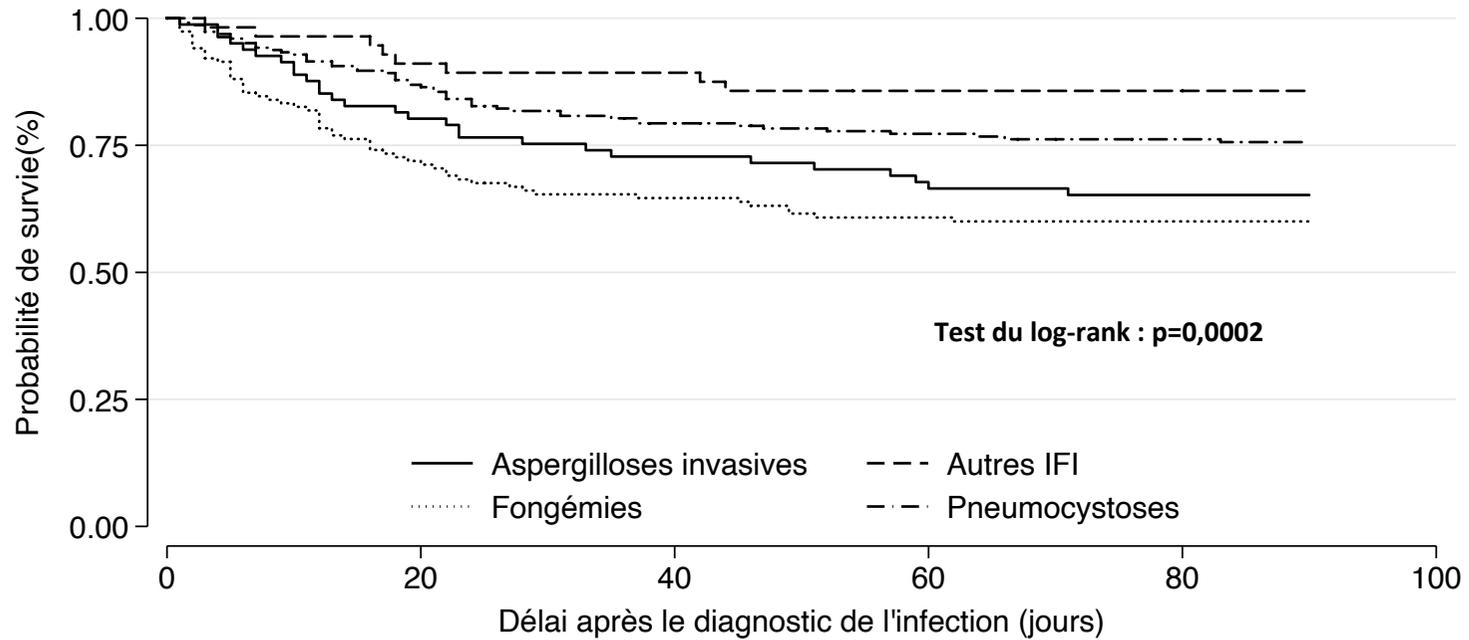
## B. Analyse de survie

Les courbes de Kaplan-Meier de survie dans les 90 jours suivant le diagnostic sont présentées en **figure 1**. Le test du log-rank met en évidence une différence de survie entre les différentes IFI, avec du pronostic le plus défavorable au plus favorable, les fongémies, les aspergilloses invasives, les pneumocystoses et les autres IFI.

L'analyse de survie au cours des 90 jours suivant la date de diagnostic selon un modèle de Cox est présentée en **tableau 8 et figure 2**.

Dans ce modèle multivarié, le pronostic est plus sévère pour les patients atteints de fongémie ainsi que dans une moindre mesure pour ceux atteints d'aspergillose invasive comparativement aux cas de pneumocystoses. L'âge avancé, la prise de corticoïdes (à une dose > 0.3 mg/kg/jour d'équivalent prednisone depuis plus d'un mois) et une cirrhose sous-jacente sont également associées à un pronostic défavorable.

Figure 1 : Courbes de Kaplan-Meier de survie dans les 90 jours suivant le diagnostic de l'IFI selon le type d'infection fongique invasive



| Individus à risque      | 0   | 10  | 20  | 30  | 40  | 50  | 60  | 70  | 80  | 90  |
|-------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Aspergilloses invasives | 81  | 74  | 65  | 60  | 58  | 57  | 54  | 52  | 50  | 50  |
| Autres IFI              | 56  | 54  | 51  | 50  | 50  | 48  | 47  | 47  | 47  | 46  |
| Fongémies               | 153 | 119 | 99  | 89  | 88  | 80  | 79  | 74  | 73  | 71  |
| Pneumocystoses          | 226 | 207 | 188 | 170 | 160 | 151 | 145 | 140 | 137 | 132 |

Légende : individus avec plusieurs IFI concomitantes exclus de l'analyse ; 23 participants (dont 21 décédés et 2 perdus de vue) avaient une date de censure égale ou antérieure à la date de début et ne sont pas pris en compte dans l'analyse de survie.

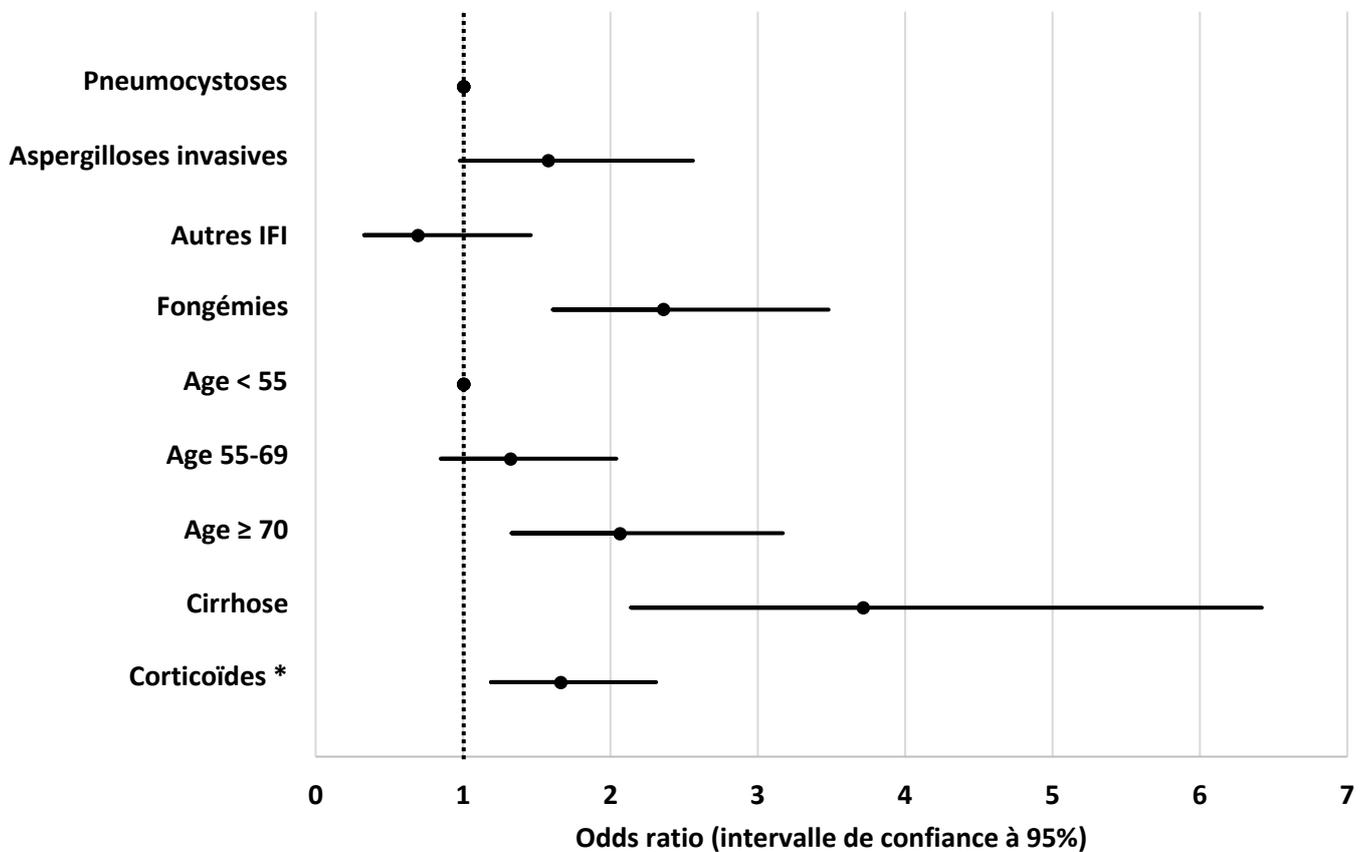
**Tableau 8 : Modèle de Cox pour l'analyse de survie dans les 90 jours suivant le diagnostic de l'infection fongique invasive**

|                                | <b>Effectif (n)</b> | <b>Hazard Ratio</b> | <b>Intervalle de confiance à 95%</b> | <b>p</b> |
|--------------------------------|---------------------|---------------------|--------------------------------------|----------|
| <b>Pneumocystoses</b>          | 229                 | Référence           | -                                    | -        |
| <b>Fongémies</b>               | 168                 | 2.36                | 1.61-3.48                            | < 0.001  |
| <b>Aspergilloses invasives</b> | 84                  | 1.58                | 0.98-2.56                            | 0.061    |
| <b>Autres IFI</b>              | 58                  | 0.69                | 0.33-1.46                            | 0.334    |
| <b>Age &lt;55</b>              | 149                 | Référence           | -                                    | -        |
| <b>Age 55-69</b>               | 199                 | 1.32                | 0.85-2.04                            | 0.216    |
| <b>Age ≥ 70</b>                | 191                 | 2.06                | 1.33-3.17                            | 0.001    |
| <b>Cirrhose</b>                | 24                  | 3.71                | 2.14-6.42                            | < 0.001  |
| <b>Corticoïdes *</b>           | 249                 | 1.66                | 1.19-2.31                            | 0.003    |

Légende : les patients avec plusieurs IFI concomitantes n'ont pas été pris en compte ; 23 participants (dont 21 décédés et 2 perdus de vue) avaient une date de censure égale ou antérieure à la date de début et ne sont pas pris en compte dans l'analyse de survie ; \* : à une dose d'au moins 0.3 mg/kg/jour d'équivalent prednisone depuis 1 mois

Après élimination des variables suivantes non associées au risque de mortalité : Vasculrite à ANCA, dermatomyosite, sarcoïdose, sexe, diabète de type 1 ou de type 2, insuffisance rénale, insuffisance respiratoire, neutropénie, infection bactérienne concomitante, infection virale concomitante, immunosuppresseurs, biothérapie, anti-TNF alpha, immunoglobulines polyvalentes intraveineuses, cancer solide sous-jacent, hémopathie maligne sous-jacente.

**Figure 2 : Modèle de Cox pour l'analyse de survie dans les 90 jours suivant le diagnostic de l'infection fongique invasive**



Légende : les patients avec plusieurs IFI concomitantes n'ont pas été pris en compte ; 23 participants (dont 21 décédés et 2 perdus de vue) avaient une date de censure égale ou antérieure à la date de début et ne sont pas pris en compte dans l'analyse de survie ; pneumocystoses et âge < 55 constituent les variables de référence respectives pour le type d'infection fongique invasive et l'âge en catégories ; \* : à une dose d'au moins 0.3 mg/kg/jour d'équivalent prednisone depuis 1 mois

Après élimination des variables suivantes non associées au risque de mortalité : Sexe, Polyarthrite rhumatoïde, vascularite à ANCA, dermatomyosite, sarcoïdose, diabète de type 1 ou de type 2, insuffisance rénale, insuffisance respiratoire, neutropénie, infection bactérienne concomitante, infection virale concomitante, immunosuppresseurs, biothérapie, anti-TNF alpha, immunoglobulines polyvalentes intraveineuses, cancer solide sous-jacent, hémopathie maligne sous-jacente.

## C. Identification de clusters

### 1. Analyse en composantes multiples et identification de clusters

Afin d'identifier des clusters de patients se regroupant selon leurs caractéristiques, nous avons réalisé une ACM. L'ACM dégage des contributions des variables pour les deux premières dimensions qui sont représentées en **figures 3A et 3B**.

Le clustering hiérarchisé sur les coordonnées en composantes multiples a dégagé trois clusters dont les coordonnées selon les deux premières dimensions sont présentées en **figure 4**.

Les caractéristiques de ces trois clusters sont résumées en **tableau 9**.

Parmi les résultats notables, nous soulignons dans le cluster 1 :

- La surreprésentation des connectivites hors rhumatismes inflammatoires chroniques, de vascularites, avec des MAI de diagnostic récent le plus souvent
- Une nette prédominance des pneumocystoses
- La quasi-intégralité des patients étaient traités par corticoïdes à dose souvent élevées (médiane 40 mg/j d'équivalent prednisone)

Le cluster 2 comprend :

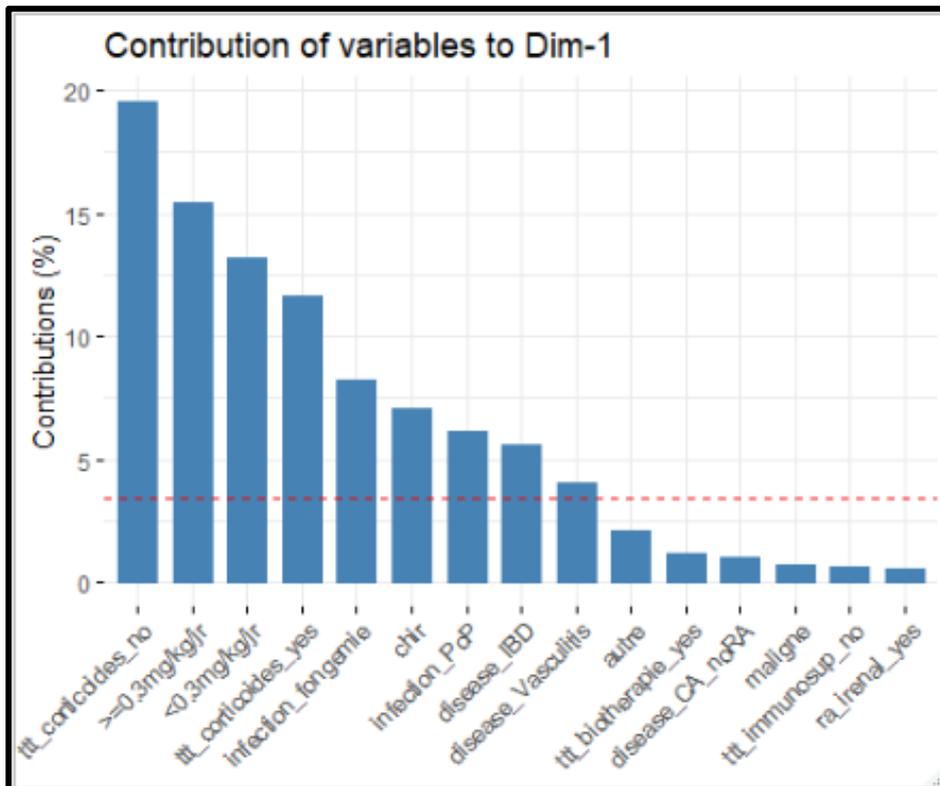
- Davantage de patients atteints de PR
- Une MAI de diagnostic plus ancien
- Principalement des pneumocystoses et des aspergilloses invasives
- Une corticothérapie souvent à faibles doses et une proportion importante sous immunosuppresseurs

Le cluster 3 est remarquable par :

- La prédominance des MICI
- L'inclusion quasi-exclusive de fongémies
- Une pression thérapeutique modérée en corticoïdes et faible en immunosuppresseurs

Figure 3 : Contributions des variables aux première (A) et deuxième (B) dimensions de l'analyse en composantes multiples

A



B

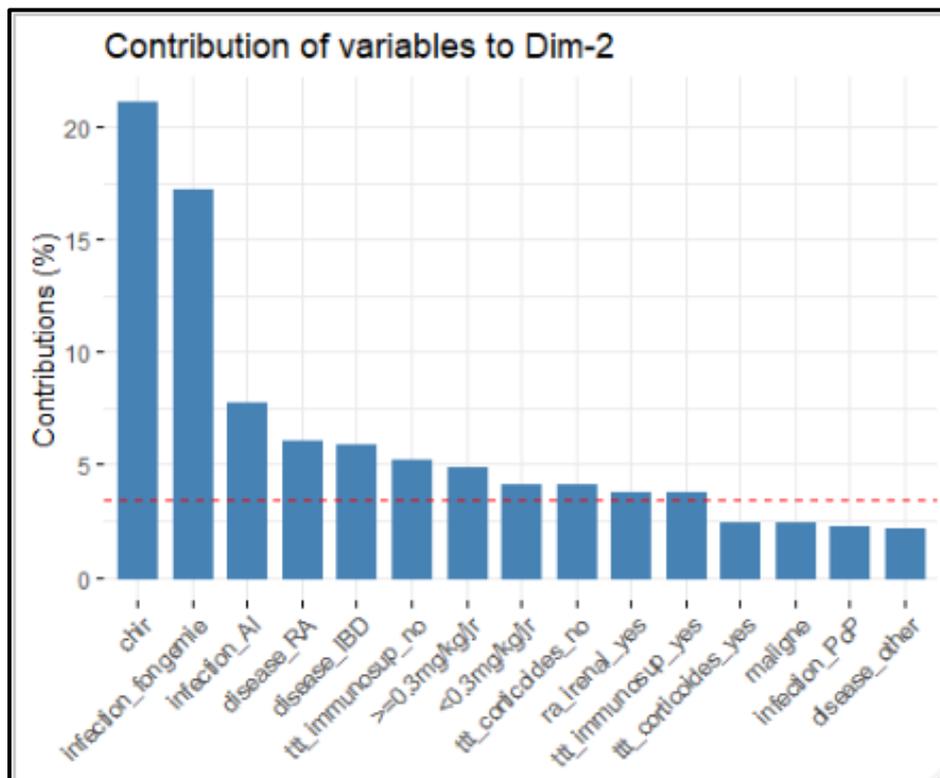
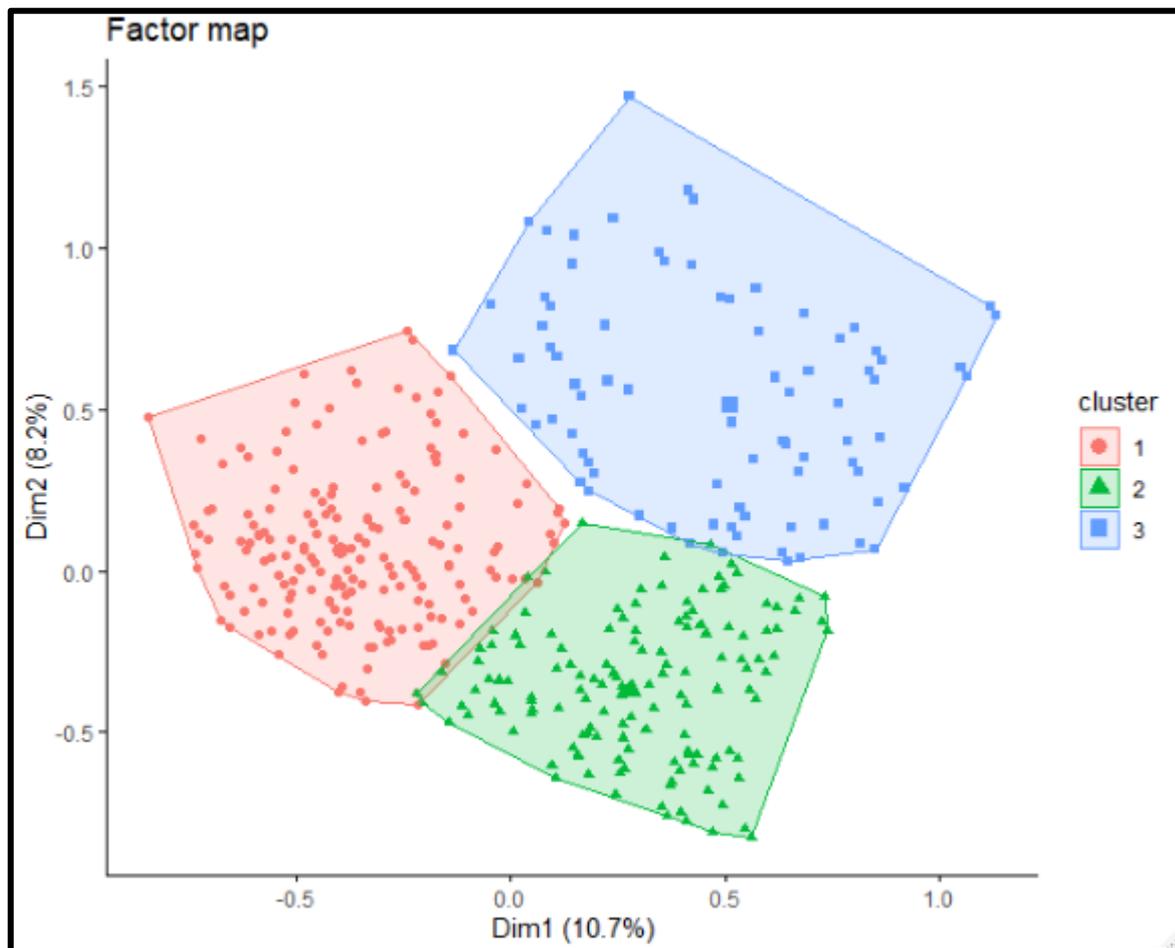


Figure 4 : Clusters d'individus selon les coordonnées sur les deux premières dimensions en composantes multiples



**Tableau 9 : Caractéristiques des clusters obtenus après clusterisation hiérarchique non supervisée**

|   | <b>Cluster 1<br/>(n=263)</b> | <b>Cluster 2<br/>(n=186)</b> | <b>Cluster 3<br/>(n=103)</b> | <b>TOTAL<br/>(n=552)</b> | <b>Valeur p</b>   |
|---|------------------------------|------------------------------|------------------------------|--------------------------|-------------------|
| <b>Sexe masculin</b>                                  | 132 (50.2%)                  | 96 (51.6%)                   | 48 (46.6%)                   | 276 (50.0%)              | <b>0.7142</b>     |
| <b>Age (années), médiane [EIQ]</b>                    | 65 [56-75]                   | 65 [55-74]                   | 65 [52-75]                   | 65 [56-75]               | <b>0.4379</b>     |
| <b>Maladies auto-immunes</b>                          |                              |                              |                              |                          |                   |
| <b>Polyarthrite rhumatoïde</b>                        | 32 (12.2%)                   | 67 (36.0%)                   | 13 (12.6%)                   | 112 (20.3%)              | <b>&lt;0.0001</b> |
| <b>RIC hors PR</b>                                    | 8 (3.0%)                     | 25 (13.4%)                   | 5 (4.9%)                     | 38 (6.9%)                | <b>&lt;0.0001</b> |
| <b>Autres connectivites</b>                           | 70 (26.6%)                   | 24 (12.9%)                   | 22 (21.4%)                   | 116 (21.0%)              | <b>0.0020</b>     |
| <b>Vascularites</b>                                   | 61 (23.2%)                   | 13 (7.0%)                    | 4 (3.9%)                     | 78 (14.1%)               | <b>&lt;0.0001</b> |
| <b>MICI</b>   | 7 (2.7%)                     | 10 (5.4%)                    | 37 (35.9%)                   | 54 (9.8%)                | <b>&lt;0.0001</b> |
| <b>Sarcoïdose</b>                                     | 24 (9.1%)                    | 21 (11.3%)                   | 1 (1.0%)                     | 46 (8.3%)                | <b>0.0080</b>     |
| <b>Autres MAI</b>                                     | 61 (23.2%)                   | 26 (14.0%)                   | 21 (20.4%)                   | 108 (19.6%)              | <b>0.0514</b>     |
| <b>Ancienneté de la MAI (années), médiane [EIQ] *</b> | 1 [0-9]                      | 6 [1-17]                     | 8 [1-19]                     | 4 [1-12]                 | <b>&lt;0.0001</b> |
| <b>Infections fongiques invasives</b>                 |                              |                              |                              |                          |                   |
| <b>Pneumocystose</b>                                  | 154 (58.6%)                  | 81 (43.5%)                   | 0                            | 235 (42.6%)              | <b>&lt;0.0001</b> |
| <b>Fongémie</b>                                       | 45 (17,1%)                   | 30 (16,1%)                   | 95 (92.2%)                   | 167 (30.3%)              | <b>&lt;0.0001</b> |
| <b>Aspergillose invasive</b>                          | 42 (16.0%)                   | 47 (25.3%)                   | 0                            | 89 (16.1%)               | <b>&lt;0.0001</b> |
| <b>Autre IFI</b>                                      | 22 (8.4%)                    | 28 (15,1%)                   | 8 (7.8%)                     | 61 (11.1%)               | <b>0.045</b>      |
| <b>Traitement</b>                                     |                              |                              |                              |                          |                   |
| <b>Corticoïdes</b>                                    | 258 (98.1%)                  | 43 (23.1%)                   | 45 (43.7%)                   | 346 (62.7%)              | <b>&lt;0.0001</b> |
| <b>- dont &gt; 0.3mg/kg/j † depuis &gt; 1 mois</b>    | 222 (84.4%)                  | 3 (1.6%)                     | 29 (28.4%)                   | 254 (46.0%)              | <b>&lt;0.0001</b> |
| <b>- Dose quotidienne †, médiane [EIQ] ‡</b>          | 40 [20-50]                   | 8 [5-10]                     | 15 [10-30]                   | 20 [10-40]               | <b>&lt;0.0001</b> |
| <b>Immunosuppresseurs</b>                             | 162 (61.6%)                  | 124 (66.7%)                  | 33 (32.0%)                   | 319 (57.8%)              | <b>&lt;0.0001</b> |
| <b>Biothérapie</b>                                    | 43 (16.3%)                   | 20 (10.8%)                   | 10 (9.7%)                    | 73 (13.2%)               | <b>0.1142</b>     |
| <b>Décès à 90 jours</b>                               | 99 (37.6%)                   | 42 (22.6%)                   | 36 (35.0%)                   | 177 (32.1%)              | <b>0.0051</b>     |

Légende : RIC : rhumatisme inflammatoire chronique ; PR : polyarthrite rhumatoïde ; MICI : maladies inflammatoires chroniques de l'intestin ; MAI : maladies auto-immunes ; EIQ : écart inter-quartile ; † : équivalent prednisone ; \* : donnée manquante pour 140 patients sur 552 ; ‡ : données manquantes : 90/346 (26,0%) ; Valeur p : valeur p pour le test portant sur l'ensemble de la variable (ou l'ensemble de la modalité pour les variables à >2 modalités)

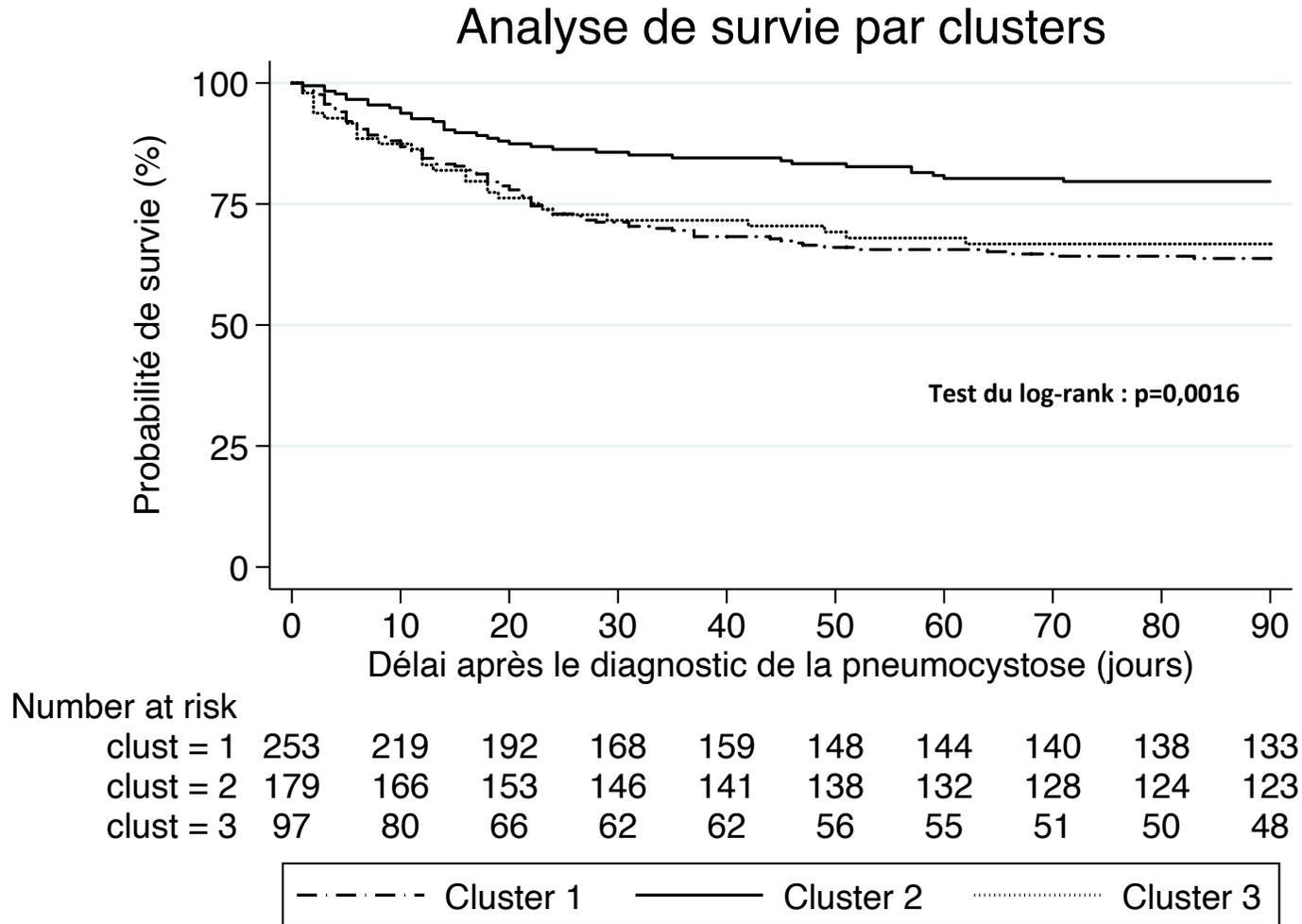
## 2. Analyse de survie

L'analyse de survie dans les 90 jours suivant le diagnostic de l'IFI met en évidence une évolution plus péjorative pour les clusters 1 et 3.

Les courbes de survie de Kaplan-Meier sont présentées en **figure 5**.

Il apparaît que la clusterisation hiérarchique qui ne repose pas sur le critère de mortalité produit des clusters de pronostics différents : le pronostic est plus favorable pour le cluster 2 (caractérisé notamment par de faibles doses de corticoïdes) comparativement aux clusters 1 et 3.

Figure 5 : Courbes de Kaplan-Meier de survie de chaque cluster



Légende : 23 participants (dont 21 décédés et 2 perdus de vue) avaient une date de censure égale ou antérieure à la date de diagnostic et ne sont pas pris en compte dans l'analyse.

## D. Pneumocystoses

Les pneumocystoses représentent la principale IFI notifiée dans le registre du RESSIF chez des patients atteints de MAI. Elles représentent 43,2% de l'ensemble des IFI signalées soit 239 épisodes infectieux (dont 10 chez des patients atteints d'une autre IFI concomitante, qui sont présentés avec les autres cas de pneumocystose pour la suite de ce travail), raison pour laquelle nous les avons analysées de façon plus détaillée.

### 1. Caractéristiques des maladies auto-immunes

Comme détaillé dans le **tableau 10**, les MAI les plus représentées sont la PR, les VAA (au premier rang desquelles la PAM), les dermatomyosites et les sarcoïdoses. Parmi les 20 patients atteints de sarcoïdose, le diagnostic de la maladie auto-immune a été concomitant (ancienneté <1 an) de celui de la pneumocystose chez 8 patients (40%).

**Tableau 10 : Maladies auto-immunes sous-jacentes parmi les patients atteints de pneumocystoses**

|  | <b>MAI isolée</b> | <b>Associée à une autre MAI</b> | <b>Associée à deux autres MAI</b> | <b>TOTAL</b> |
|--|-------------------|---------------------------------|-----------------------------------|--------------|
| <b>Polyarthrite rhumatoïde</b>               | 50                | 8                               | 0                                 | 58           |
| <b>Dermatomyosites</b>                       | 20                | 2                               | 1                                 | 23           |
| <b>Sarcoïdose</b>                            | 17                | 3                               | 0                                 | 20           |
| <b>Vascularites à ANCA :</b>                 | 26                | 3                               | 0                                 | 29           |
| - PAM  | 11                | 2                               | 0                                 | 13           |
| - GPA  | 10                | 1                               | 0                                 | 11           |
| - VAA inclassée                              | 3                 | 0                               | 0                                 | 3            |
| - GEPA                                       | 2                 | 0                               | 0                                 | 2            |
| <b>ACG</b>                                   | 9                 | 4                               | 0                                 | 13           |
| <b>SGS</b>                                   | 6                 | 6                               | 0                                 | 12           |
| <b>Sclérodermie</b>                          | 9                 | 3                               | 0                                 | 12           |
| <b>Maladie de Crohn</b>                      | 8                 | 2                               | 0                                 | 10           |
| <b>Lupus</b>                                 | 6                 | 1                               | 0                                 | 7            |
| <b>PPR</b>                                   | 5                 | 2                               | 0                                 | 7            |
| <b>Rhumatisme psoriasique</b>                | 5                 | 2                               | 0                                 | 7            |
| <b>AHAI</b>                                  | 4                 | 2                               | 1                                 | 7            |
| <b>PTI</b>                                   | 4                 | 2                               | 1                                 | 7            |
| <b>Psoriasis</b>                             | 2                 | 4                               | 0                                 | 6            |
| <b>SPA</b>                                   | 2                 | 2                               | 0                                 | 4            |
| <b>Myasthénie</b>                            | 4                 | 0                               | 0                                 | 4            |
| <b>RCH</b>                                   | 3                 | 0                               | 1                                 | 4            |
| <b>Pemphigus vulgaire</b>                    | 3                 | 0                               | 0                                 | 3            |
| <b>Hépatite auto-immune</b>                  | 2                 | 0                               | 1                                 | 3            |
| <b>Pneumopathie interstitielle inclassée</b> | 1                 | 2                               | 0                                 | 3            |
| <b>Maladie de Berger</b>                     | 2                 | 0                               | 0                                 | 2            |
| <b>Cirrhose auto-immune</b>                  | 2                 | 0                               | 0                                 | 2            |
| <b>Connectivite inclassée</b>                | 2                 | 0                               | 0                                 | 2            |
| <b>Syndrome des antiphospholipides</b>       | 0                 | 2                               | 0                                 | 2            |
| <b>Maladie de Basedow</b>                    | 1                 | 1                               | 0                                 | 2            |
| <b>Pemphigoïde bulleuse</b>                  | 2                 | 0                               | 0                                 | 2            |
| <b>PIC</b>                                   | 2                 | 0                               | 0                                 | 2            |
| <b>Vascularite à IgA</b>                     | 1                 | 1                               | 0                                 | 2            |
| <b>RIC inclassé</b>                          | 2                 | 0                               | 0                                 | 2            |
| <b>Protéinose alvéolaire pulmonaire</b>      | 1                 | 0                               | 0                                 | 1            |
| <b>Syndrome d'Evans</b>                      | 1                 | 0                               | 0                                 | 1            |
| <b>Maladie IgG4</b>                          | 1                 | 0                               | 0                                 | 1            |
| <b>PINS</b>                                  | 1                 | 0                               | 0                                 | 1            |
| <b>Syndrome de chevauchement</b>             | 1                 | 0                               | 0                                 | 1            |
| <b>Vascularite cérébrale</b>                 | 1                 | 0                               | 0                                 | 1            |
| <b>Vascularite cryoglobulinémique</b>        | 1                 | 0                               | 0                                 | 1            |

|   |   |   |   |   |
|---|---|---|---|---|
| <b>Fibrose pulmonaire idiopathique</b>              | 0 | 1 | 0 | 1 |
| <b>Maladie de Still</b>                             | 0 | 1 | 0 | 1 |
| <b>VUH</b>  | 0 | 1 | 0 | 1 |
| <b>Maladies des agglutinines froides</b>            | 0 | 1 | 0 | 1 |
| <b>Néphropathie à lésions glomérulaires minimes</b> | 0 | 1 | 0 | 1 |
| <b>Neutropénie auto-immune</b>                      | 0 | 1 | 0 | 1 |
| <b>Polychondrite atrophiante</b>                    | 0 | 1 | 0 | 1 |
| <b>Maladie de Castelman</b>                         | 0 | 0 | 1 | 1 |
| <b>Cholangite sclérosante primitive</b>             | 0 | 0 | 1 | 1 |
| <b>Lichen plan</b>                                  | 0 | 0 | 1 | 1 |

**Légende :** PAM : polyangéite microscopique ; GPA : granulomatose avec polyangéite ; ACG : artérite à cellules géantes ; SGS ; syndrome de Gougerot-Sjögren ; PPR ; pseudopolyarthrite rhizomélitique ; AHAI : anémie hémolytique auto-immune ; PTI : purpura thrombopénique immunologique ; RCH : rectocolite hémorragique ; VAA : vascularite associée aux ANCA ; GEPA : granulomatose éosinophilique avec polyangéite ; PIC : pneumopathie interstitielle commune ; SPA : Spondylarthropathie ; RIC : rhumatisme inflammatoire chronique ; Maladie IgG4 : maladie associée aux IgG4 ; PINS : pneumopathie interstitielle non spécifique ; VUH : vascularite urticarienne hypocomplémentémique

Les combinaisons de MAI les plus représentées étaient :

- PR et syndrome de Gougerot-Sjögren : n=4
- Artérite à cellules géantes et pseudopolyarthrite rhizomélitique : n=2
- Sarcoïdose et psoriasis : n=2

L'ancienneté du diagnostic de la maladie auto-immune était disponible pour 188 patients (78,7%) et était en médiane de 2 ans (EIQ : [0-11]).

Le **tableau 11** décrit l'ancienneté de la maladie auto-immune dans le détail des différentes maladies.

**Tableau 11 : Ancienneté de la maladie auto-immune parmi les patients atteints de pneumocystose**

|                                   | Effectif (données manquantes) | Médiane<br>(années) | EIQ    |
|-----------------------------------|-------------------------------|---------------------|--------|
| <b>PR*</b>                        | 58 (13)                       | 9                   | 3-18   |
| <b>Vascularites*†</b>             | 46 (11)                       | 1                   | 0-6    |
| <b>- Dont vascularites à ANCA</b> | 29 (7)                        | 1                   | 0-5    |
| <b>Sarcoïdose</b>                 | 20 (4)                        | 2                   | 0-20,5 |
| <b>Dermatomyosites†</b>           | 23 (3)                        | 0                   | 0-1    |
| <b>Patients avec autres MAI</b>   | 94 (23)                       | 2                   | 1-11   |
| <b>Total</b>                      | 239 (51)                      | 2                   | 0-11   |

Légende : \* : 1 patient avec à la fois une PR et une vascularite à ANCA ; † : 1 patient avec à la fois une vascularite urticarienne hypocomplémentémique et une dermatomyosite.

Les PR sont en moyenne de diagnostic plus ancien que les autres MAI : test non paramétrique de Mann-Whitney  $p=0,0001$ .

## 2. Comorbidités

Une proportion importante des patients étaient pris en charge en service de réanimation au moment du diagnostic de la pneumocystose (73/239, 30,5%). Seize patients (6,7%) présentaient un cancer solide, principalement des cancers broncho-pulmonaires (n=4), urinaires (n=3), digestifs (n=3), les autres types de cancers étaient peu représentés (un cas de cancer urologique, un mélanome, un insulinome et un cancer mammaire). Seize patients (6,7%) avaient une hémopathie maligne, principalement des lymphomes (n=11), 2 cas de myélome multiple, 2 cas de leucémie lymphoïde chronique et une hémopathie maligne indéterminée.

## 3. Prophylaxie et lymphopénie CD4

Seuls 7 patients recevaient un traitement prophylactique de la pneumocystose au moment du diagnostic de l'infection, principalement par cotrimoxazole (6 patients) tandis qu'un patient recevait des aérosols de pentamidine.

La mesure du taux de lymphocytes T CD4 n'avait été réalisée dans les 3 mois précédant l'infection que chez 77 patients, soit 32,2% de l'effectif. La médiane du taux de lymphocytes CD4 était de  $472,5/\text{mm}^3$  (écart inter-quartile : [198 – 858]), dont 20/77 (25,6%) avaient un

taux brut inférieur à 200/mm<sup>3</sup>. Le pourcentage de lymphocytes CD4 sur les lymphocytes totaux était en médiane de 49,6% (EIQ : [36,8 – 65,3]). Le rapport lymphocytes T CD4 sur lymphocytes T CD8 était en médiane de 2,22 (EIQ : [1,32 – 4,26]). Le taux de lymphocytes totaux a été mesuré chez 141 patients (59,0%) et était en médiane de 883 (EIQ : [450 – 1563]). Aucune mesure du taux de lymphocytes CD4 n'est disponible chez les 7 patients qui recevaient une prophylaxie anti-pneumocystose.

Parmi les 15 patients décédés pour lesquels nous disposons de la mesure du taux de lymphocytes CD4, le taux médian était de 642/mm<sup>3</sup> (EIQ : [110 – 985]), sans différence significative avec le taux médian chez les 55 patients non décédés (464,5/mm<sup>3</sup>, EIQ : [209 – 844,5]) (test de Mann-Whitney : p=0,62).

#### 4. Traitement des maladies auto-immunes

**Le tableau 12** détaille les principaux traitements reçus par les patients au moment du diagnostic de pneumocystose. Seules les principales MAI sont représentées. Les principaux traitements immunosuppresseurs étaient le méthotrexate (n=82, dont 43 pour PR), l'azathioprine (n=19) et le cyclophosphamide (n=14). La principale biothérapie associée était le rituximab (n=26), le plus souvent indiqué pour une VAA (n=6), un purpura thrombopénique immunologique (n=4), une dermatomyosite, une myasthénie ou un pemphigus vulgaire (n=3 chacun).

Seuls 26 patients ne recevaient aucun traitement spécifique de la maladie auto-immune au moment du diagnostic. Parmi ceux-ci, 7 avaient une comorbidité maligne (deux cas de cancer du poumon, 5 cas d'hémopathies malignes). Parmi les 19 patients sans traitement ni comorbidité maligne, 4 étaient atteints de sarcoïdose et 4 de VAA.

**Tableau 12 : Traitements spécifiques de la maladie auto-immune chez les patients atteints de pneumocystose au moment du diagnostic de l'infection fongique**

| Maladie auto-immune                    | Corticoïdes* | Immunosuppresseurs   | Anti-TNF  | Autre biothérapie  |
|--|--------------|--|---|--|
| <b>Polyarthrite rhumatoïde (n=58)†</b> | <b>17</b>    | <b>50</b><br>Méthotrexate : n=42<br>Léflunomide : n=3<br>Chimiothérapie (schéma R-CHOP) : n=1      | <b>5</b><br>Everolimus et :<br>- Tacrolimus : n=1<br>- Méthotrexate : n=1<br>Manquant : n=2 | <b>10</b><br>Adalimumab : n=2<br>Etanercept : n=1<br>Infliximab : n=1<br>Manquant : n=1<br>Rituximab : n=5<br>Abatacept : n=3<br>Tocilizumab : n=2 |
| <b>Vascularites ANCA (n=29)†</b>       | <b>à 20</b>  | <b>13</b><br>Azathioprine :<br>- Seul : n=6<br>- Avec sirolimus : n=1                              | <b>0</b><br>CYC : n=3<br>Méthotrexate : n=3<br>Manquant : n=1                               | <b>7</b><br>Rituximab : n=6<br>Manquant : n=1  |
| <b>Dermatomyosites (n=23)</b>          | <b>17</b>    | <b>17</b><br>Méthotrexate : n=6<br>Cyclophosphamide : n=5<br>MMF : n=2<br>Hydroxychloroquine : n=1 | <b>0</b><br>Azathioprine :<br>- Seul : n=1<br>- Avec CYC : n=1<br>Manquant : n=1            | <b>3</b><br>Rituximab : n=3  |
| <b>Sarcoïdose (n=20)</b>               | <b>12</b>    | <b>6</b><br>Méthotrexate : n=5   | <b>3</b><br>Infliximab : n=2<br>Manquant : n=1  | <b>1</b><br>Manquant : n=1   |
| <b>Total (n=239)</b>                   | <b>130</b>   | <b>147</b>   | <b>16</b>   | <b>33</b>  |

Légende : MMF : Mycophénolate mofétil ; CYC : Cyclophosphamide ; \* : à une dose supérieure à 0.3 mg/kg/jour d'équivalent prednisone depuis au moins un mois ; † : 1 patient avec à la fois une PR et une vascularite à ANCA.

## 5. Pronostic et facteurs associés à la mortalité

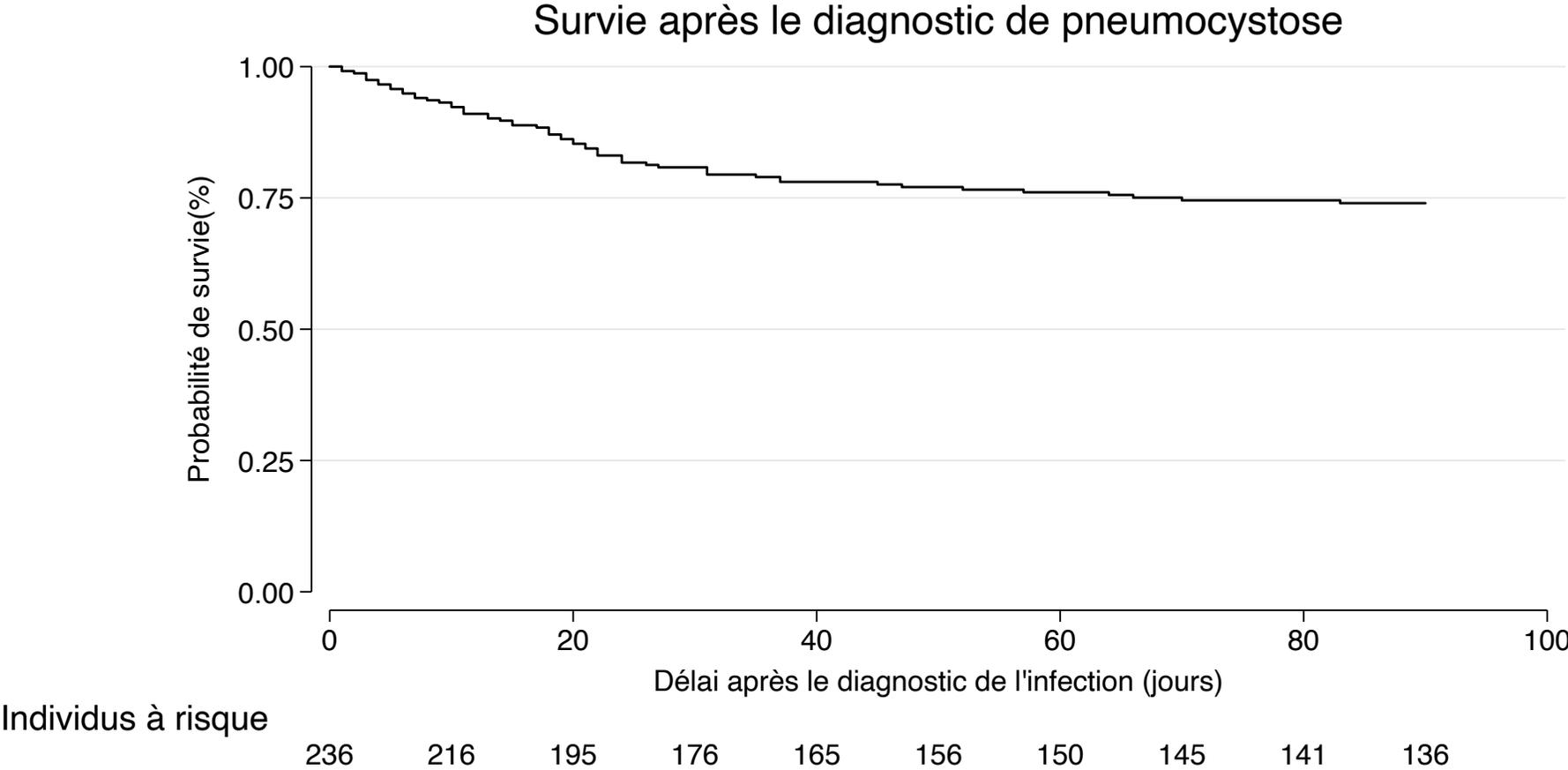
La mortalité à 90 jours s'élève à 60 décès soit 25,1%. Le nombre de personnes perdues de vue avant 90 jours dont le statut vital à ce délai est inconnu s'élève à 22 (9,2%). La **figure 6** représente la probabilité de survie sur une courbe de Kaplan-Meier.

Les facteurs associés à la mortalité dans les 90 jours suivant le diagnostic de pneumocystose selon l'analyse multivariée par régression de Cox sont résumés en **tableau 13A** et **figure 7A**.

L'analyse multivariée par régression logistique s'intéressant au critère binaire de mortalité à 90 jours est disponible en **tableau 13B** et **figure 7B**.

La PR, retrouvée comme associée à la mortalité dans le modèle de Cox, ne l'est pas dans le modèle par régression logistique. Le modèle par régression logistique intégrant la PR trouve néanmoins pour celle-ci une association proche de la significativité statistique (OR 2.08, IC 95% 0.92-4.70,  $p=0.079$ ). Parmi les 16 patients atteints de PR qui décèdent au cours des 90 jours suivant le diagnostic de pneumocystose, 14 soit 88% décèdent dans le premier mois, soit une mortalité prédominant à la phase initiale pouvant contribuer à la dissociation constatée entre les deux modèles.

Figure 6 : Courbe de Kaplan-Meier de survie des patients atteints de pneumocystose



Légende : trois patients (deux décédés et un perdu de vue) avaient une date de censure égale ou antérieure à la date de début et ne sont pas pris en compte dans l'analyse.

**Tableau 13 : Caractéristiques associées à la mortalité parmi les pneumocystoses dans les 90 jours suivant le diagnostic de la pneumocystose selon une analyse multivariée par modèle de régression de Cox (A) et par modèle de régression logistique (B)**

**A**

|                         | Effectif | Hazard Ratio | Intervalle de confiance à 95% | Valeur p |
|-------------------------|----------|--------------|-------------------------------|----------|
| Age < 55                | 55       | 1            | Référence                     | -        |
| Age 55-69*              | 70       | 1,66         | 0,66-4,18                     | 0,284    |
| Age ≥ 70*               | 104      | 2,83         | 1,18-6,82                     | 0,02     |
| Polyarthrite rhumatoïde | 57       | 2,02         | 1,04-3,94                     | 0,039    |
| Cirrhose                | 10       | 9,16         | 4,03-20,80                    | <0,001   |
| Corticoïdes†            | 128      | 3,05         | 1,61-5,74                     | 0,001    |

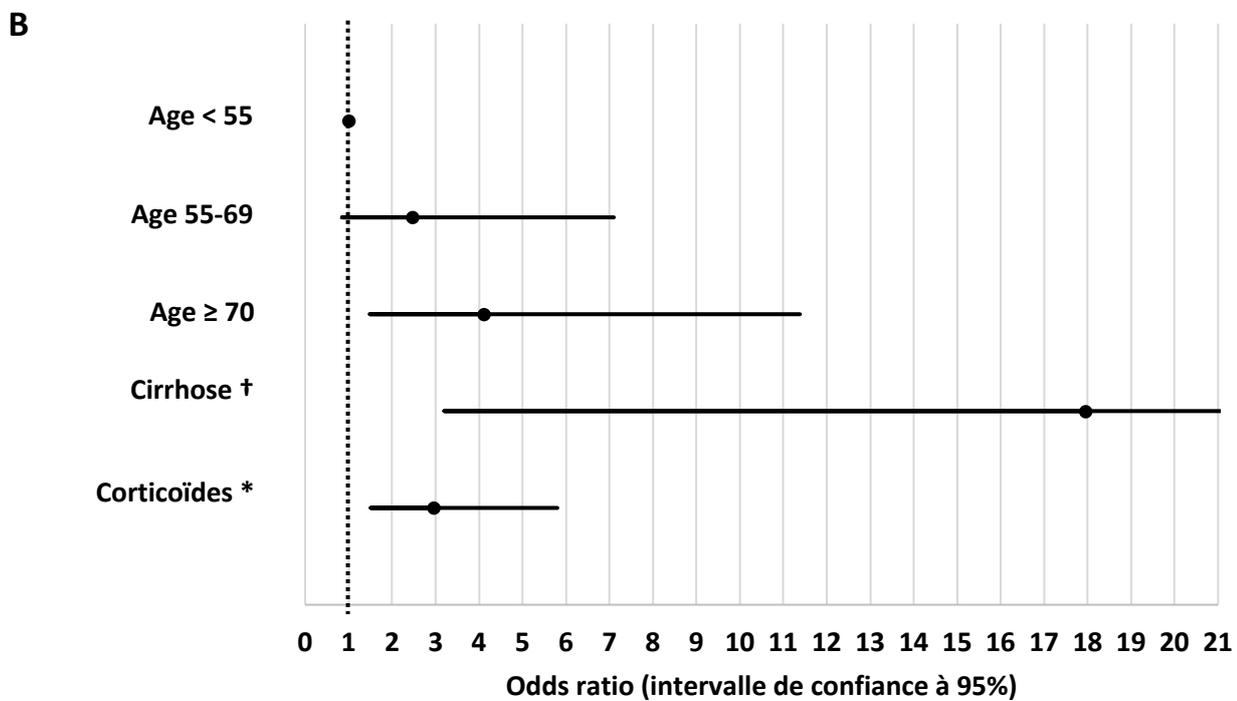
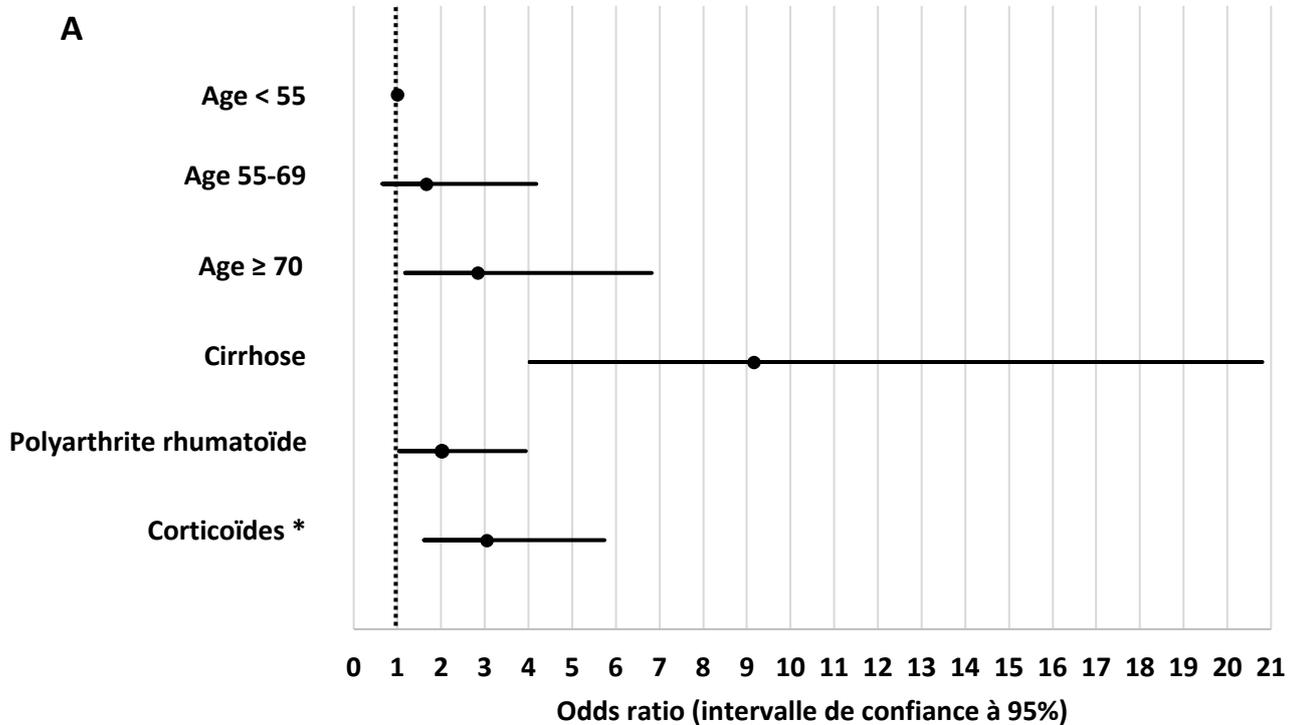
**B**

|              | Effectif | Odds ratio | Intervalle de confiance à 95% | Valeur p |
|--------------|----------|------------|-------------------------------|----------|
| Age < 55     | 44       | 1          | Référence                     | -        |
| Age 55-69*   | 78       | 2,46       | 0,85-7,10                     | 0,096    |
| Age ≥ 70*    | 95       | 4,11       | 1,49-11,38                    | 0,006    |
| Cirrhose     | 10       | 17,95      | 3,20-100,76                   | 0,001    |
| Corticoïdes† | 114      | 2,96       | 1,51-5,80                     | 0,002    |

Légende : \* : Comparé à un âge <55 ans ; † : à une dose d'au moins 0.3 mg/kg/jour dans le mois précédant l'infection fongique invasive

Après élimination des variables suivantes non associées au risque de mortalité : Vascularite à ANCA, dermatomyosite, sarcoïdose, sexe, diabète de type 1 ou de type 2, insuffisance rénale, insuffisance respiratoire, neutropénie, infection bactérienne concomitante, infection virale concomitante, immunosuppresseurs, biothérapie, anti-TNF alpha, immunoglobulines polyvalentes intraveineuses, cancer solide sous-jacent, hémopathie maligne sous-jacente.

Figure 7 : Variables associées à la mortalité au cours des 90 premiers jours suivant le diagnostic de pneumocystose selon une analyse multivariée par modèle de régression de Cox (A) et par modèle de régression logistique (B)



Légende : \* : à une dose d'au moins 0.3 mg/kg/jour dans le mois précédant l'infection fongique invasive ; † : borne supérieure de l'intervalle de confiance (100,76) non montrée

## IV. Discussion

### A. Considérations générales

Les pneumocystoses représentent dans notre étude les IFI les plus importantes au cours des MAI, contrairement aux données en population générale où les candidémies constituent les IFI les plus fréquentes, comme rapporté par Bitar *et al.* [2]. Cette même étude retrouve dans le sous-groupe des patients atteints de MAI la prédominance des candidémies qui représentaient 178 des 463 IFI (38,4%) contre 106 épisodes de pneumocystose (22,8%). Il semble que les pneumocystoses aient donc pris une place plus prépondérante avec le temps, et ceci d'autant plus que nous avons regroupé dans notre étude les candidémies avec les autres fongémies.

Les données rapportées par Bitar *et al.* détaillent les comorbidités sous-jacentes dans les IFI en France sur la période 2004 - 2010. Il apparaît que 53,4% des 6433 cas d'aspergillose invasive présentaient une hémopathie maligne sous-jacente et 23,9% avaient une neutropénie dans le cadre de l'hémopathie. Ces facteurs de risque d'aspergillose invasive sont retrouvés dans des proportions moindres dans notre population d'étude, faisant supposer que les maladies auto-immunes (et leurs traitements) ont contribué à la survenue de l'aspergillose invasive.

Les rhumatismes inflammatoires chroniques, au premier rang desquels la PR, et les vascularites systémiques (notamment les VAA) constituent les MAI les plus souvent retrouvées au cours des pneumocystoses. La prédominance des MICI dans les cas de fongémie est notable. Cette association n'est que partiellement rapportée dans la littérature qui comprend principalement des données mélangeant infections fongiques invasives et non invasives [28,37]. L'atteinte de la muqueuse digestive ou l'usage de cathéters centraux joue certainement un rôle dans la survenue de fongémies [36]. Les cas d'aspergillose invasive concernent principalement les patients atteints de PR, de LES, de VAA et de sarcoïdose. Le risque au cours du LES et des VAA est globalement assez décrit dans la littérature, mais leur survenue au cours de la PR et de la sarcoïdose est moins connue. Enfin, en cohérence avec les données de la littérature, les MAI les plus représentées dans les cas de cryptococcose sont la sarcoïdose, la PR et le LES.

Une part importante de patients de notre étude étaient pris en charge dans un service de soins intensifs ou réanimation au moment du diagnostic, en premier lieu dans les fongémies où cela concernait près de 45% des patients. La mortalité précoce apparaît élevée comparativement aux données disponibles sur l'ensemble des IFI. Ainsi, Bitar *et al*, dans l'étude française menée entre 2001 et 2010, ont rapporté une mortalité de 9,2% pour les cas de pneumocystose, 28,5% pour les aspergilloses invasives, 40% pour les candidémies et 15% pour les cryptococcoses, soit des taux plus faibles que parmi les patients de notre étude (hormis pour les cas de cryptococcoses), tout particulièrement pour les pneumocystoses. La mortalité plus importante des aspergilloses invasives et candidémies par rapport aux pneumocystoses est toutefois cohérente avec les données de notre étude [2]. Il semble que les IFI, et en particulier les pneumocystoses, soient de pronostic plus péjoratif dans le cadre des MAI. La prise de corticoïdes, fréquente dans notre étude et associée à un pronostic défavorable, a pu contribuer à cette mortalité relativement importante.

L'ACM puis le regroupement par clusterisation hiérarchique a permis de dégager plusieurs profils de patients. Il apparaît que les cas de pneumocystose survenant chez des patients traités par fortes doses de corticoïdes sont associés à un pronostic défavorable, tout comme les fongémies qui surviennent en premier lieu chez les patients atteints de MICI. En revanche, un groupe de MAI assez hétérogène mais où prédomine la PR, de diagnostic le plus souvent ancien, et surtout caractérisé par de faibles doses de corticoïdes, constituent un groupe de meilleur pronostic.

Ces résultats, rendus possibles par un échantillon de taille conséquente, soulignent l'importance de la pression thérapeutique par corticoïdes dans le pronostic des IFI.

## B. Pneumocystoses

La prédominance notable des patients atteints de PR et de vascularites dans les cas de pneumocystoses est cohérente avec les données de la littérature [7,9]. Cependant, la prédominance des PAM parmi les VAA au détriment des cas de GPA semble discordante avec les autres données disponibles [9]. Il est possible que le risque largement documenté au cours de la GPA ait mené les médecins en charge des patients à prescrire plus volontiers une prophylaxie aux cas de GPA. La PR étant l'une des connectivites les plus fréquentes, il est attendu que ces patients constituent une part importante du total [12]. Des études contrôlées

sont nécessaires pour déterminer si les patients atteints de PR sont effectivement plus à risque de pneumocystoses que ceux atteints d'autres MAI. Toutefois, cette forte représentation doit alerter les médecins praticiens sur le risque de pneumocystose chez ces patients.

La représentation importante des sarcoïdoses dans notre étude reflète aussi un risque auparavant peu décrit. La revue de la littérature rapportée par Jamilloux *et al.* publiée en 2017 avait décrit uniquement sept cas [32]. Dans une étude française portant sur les infections sévères au cours des sarcoïdoses, aucune pneumocystose n'a été rapportée parmi 585 patients suivis sur une durée médiane de 8 ans [66]. Dans notre étude, le diagnostic a été concomitant ou très rapproché (moins d'un an) de celui de la pneumocystose dans près de la moitié des cas. La pression thérapeutique des patients atteints de sarcoïdose dans notre étude ne semblait pas nettement supérieure à celle des autres cas de pneumocystose, si bien que l'immunosuppression iatrogène ne paraît pas pouvoir expliquer à elle seule la survenue de ces infections. Nous ne disposons pas d'informations concernant les atteintes d'organes des patients et notamment la présence d'une pathologie pulmonaire sous-jacente en lien la sarcoïdose. La présence d'une maladie pulmonaire a été décrite comme facteur associé au risque de survenue de pneumocystose au cours de la PR dans deux études cas-témoins [67,68]. Des travaux ultérieurs permettraient de déterminer si une telle atteinte peut être associée à un risque accru de pneumocystose au cours de la sarcoïdose.

Le LES est beaucoup moins représenté dans notre étude que dans les séries citées plus haut [9,10]. La méta-analyse de Liu *et al.* s'intéressait avant tout aux facteurs de risque de mortalité de la pneumocystose ce qui a pu biaiser l'échantillon d'études utilisé [8]. Cette méta-analyse incluait 13 études principalement menées en Asie et seulement 3 en Europe, dont 2 en France parmi lesquelles seule une a inclus un cas de lupus [7,69]. Du fait du maillage géographique assez large sur le territoire français métropolitain et ultramarin de notre étude et le caractère prospectif systématique du recueil, notre population approche une représentativité intéressante de la population atteinte d'IFI en France. Il est aussi possible que les habitudes thérapeutiques du LES aient évolué depuis ces différents rapports, diminuant ainsi le risque de pneumocystose pour ces patients.

La plupart des patients recevaient un traitement spécifique pour la MAI, notamment par corticoïdes et immunosuppresseurs. Les patients atteints de sarcoïdose étaient davantage

traités par corticothérapie isolée, les patients atteints de VAA davantage par une combinaison des deux, tandis que les patients atteints de PR étaient fréquemment sous immunosuppresseurs seuls (en premier lieu le méthotrexate). Cela est cohérent avec les données sur l'ancienneté mettant en évidence qu'il s'agit le plus souvent de PR anciennes. Ce long délai doit inciter les médecins cliniciens à la vigilance, même pour des malades suivis depuis longtemps et sevrés de corticoïdes. Le faible nombre de pneumocystoses survenues chez des patients ne recevant aucun traitement (corticothérapie, immunosuppresseur ou biothérapie) est en faveur du rôle de la iatrogénie dans l'immunodépression responsable de l'infection, que les patients soient traités par corticoïdes, immunosuppresseurs ou les deux associés. Des données plus précises sur l'ancienneté de ces traitements pourraient déterminer si un traitement prolongé est associé à un risque augmenté de pneumocystose.

La lymphopénie T CD4 semble être un mauvais marqueur du risque de survenue de pneumocystose au cours des MAI : le taux de lymphocytes CD4 est souvent bien plus élevé que le taux de 200/mm<sup>3</sup> (ou 15%) utilisé dans le cadre de l'infection par le VIH. Ces seuils n'ont jamais été validés dans le contexte des MAI et notre étude est en défaveur de leur usage. Le niveau de lymphopénie T CD4 ne semble pas non plus jouer de rôle pronostique dans l'évolution de la pneumocystose. La prise en compte du traitement reçu (rituximab ou cyclophosphamide) pour la décision de prophylaxie proposée par le PNDS des vascularites systémiques est cohérente avec nos données montrant une prise de ces médicaments chez la plupart des patients concernés. Les six patients de notre étude traités par azathioprine sans autre immunosuppresseur ni biothérapie doivent toutefois inciter à la prudence sous ce traitement.

La prescription de prophylaxie concerne une part très minime des patients inclus. Ceci est indicateur, de façon très indirecte, de l'efficacité de la prophylaxie. On ne peut d'ailleurs exclure un défaut d'observance de la prophylaxie ayant pu favoriser la survenue.

La mortalité au cours de la pneumocystose retrouvée dans notre étude (31,5%) est plus faible que d'autres séries au cours de MAI (45% dans Roblot *et al.*, 32% dans Khellaf *et al.*, 45,7% dans Ward *et al*) [7,9,10]. A l'inverse, l'étude de Bitar *et al.* en population générale retrouvait une mortalité plus faible [2]. Le pronostic de la pneumocystose semble donc plus péjoratif dans le cadre de MAI mais s'est possiblement légèrement amélioré depuis les séries sus-citées.

Les facteurs associés à la mortalité, à savoir un âge avancé, une cirrhose préexistante, la PR et la prise de corticoïdes sont cohérents avec ceux montrés par Bitar *et al.* qui mettaient en évidence les deux premiers [2]. Les deux derniers sont cependant identifiés pour la première fois. L'identification des corticoïdes, avec un critère strict dans le modèle d'analyse de survie reflétant des doses relativement élevées, est cohérente avec l'analyse en clusters qui montre un pronostic défavorable pour le cluster 1 recevant de fortes doses de corticoïdes. Les études au cours du LES et des rhumatismes inflammatoires chroniques montrant un sur-risque de survenue de pneumocystose chez les patients traités par fortes doses de corticoïdes [14,22,70]) indiquent, en complément de nos résultats, qu'un âge avancé et la prise de corticoïdes semblent favoriser à la fois la survenue de la pneumocystose et être associés à un pronostic péjoratif une fois l'infection déclarée. En revanche, la prise d'immunosuppresseurs, qui favorisait la survenue de la pneumocystose dans l'étude par Yukawa *et al.* [14] ne paraît pas associée à une mortalité augmentée.

### C. Forces et limites

Une des principales forces de cette étude réside dans son caractère multicentrique, couvrant une large partie du territoire français, métropolitain et ultramarin, dans des centres le plus souvent hospitalo-universitaires, et sur une période prolongée. Cet effort collaboratif permet d'approcher une représentativité très intéressante pour l'analyse du risque infectieux fongique en France et de pouvoir en extrapoler partiellement les résultats à d'autres pays d'Europe, où les populations et l'écologie sont comparables. La nature prospective du recueil a permis l'analyse fine de nombreux facteurs individuels.

Une des limites de ce travail est l'absence de population témoin atteinte de MAI et indemne d'IFI. Nous ne pouvons ainsi pas conclure sur la contribution précise de différents facteurs (traitements, lymphopénie CD4, MAI sous-jacente, etc.) dans la survenue de l'IFI. Les données de pressions thérapeutiques peuvent être le reflet des habitudes de prescription dans ces MAI sans indiquer si elles sont en soi pourvoyeuses de risque. Il serait intéressant de compléter ce travail, par exemple, par une étude cas-témoins sur cas prévalents de MAI indemnes d'IFI. Cependant, notre étude reflète une population de vie réelle avec ses comorbidités, son âge avancé, et les traitements spécifiques de MAI employés en routine chez ces patients. Elle met en évidence pour les pneumocystoses les caractéristiques des malades qui n'ont pas été

considérés suffisamment à risque pour justifier d'une prescription de prophylaxie. Ces résultats doivent aider les médecins cliniciens dans leur choix de prescription.

Une autre limite est la difficulté à mesurer la pression thérapeutique cumulée. Seules sont mesurées les prises médicamenteuses au moment de l'infection, avec comme approximation d'une dose cumulée élevée de corticoïdes un critère binaire de prise de corticoïdes à plus de 0,3 mg/kg/jour d'équivalent prednisone pendant au moins 1 mois. L'ancienneté du diagnostic de la maladie auto-immune, recueillie pour un certain nombre de patients, peut indirectement refléter la pression thérapeutique cumulée au cours de la maladie auto-immune. Une analyse plus détaillée des traitements reçus permettrait d'analyser finement le rôle de la iatrogénie dans la survenue et le pronostic des infections.

Enfin, nous avons dû limiter l'analyse en composantes multiples à une seule IFI et une seule MAI par individu. Il est possible que cette simplification ait mené à une clusterisation ne reflétant pas des sous-populations plus complexes.

## V. Conclusion

Les infections fongiques invasives sont grevées d'une forte mortalité au cours des maladies auto-immunes. Le pronostic est particulièrement péjoratif en cas de fongémie et d'aspergillose invasive, notamment chez les sujets âgés, sous corticoïdes ou atteints de cirrhose. Les pneumocystoses sont les infections fongiques invasives les plus fréquentes parmi les patients atteints de maladies auto-immunes en France. Elles touchent particulièrement les patients atteints de PR (chez lesquels elles peuvent survenir plusieurs années après le diagnostic et ont un pronostic péjoratif), VAA, dermatomyosites et sarcoïdoses, qui reçoivent le plus souvent des traitements spécifiques pour leur maladie. Parmi ceux-ci, la corticothérapie paraît associée à une mortalité élevée. La lymphopénie CD4, le plus souvent absente, semble être un mauvais marqueur du risque de survenue.

## VI. Références :

1. Donnelly JP, Chen SC, Kauffman CA, Steinbach WJ, Baddley JW, Verweij PE, Clancy CJ, Wingard JR, Lockhart SR, Groll AH, Sorrell TC, Bassetti M, Akan H, Alexander BD, Andes D, Azoulay E, Bialek R, Bradsher RW, Bretagne S, Calandra T, Caliendo AM, Castagnola E, Cruciani M, Cuenca-Estrella M, Decker CF, Desai SR, Fisher B, Harrison T, Heussel CP, Jensen HE, Kibbler CC, Kontoyiannis DP, Kullberg B-J, Lagrou K, Lamothe F, Lehnbecher T, Loeffler J, Lortholary O, Maertens J, Marchetti O, Marr KA, Masur H, Meis JF, Morrissey CO, Nucci M, Ostrosky-Zeichner L, Pagano L, Patterson TF, Perfect JR, Racil Z, Roilides E, Ruhnke M, Prokop CS, Shoham S, Slavin MA, Stevens DA, Thompson GR, Vazquez JA, Viscoli C, Walsh TJ, Warris A, Wheat LJ, White PL, Zaoutis TE, Pappas PG. Revision and Update of the Consensus Definitions of Invasive Fungal Disease From the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2020 Sep 12;71(6):1367–1376. PMID:31802125
2. Bitar D, Lortholary O, Le Strat Y, Nicolau J, Coignard B, Tattevin P, Che D, Dromer F. Population-based analysis of invasive fungal infections, France, 2001-2010. *Emerg Infect Dis* 2014 Jul;20(7):1149–1155. PMID:24960557
3. Özenci V, Klingspor L, Ullberg M, Chryssanthou E, Denning DW, Kondori N. Estimated burden of fungal infections in Sweden. *Mycoses* 2019 Nov;62(11):1043–1048. PMID:31376228
4. Bongomin F, Gago S, Oladele RO, Denning DW. Global and Multi-National Prevalence of Fungal Diseases—Estimate Precision. *J Fungi [Internet]* 2017 Oct 18 [cited 2020 Jul 3];3(4). PMID:29371573
5. Arend SM, Kroon FP, van't Wout JW. Pneumocystis carinii pneumonia in patients without AIDS, 1980 through 1993. An analysis of 78 cases. *Arch Intern Med* 1995 Dec 11;155(22):2436–2441. PMID:7503602
6. Yale SH, Limper AH. Pneumocystis carinii pneumonia in patients without acquired immunodeficiency syndrome: associated illness and prior corticosteroid therapy. *Mayo Clin Proc* 1996 Jan;71(1):5–13. PMID:8538233
7. Roblot F, Godet C, Le Moal G, Garo B, Faouzi Souala M, Dary M, De Gentile L, Gandji JA, Guimard Y, Lacroix C, Roblot P, Becq-Giraudon B. Analysis of underlying diseases and prognosis factors associated with Pneumocystis carinii pneumonia in immunocompromised HIV-negative patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol* 2002 Jul;21(7):523–531. PMID:12172743
8. Liu Y, Su L, Jiang S-J, Qu H. Risk factors for mortality from pneumocystis carinii pneumonia (PCP) in non-HIV patients: a meta-analysis. *Oncotarget* 2017 Aug 4;8(35):59729–59739. PMID:28938676
9. Godeau B, Coutant-Perronne V, Le Thi Huong D, Guillevin L, Magadur G, De Bandt M, Dellion S, Rossert J, Rostoker G, Piette JC. Pneumocystis carinii pneumonia in the course of connective tissue disease: report of 34 cases. *J Rheumatol* 1994 Feb;21(2):246–251. PMID:8182632
10. Ward MM, Donald F. Pneumocystis carinii pneumonia in patients with connective tissue diseases: The role of hospital experience in diagnosis and mortality. *Arthritis Rheum* 1999;42(4):780–789. [doi: 10.1002/1529-0131(199904)42:4<780::AID-ANR23>3.0.CO;2-M]
11. List of Autoimmune Diseases [Internet]. Autoimmune Regist. [cited 2021 Jul 20]. Available from: <https://www.autoimmuneregistry.org/autoimmune-diseases>

12. Biver E, Beague V, Verloop D, Mollet D, Lajugie D, Baudens G, Neirinck P, Flipo RM. Low and stable prevalence of rheumatoid arthritis in northern France. *Joint Bone Spine* 2009 Oct;76(5):497–500. PMID:19767228
13. Fillatre P, Decaux O, Jouneau S, Revest M, Gacouin A, Robert-Gangneux F, Fresnel A, Guiguen C, Le Tulzo Y, Jégo P, Tattevin P. Incidence of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia among groups at risk in HIV-negative patients. *Am J Med* 2014 Dec;127(12):1242.e11–17. PMID:25058862
14. Yukawa K, Nagamoto Y, Watanabe H, Funaki M, Iwahashi M, Yamana J, Sasaki R, Yamana S. Risk Factors for *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia in Patients With Rheumatoid Arthritis and a Prophylactic Indication of Trimethoprim/Sulfamethoxazole. *J Clin Rheumatol Pract Rep Rheum Musculoskelet Dis* 2018 Oct;24(7):355–360. PMID:29664819
15. Bruce ES, Kearsley-Fleet L, Watson KD, Symmons DPM, Hyrich KL. Risk of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with rheumatoid arthritis treated with inhibitors of tumour necrosis factor  $\alpha$ : results from the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis. *Rheumatology Oxford Academic*; 2016 Jul 1;55(7):1336–1337. [doi: 10.1093/rheumatology/kew200]
16. Watanabe K, Sakai R, Koike R, Sakai F, Sugiyama H, Tanaka M, Komano Y, Akiyama Y, Mimura T, Kaneko M, Tokuda H, Iso T, Motegi M, Ikeda K, Nakajima H, Taki H, Kubota T, Kodama H, Sugii S, Kuroiwa T, Nawata Y, Shiozawa K, Ogata A, Sawada S, Matsukawa Y, Okazaki T, Mukai M, Iwahashi M, Saito K, Tanaka Y, Nanki T, Miyasaka N, Harigai M. Clinical characteristics and risk factors for *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with rheumatoid arthritis receiving adalimumab: a retrospective review and case-control study of 17 patients. *Mod Rheumatol* 2013 Nov;23(6):1085–1093. PMID:23212592
17. Kaur N, Mahl TC. *Pneumocystis jirovecii* (carinii) pneumonia after infliximab therapy: a review of 84 cases. *Dig Dis Sci* 2007 Jun;52(6):1481–1484. PMID:17429728
18. Takeuchi T, Tatsuki Y, Nogami Y, Ishiguro N, Tanaka Y, Yamanaka H, Kamatani N, Harigai M, Ryu J, Inoue K, Kondo H, Inokuma S, Ochi T, Koike T. Postmarketing surveillance of the safety profile of infliximab in 5000 Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008 Feb;67(2):189–194. PMID:17644554
19. Koike T, Harigai M, Inokuma S, Inoue K, Ishiguro N, Ryu J, Takeuchi T, Tanaka Y, Yamanaka H, Fujii K, Freundlich B, Suzukawa M. Postmarketing surveillance of the safety and effectiveness of etanercept in Japan. *J Rheumatol* 2009 May;36(5):898–906. PMID:19332630
20. Koike T, Harigai M, Ishiguro N, Inokuma S, Takei S, Takeuchi T, Yamanaka H, Tanaka Y. Safety and effectiveness of adalimumab in Japanese rheumatoid arthritis patients: postmarketing surveillance report of the first 3,000 patients. *Mod Rheumatol* 2012 Aug;22(4):498–508. PMID:21993918
21. Koike T, Harigai M, Inokuma S, Ishiguro N, Ryu J, Takeuchi T, Takei S, Tanaka Y, Ito K, Yamanaka H. Postmarketing surveillance of tocilizumab for rheumatoid arthritis in Japan: interim analysis of 3881 patients. *Ann Rheum Dis* 2011 Dec;70(12):2148–2151. PMID:21852254
22. Lertnawapan R, Totemchokchyakarn K, Nantiruj K, Janwityanujit S. Risk factors of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int* 2009 Mar;29(5):491–496. PMID:18828021
23. Liam CK, Wang F. *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1992 Dec;1(6):379–385. PMID:1304406
24. Guillevin L, Cordier JF, Lhote F, Cohen P, Jarrousse B, Royer I, Lesavre P, Jacquot C, Bindi

- P, Bielefeld P, Desson JF, Détrée F, Dubois A, Hachulla E, Hoen B, Jacomy D, Seigneuric C, Lauque D, Stern M, Longy-Boursier M. A prospective, multicenter, randomized trial comparing steroids and pulse cyclophosphamide versus steroids and oral cyclophosphamide in the treatment of generalized Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1997 Dec;40(12):2187–2198. PMID:9416856
25. Ognibene FP, Shelhamer JH, Hoffman GS, Kerr GS, Reda D, Fauci AS, Leavitt RY. *Pneumocystis carinii* pneumonia: a major complication of immunosuppressive therapy in patients with Wegener's granulomatosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995 Mar;151(3 Pt 1):795–799. PMID:7881673
26. Metraiah EH, Matraiah EH, Olisaka N, Philipos M, Walbaum D, Dospinescu P, Fluck N, Basu N, Kidder D. Late-onset *Pneumocystis jirovecii* pneumonia (PJP) in patients with ANCA-associated vasculitis. *Clin Rheumatol* 2018;37(7):1991–1996. PMID:29808456
27. Thery-Casari C, Euvrard R, Mainbourg S, Durupt S, Reynaud Q, Durieu I, Belot A, Lobbes H, Cabrera N, Lega J-C. Severe infections in patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides receiving rituximab: A meta-analysis. *Autoimmun Rev* 2020 May 1;19(5):102505. [doi: 10.1016/j.autrev.2020.102505]
28. Stamatiades GA, Ioannou P, Petrikos G, Tsioutis C. Fungal infections in patients with inflammatory bowel disease: A systematic review. *Mycoses* 2018;61(6):366–376. [doi: 10.1111/myc.12753]
29. Kermani TA, Ytterberg SR, Warrington KJ. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in giant cell arteritis: A case series. *Arthritis Care Res* 2011 May;63(5):761–765. PMID:21240966
30. Girard N, Cottin V, Hot A, Etienne-Mastroianni B, Chidiac C, Cordier JF. [Opportunistic infections and sarcoidosis]. *Rev Mal Respir* 2004 Dec;21(6 Pt 1):1083–1090. PMID:15767952
31. Krebs M, Watschinger B, Brunner C, Hassl A, Base W. *Pneumocystis carinii* in a patient with hypercalcemia and renal failure secondary to sarcoidosis. *Wien Klin Wochenschr* 2002 Sep 30;114(17–18):785–788. PMID:12416284
32. Jamilloux Y, Bernard C, Lortholary O, Kerever S, Lelièvre L, Gerfaud-Valentin M, Broussolle C, Valeyre D, Sève P. Les infections opportunistes au cours de la sarcoïdose. *Rev Médecine Interne* 2017 May 1;38(5):320–327. [doi: 10.1016/j.revmed.2016.08.011]
33. Park JW, Curtis JR, Moon J, Song YW, Kim S, Lee EB. Prophylactic effect of trimethoprim-sulfamethoxazole for pneumocystis pneumonia in patients with rheumatic diseases exposed to prolonged high-dose glucocorticoids. *Ann Rheum Dis* 2018 May;77(5):644–649. PMID:29092853
34. Limper AH, Knox KS, Sarosi GA, Ampel NM, Bennett JE, Catanzaro A, Davies SF, Dismukes WE, Hage CA, Marr KA, Mody CH, Perfect JR, Stevens DA, American Thoracic Society Fungal Working Group. An official American Thoracic Society statement: Treatment of fungal infections in adult pulmonary and critical care patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2011 Jan 1;183(1):96–128. PMID:21193785
35. Baldesi O, Bailly S, Ruckly S, Lepape A, L'Heriteau F, Aupee M, Boussat S, Bervas C, Machut A, Berger-Carbonne A, Savey A, Timsit JF, REA-RAISIN network. ICU-acquired candidaemia in France: Epidemiology and temporal trends, 2004-2013 - A study from the REA-RAISIN network. *J Infect* 2017;75(1):59–67. PMID:28366686
36. Kullberg BJ, Arendrup MC. Invasive Candidiasis. *N Engl J Med* 2015 Oct 8;373(15):1445–1456. PMID:26444731
37. Deepak P, Stobaugh DJ, Ehrenpreis ED. Infectious complications of TNF- $\alpha$  inhibitor

monotherapy versus combination therapy with immunomodulators in inflammatory bowel disease: analysis of the Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System. *J Gastrointest Liver Dis JGLD* 2013 Sep;22(3):269–276. PMID:24078983

38. Silva MF, Ferriani MP, Terreri MT, Pereira RM, Magalhães CS, Bonfá E, Campos LM, Okuda EM, Appenzeller S, Ferriani VP, Barbosa CM, Ramos VC, Lotufo S, Silva CA. A Multicenter Study of Invasive Fungal Infections in Patients with Childhood-onset Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatol* 2015 Dec;42(12):2296–2303. PMID:26568586
39. Stankovic K, Sève P, Hot A, Magy N, Durieu I, Broussolle C. [Aspergillosis in systemic diseases treated with steroids and/or immunosuppressive drugs: report of 9 cases and review of the literature]. *Rev Med Interne* 2006 Nov;27(11):813–827. PMID:16982117
40. Su T, Li H-C, Chen M, Gao L, Zhou F, Wang R-G, Zhang H, Li X-M, Zhao M-H. Invasive pulmonary aspergillosis in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis. *J Clin Rheumatol Pract Rep Rheum Musculoskelet Dis* 2009 Dec;15(8):380–382. PMID:19279506
41. Lortholary O, Gangneux J-P, Sitbon K, Lebeau B, de Monbrison F, Le Strat Y, Coignard B, Dromer F, Bretagne S, French Mycosis Study Group. Epidemiological trends in invasive aspergillosis in France: the SAIF network (2005-2007). *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis* 2011 Dec;17(12):1882–1889. PMID:21668573
42. Jung H-Y, Choe J-Y, Park S-H, Kim S-K. Invasive aspergillosis related with azathioprine-induced leucopenia without mutant allele of thioprine methyltransferase in a patient with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2011 May;31(5):701–703. PMID:20349237
43. Winne L, Praet M, Brusselle G, Veys E, Mielants H. Bilateral spontaneous pneumothorax in a patient with pulmonary rheumatoid nodules, secondary infected by *Aspergillus*. *Clin Rheumatol* 2007 Jul;26(7):1180–1182. PMID:16670823
44. van der Klooster JM, Bosman RJ, Oudemans-van Straaten HM, van der Spoel JI, Wester JPJ, Zandstra DF. Disseminated tuberculosis, pulmonary aspergillosis and cutaneous herpes simplex infection in a patient with infliximab and methotrexate. *Intensive Care Med* 2003 Dec;29(12):2327–2329. PMID:14600805
45. 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 Jul;24(7):477–482. PMID:12887234
46. Hirano K, Saitoh T, Kadono K, Oose H, Watanabe S, Hasegawa S. [Conversion of chronic necrotizing pulmonary aspergillosis to invasive pulmonary aspergillosis, and successful treatment with fluconazole]. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi* 1997 Apr;35(4):408–413. PMID:9212665
47. 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 Off J Int Union Tuberc Lung Dis* 1994 Apr;75(2):153–155. PMID:8032050
48. Bilgin E, Erden A, Kilic L, Sari A, Armagan B, Kalyoncu U, Karadag Ö. *Aspergillus* Pneumonia in a Patient With Adult-Onset Still Disease Successfully Treated With Anakinra. *J Clin Rheumatol Pract Rep Rheum Musculoskelet Dis* 2018 Apr;24(3):156–158. PMID:29239928
49. Misra DP, Parida JR, Chowdhury AC, Agarwal V. Pulmonary co-infection with *Nocardia* and *Aspergillus* in a patient with adult-onset Still's disease receiving steroids and tacrolimus. *BMJ Case Rep* 2014 Nov 14;2014. PMID:25398925

50. Lin Y-Y, Shiao S, Fang C-T. Risk Factors for Invasive *Cryptococcus neoformans* Diseases: A Case-Control Study. *PLoS ONE* [Internet] 2015 Mar 6 [cited 2020 Nov 29];10(3). PMID:25747471
51. Zheng H, Li M, Wang D, Ling Yang J, Chen Q, Zhang X, Man Y, Lao J, Chen N, Pan S. Gender-specific contributing risk factors and outcome of female cryptococcal meningoencephalitis patients. *BMC Infect Dis* 2016 Jan 22;16:22. PMID:26801903
52. Li Y, Zou M, Yin J, Liu Z, Lu B. Microbiological, Epidemiological, and Clinical Characteristics of Patients With Cryptococcal Meningitis at a Tertiary Hospital in China: A 6-Year Retrospective Analysis. *Front Microbiol* 2020;11:1837. PMID:32849436
53. Lao M, Wang X, Ding M, Yang Z, Chen H, Liang L, Zhan Z, Chen D. Invasive fungal disease in patients with systemic lupus erythematosus from Southern China: a retrospective study. *Lupus* 2019 Jan;28(1):77–85. PMID:30526329
54. Wang LR, Barber CE, Johnson AS, Barnabe C. Invasive fungal disease in systemic lupus erythematosus: a systematic review of disease characteristics, risk factors, and prognosis. *Semin Arthritis Rheum* 2014 Dec;44(3):325–330. PMID:25129259
55. Liao T-L, Chen Y-M, Chen D-Y. Risk factors for cryptococcal infection among patients with rheumatoid arthritis receiving different immunosuppressive medications. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis* 2016 Sep;22(9):815.e1-815.e3. PMID:27297321
56. Yang Y, Sang J, Pan W, Du L, Liao W, Chen J, Zhu Y. Cryptococcal meningitis in patients with autoimmune hemolytic anemia. *Mycopathologia* 2014 Aug;178(1–2):63–70. PMID:24952011
57. Kresch ZA, Espinosa-Heidmann D, Harper T, Jamie Miller G. Disseminated *Cryptococcus* with ocular cryptococcoma in a human immunodeficiency virus-negative patient. *Int Ophthalmol* 2012 Jun;32(3):281–284. PMID:22441587
58. Hughes M, Trivedi K, Rudrappa M. Disseminated Cryptococcal Disease with Diffuse Pulmonary Infiltrates in a Non-HIV Host. *J La State Med Soc Off Organ La State Med Soc* 2017 Apr;169(2):57. PMID:28414687
59. Yin S, Xu Y, Huang J, Xiong N, Han C, Ma K, Guo XF, Xia Y, Wan F, Kou L, Sun Y, Wu J, Wang T. Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome Secondary to Autoimmune Hemolytic Anemia and Cryptococcal Meningitis. *Front Neurol* 2019;10:812. PMID:31447756
60. Yuri T, Kimura A, Yoshizawa K, Emoto Y, Kinoshita Y, Tsubura A. Pulmonary and Meningeal Cryptococcosis after Corticosteroid Therapy for Autoimmune Hepatitis: Coexistence of Cryptococci within Pulmonary Cancer Nodule. *Case Rep Pathol* 2013;2013:807197. PMID:23936710
61. Buchta V, Prášil P, Vejsová M, Mottl R, Kutová R, Drahošová M, Plíšek S. *Cryptococcus neoformans* meningoencephalitis in a patient with polyarteritis nodosa. *Folia Microbiol (Praha)* 2014 Nov;59(6):515–521. PMID:24947767
62. Salt E, Wiggins AT, Rayens MK, Huaman MA, Mannino D, Schwieterman P, Merkley SA, Jones AR, Crofford LJ. Risk Factors for Targeted Fungal and Mycobacterial Infections in Patients Taking Tumor Necrosis Factor Inhibitors. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ* 2016 Mar;68(3):597–603. PMID:26474379
63. Wallis RS, Broder MS, Wong JY, Hanson ME, Beenhouwer DO. Granulomatous infectious diseases associated with tumor necrosis factor antagonists. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2004 May 1;38(9):1261–1265. PMID:15127338
64. Singh P, Taylor SF, Murali R, Gomes LJ, Kanthan GL, Maloof AJ. Disseminated mucormycosis and orbital ischaemia in combination immunosuppression with a tumour necrosis factor

alpha inhibitor. *Clin Experiment Ophthalmol* 2007 Apr;35(3):275–280. PMID:17430516

65. Royer M, Puéchal X. Mucormycosis in systemic autoimmune diseases. *Joint Bone Spine* 2014 Jul;81(4):303–307. PMID:24603011

66. Duréault A, Chapelon C, Biard L, Domont F, Savey L, Bodaghi B, Pourcher V, Rigon MR, Cacoub P, Saadoun D. Severe infections in sarcoidosis. *Medicine (Baltimore)* [Internet] 2017 Dec 8 [cited 2020 Oct 20];96(49). PMID:29245251

67. Tanaka M, Sakai R, Koike R, Komano Y, Nanki T, Sakai F, Sugiyama H, Matsushima H, Kojima T, Ohta S, Ishibe Y, Sawabe T, Ota Y, Ohishi K, Miyazato H, Nonomura Y, Saito K, Tanaka Y, Nagasawa H, Takeuchi T, Nakajima A, Ohtsubo H, Onishi M, Goto Y, Dobashi H, Miyasaka N, Harigai M. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia associated with etanercept treatment in patients with rheumatoid arthritis: a retrospective review of 15 cases and analysis of risk factors. *Mod Rheumatol* 2012 Nov;22(6):849–858. PMID:22354637

68. Katsuyama T, Saito K, Kubo S, Nawata M, Tanaka Y. Prophylaxis for *Pneumocystis pneumonia* in patients with rheumatoid arthritis treated with biologics, based on risk factors found in a retrospective study. *Arthritis Res Ther* 2014 Feb 5;16(1):R43. PMID:24495443

69. Lemiale V, Debrumetz A, Delannoy A, Alberti C, Azoulay E. Adjunctive steroid in HIV-negative patients with severe *Pneumocystis pneumonia*. *Respir Res* 2013 Aug 28;14:87. PMID:23981859

70. Park JW, Curtis JR, Kim MJ, Lee H, Song YW, Lee EB. *Pneumocystis pneumonia* in patients with rheumatic diseases receiving prolonged, non-high-dose steroids—clinical implication of primary prophylaxis using trimethoprim–sulfamethoxazole. *Arthritis Res Ther* 2019 Sep 14;21(1):207. [doi: 10.1186/s13075-019-1996-6]

# VII. Annexe

December 5, 2018



## Centre National de Référence Mycoses Invasives et Antifongiques INSTITUT PASTEUR

Pr. Françoise Dromer (directeur), Pr. Olivier Lortholary et Pr. Stéphane Bretagne (adjoints)  
Dr. Fanny Lanternier et Dr. Alexandre Alanio (collaborateurs)  
28, rue du Dr. Roux, 75724 PARIS Cedex 15  
Téléphone : 01 45 68 83 54 – 01 40 61 32 50 ; Télécopie : 01 45 68 84 20 ; email : cnrma@pasteur.fr



### Fiche RESSIF 17441

#### DONNEES GENERALES

|   |   |                                      |                                   |                                   |   |
|---|---|--------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|---|
| Hôpital / Centre                          |   |                                      | Nom du correspondant              |                                   |   |
| <b>NOM</b> (3 premières lettres) :        | <b>Sexe</b> : H <input type="checkbox"/> / F <input type="checkbox"/> | <b>Continent de naissance</b>        |                                   |                                   |   |
| <b>Prénom</b> (optionnel) :               | <b>Date de naissance</b> (jj/mm/aaaa)                                 | Europe <input type="checkbox"/>      | Afrique <input type="checkbox"/>  | Amérique <input type="checkbox"/> | Asie <input type="checkbox"/> Océanie <input type="checkbox"/> Inconnu <input type="checkbox"/> |
| <b>Voyage/séjour hors métropole</b>       |   | <b>Commentaires éventuels</b>        |                                   |                                   |   |
| Afrique <input type="checkbox"/>          | Amérique Latine <input type="checkbox"/>                              | ...                                  |                                   |                                   |   |
| Antilles-Guyane <input type="checkbox"/>  | Asie <input type="checkbox"/>   |                                      |                                   |                                   |   |
| Amérique du nord <input type="checkbox"/> | Autre <input type="checkbox"/>  |                                      |                                   |                                   |   |
| <b>Ancienneté du séjour</b>               | <1mois <input type="checkbox"/>                                       | 1 mois -1an <input type="checkbox"/> | 1-10 ans <input type="checkbox"/> | >10ans <input type="checkbox"/>   | Résidence <input type="checkbox"/> Non connu (NC) <input type="checkbox"/>                      |

#### EPISODE ACTUEL N° fiche Surveillance

##### Diagnostic actuel

|   |                                    |  |   |  |
|---|------------------------------------|--|---|--|
| Aspergilliose <input type="checkbox"/>  | Fongémie <input type="checkbox"/>  | Pneumocystose <input type="checkbox"/> | Cryptococcose <input type="checkbox"/>  | Mucormycose <input type="checkbox"/>       |
| Phaeohiphomycose <input type="checkbox"/>   | Fusariose <input type="checkbox"/> | Scedosporiose <input type="checkbox"/> | Rare pathogène <input type="checkbox"/> | Rare localisation <input type="checkbox"/> |
| Exotique <input type="checkbox"/> Histoplasmosse <i>capsulatum</i> <input type="checkbox"/> Histoplasmosse <i>duboisii</i> <input type="checkbox"/> Coccidioidomycose <input type="checkbox"/> Blastomycose <input type="checkbox"/> Paracocci <input type="checkbox"/> Mycétome <input type="checkbox"/> |                                    |  |   |  |
| Chromomycose <input type="checkbox"/> Sporotrichose <input type="checkbox"/> Penicilliose <i>marneffei</i> <input type="checkbox"/> Autre IFI <input type="checkbox"/>  |                                    |  |   |  |

##### Caractérisation de l'épisode actuel

|                               |                                   |                                    |                              |                                |
|-------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|------------------------------|--------------------------------|
| <b>Secteur</b>                | Médecine <input type="checkbox"/> | Chirurgie <input type="checkbox"/> | ICU <input type="checkbox"/> | Autre <input type="checkbox"/> |
| <b>Date d'hospitalisation</b> | (jj/mm/aaaa)                      |                                    | <b>Date de diagnostic</b>    | (jj/mm/aaaa)                   |

|   |   |                           |
|---|---|---------------------------|
| <b>Récidive</b> (> 6 mois et guérison mycologique sauf pour fongémies (délai >10j))   | Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> | N° de la fiche antérieure |
| <b>Infections fongiques simultanées (+/- 5j) par plusieurs espèces dans un même site anatomique</b> (ex : PCP et AI pulmonaire diagnostiquées le 5/10 et le 8/10/2015)  | Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> |                           |
| <b>Autre infection</b> (noter le numéro id_data de l'autre épisode)<br>• 2 <sup>ème</sup> IFI dans le même site (ex : AI pulmonaire le 12/12/2015 après une PCP le 5/10/2015<br>• simultanée ou non, par le même pathogène, ou non, dans un autre site) ex : (fongémie + endocardite à <i>C. albicans</i> ) ou (aspergilliose invasive pulmonaire + candidémie simultanées) | Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> |                           |

#### SOUCHES ENVOYÉES pour : Identification CMI Typage Participation aux missions du CNRMA

| Genre et espèce | Moyens d'identification  | Site anatomique (préciser si biopsie) | Date de prélèvement | Votre N° référence |
|-----------------|--|---------------------------------------|---------------------|--------------------|
|                 | Phénotypie <input type="checkbox"/> MALDI <input type="checkbox"/> séquence <input type="checkbox"/> |                                       |                     |                    |
|                 | Phénotypie <input type="checkbox"/> MALDI <input type="checkbox"/> séquence <input type="checkbox"/> |                                       |                     |                    |
|                 | Phénotypie <input type="checkbox"/> MALDI <input type="checkbox"/> séquence <input type="checkbox"/> |                                       |                     |                    |

Précisions si nécessaire ...

#### FACTEURS FAVORISANTS

|  |   |  |  |
|--|---|--|--|
| <b>Sérologie VIH</b>                     | Positive <input type="checkbox"/> Négative <input type="checkbox"/> Non connue <input type="checkbox"/> | <b>Traitement antirétroviral</b>                       | Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Non connu <input type="checkbox"/> |
| <b>Si positive, stade de l'infection</b> | Infection VIH connue <input type="checkbox"/>   | Découverte récente (< 1 mois) <input type="checkbox"/> |  |

#### Autres pathologies/conditions favorisantes

|  |                                     |   |   |  |
|--|-------------------------------------|---|---|--|
| <b>CHIRURGIE RECENTE</b> (< 30j hors geste curatif pour l'IFI) : OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/> |                                     |   |   |  |
| Csophage-estomac <input type="checkbox"/>  | Pancréas <input type="checkbox"/>   | Foie-voies biliaires <input type="checkbox"/> | Grêle-colon-rectum <input type="checkbox"/> | Rein-voies urinaires <input type="checkbox"/> Gynécologique <input type="checkbox"/> |
| Cardiaque <input type="checkbox"/>   | Vasculaire <input type="checkbox"/> | Neurochirurgie <input type="checkbox"/>       | Orthopédique <input type="checkbox"/>       | Autre <input type="checkbox"/> NA <input type="checkbox"/>                           |

#### PATHOLOGIE MALIGNNE : OUI NON

|  |   |                                     |   |  |
|--|---|-------------------------------------|---|--|
| <b>Type de cancer</b>  | Digestif <input type="checkbox"/>       | ORL <input type="checkbox"/>        | Génital <input type="checkbox"/>                                    | Urinaire <input type="checkbox"/> Poumon <input type="checkbox"/> Autre <input type="checkbox"/> |
| <b>Type d'hémopathie</b>   | Leucémie aigüe <input type="checkbox"/> | Lymphome <input type="checkbox"/>   | Autre hémopathie <input type="checkbox"/> Commentaire si nécessaire |  |
| <b>Neutropénie</b> (< 500/mm <sup>3</sup> diagnostic) <input type="checkbox"/> | Allogreffe <input type="checkbox"/>     | Autogreffe <input type="checkbox"/> | GVH <input type="checkbox"/>  | Rejet <input type="checkbox"/>   |

|   |                 |                                   |                     |
|---|-----------------|-----------------------------------|---------------------|
| <b>TRANSPLANTATION D'ORGANE</b> : OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>   |                 | <b>Date de la transplantation</b> | Plusieurs organes : |
| Rein <input type="checkbox"/> Poumon <input type="checkbox"/> Cœur <input type="checkbox"/> Foie <input type="checkbox"/> Pancréas <input type="checkbox"/> Grêle <input type="checkbox"/> Cornée <input type="checkbox"/> Autre <input type="checkbox"/> | Commentaire ... |                                   |                     |

#### FACTEURS FAVORISANTS ASSOCIES OUI NON

|  |  |
|--|--|
| <b>Traitements favorisants</b> OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/> |  |
| Immunosuppresseurs <input type="checkbox"/>  | Corticoides (>0,3mg/kg > 1 mois) <input type="checkbox"/> Autre biothérapie (Ac, Ig ..) <input type="checkbox"/> |
| Anti-TNFalpha <input type="checkbox"/>   | Corticoides locaux <input type="checkbox"/>  |

#### Pathologie associée

|   |  |   |
|---|--|---|
| Diabète de type I <input type="checkbox"/>            | Cirrhose <input type="checkbox"/>                      | Insuffisance respiratoire chronique <input type="checkbox"/>  |
| Diabète de type II <input type="checkbox"/>           | Insuffisance rénale chronique <input type="checkbox"/> | Mucoviscidose <input type="checkbox"/>  |
| Déficit immunitaire primitif <input type="checkbox"/> | Maladie de système <input type="checkbox"/>            | Autre pathologie associée justifiant l'hospitalisation (infection bactérienne, occlusion intestinale, grippe ...) |

#### Matériel étranger OUI NON

|   |  |  |
|---|--|--|
| Cathéter veineux central <input type="checkbox"/> | Prothèse vasculaire <input type="checkbox"/>     | Prothèse valvulaire <input type="checkbox"/> |
| Chambre implantable <input type="checkbox"/>      | Prothèse articulaire <input type="checkbox"/>    | Drains <input type="checkbox"/>              |
| Sonde urinaire <input type="checkbox"/>           | Autre matériel étranger <input type="checkbox"/> |  |

#### Circonstances particulières OUI NON

|   |  |   |
|---|--|---|
| Cas groupés <input type="checkbox"/>                        | Traumatisme <input type="checkbox"/>                   | Brûlures étendues <input type="checkbox"/>    |
| Lentilles de contact <input type="checkbox"/>               | Toxicomanie intraveineuse <input type="checkbox"/>     | Prématurité <input type="checkbox"/>          |
| Contexte digestif <input type="checkbox"/>                  | Infection virale concomitante <input type="checkbox"/> | Bas débit sanguin (choc, arrêt cardiaque ...) |
| Infection bactérienne concomitante <input type="checkbox"/> |  |   |

#### Précisions éventuelles sur les facteurs associés ...

Droit d'accès et de rectification auprès du CNRMA (loi du 6 janvier 1978)

## Centre National de Référence Mycoses Invasives et Antifongiques

### ELEMENTS DU DIAGNOSTIC (N° fiche de surveillance )

| Signes cliniques / radiologiques en rapport avec l'IFI |                          |                              |
|--|--------------------------|------------------------------|
| Signes généraux  | <input type="checkbox"/> | Signes de la sphère génitale |
| Signes pulmonaires                                     | <input type="checkbox"/> | Signes urinaires             |
| Signes neurologiques                                   | <input type="checkbox"/> | Signes d'atteinte ORL        |
| Signes cardiaques (endocardite ..)                     | <input type="checkbox"/> | Signes oculaires             |
| Signes cutanés   | <input type="checkbox"/> | Autres signes                |
| Signes digestifs                                       | <input type="checkbox"/> | Signes ostéo-articulaires    |
| Autres ....  |                          |                              |
| Précisions éventuelles                                 |                          |                              |

### ANALYSES MYCOLOGIQUES

| Echantillons testés                 | testé                    | Ex direct                |                          |                          | Histologie               |                          |                          | Culture                  |                          |                          | PCR                      |                          |                          |
|-------------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
|                                     |                          | Pos                      | Neg                      | NF                       |
| Sang                                | <input type="checkbox"/> |
| Moelle osseuse                      | <input type="checkbox"/> |
| Echantillons pulmonaires            | <input type="checkbox"/> |
| LCR                                 | <input type="checkbox"/> |
| Biopsie cérébrale                   | <input type="checkbox"/> |
| Valve, prothèse valvulaire ...      | <input type="checkbox"/> |
| Peau, grains, pus ...               | <input type="checkbox"/> |
| Tube digestif (biopsie)             | <input type="checkbox"/> |
| Foie                                | <input type="checkbox"/> |
| Os, liquide articulaire ...         | <input type="checkbox"/> |
| Biopsie génitale                    | <input type="checkbox"/> |
| Appareil urinaire (rein, urines ..) | <input type="checkbox"/> |
| Biopsie sinus, abcès                | <input type="checkbox"/> |
| Prélèvements oculaires              | <input type="checkbox"/> |
| Autres sites                        | <input type="checkbox"/> |

### ELEMENTS DU DIAGNOSTIC

|  |  |   |   |   |   |
|--|--|---|---|---|---|
| Contexte clinique <input type="checkbox"/> | Ex. direct/histologie <input type="checkbox"/> | Isolément en culture <input type="checkbox"/> | PCR diagnostique sur échantillon <input type="checkbox"/> | Détection d'AC spécifiques <input type="checkbox"/> | Détection d'un antigène fongique <input type="checkbox"/> |
|--|--|---|---|---|---|

### Antigènes fongiques

|   |   |   |                                  |                                  |                                      |
|---|---|---|----------------------------------|----------------------------------|--------------------------------------|
| Antigène capsulaire de <i>Cryptococcus</i>      | Sérum pos <input type="checkbox"/><br>Titre | LCR positif <input type="checkbox"/><br>Titre ... | LBA pos <input type="checkbox"/> | Négatif <input type="checkbox"/> | Non cherché <input type="checkbox"/> |
| Beta-glucanes (>80pg/mL)                        | Sérum pos <input type="checkbox"/>          | LCR positif <input type="checkbox"/>              | LBA pos <input type="checkbox"/> | Négatif <input type="checkbox"/> | Non cherché <input type="checkbox"/> |
| Galactomannane <i>aspergillaire</i> (Index>0.5) | Sérum pos <input type="checkbox"/>          | LCR positif <input type="checkbox"/>              | LBA pos <input type="checkbox"/> | Négatif <input type="checkbox"/> | Non cherché <input type="checkbox"/> |

### PCR pneumocystose

|   |                              |   |  |  |  |
|---|------------------------------|---|--|--|--|
| Cocher l'échantillon correspondant à la valeur du Ct .... | LBA <input type="checkbox"/> | Aspiration trachéale <input type="checkbox"/> | Expectoration induite <input type="checkbox"/> | Oropharyngé (aspiration, rinçage) <input type="checkbox"/> | Biopsie pulm. <input type="checkbox"/> |
|---|------------------------------|---|--|--|--|

CLASSIFICATION IFI prouvée  Probable  Possible  Non classable

TRAITEMENT ANTIFONGIQUE : OUI  NON

Antifongiques prescrits > 5 j dans les 30 j précédant le diagnostic de l'IFI : OUI  NON

Association d'antifongiques OUI  NON

|                            |   |  |                                       |                                       |  |
|----------------------------|---|--|---------------------------------------|---------------------------------------|--|
| Flucytosine                | <input type="checkbox"/>                  |  |                                       |                                       |  |
| Amphotéricine B ou dérivés | Amb déoxycholate <input type="checkbox"/> | AmphoB liposomale <input type="checkbox"/> | ABLCL <input type="checkbox"/>        |                                       |  |
| Azols                      | Fluconazole <input type="checkbox"/>      | Voriconazole <input type="checkbox"/>      | Posaconazole <input type="checkbox"/> | Itraconazole <input type="checkbox"/> | Isavuconazole <input type="checkbox"/> |
| Echinocandines             | Caspofungine <input type="checkbox"/>     | Micafungine <input type="checkbox"/>       |                                       |                                       |  |
| Traitement préventif PCP   | Cotrimoxazole <input type="checkbox"/>    | Atovaquone <input type="checkbox"/>        | Pentamidine <input type="checkbox"/>  |                                       |  |
| Commentaires ...           |   |  |                                       |                                       |  |

Antifongiques prescrits pendant plus de 2 j après le diagnostic de l'IFI : OUI  NON

Association initiale d'antifongiques OUI  NON

|                            |   |  |                                       |                                       |  |
|----------------------------|---|--|---------------------------------------|---------------------------------------|--|
| Flucytosine                | <input type="checkbox"/>                  |  |                                       |                                       |  |
| Amphotéricine B ou dérivés | Amb déoxycholate <input type="checkbox"/> | AmphoB liposomale <input type="checkbox"/> | ABLCL <input type="checkbox"/>        |                                       |  |
| Azols                      | Fluconazole <input type="checkbox"/>      | Voriconazole <input type="checkbox"/>      | Posaconazole <input type="checkbox"/> | Itraconazole <input type="checkbox"/> | Isavuconazole <input type="checkbox"/> |
| Echinocandines             | Caspofungine <input type="checkbox"/>     | Micafungine <input type="checkbox"/>       |                                       |                                       |  |
| Traitement curatif PCP     | Cotrimoxazole <input type="checkbox"/>    | Atovaquone <input type="checkbox"/>        | Pentamidine <input type="checkbox"/>  |                                       |  |
| Commentaires ...           |   |  |                                       |                                       |  |

Chirurgie d'exérèse ?

EVOLUTION DANS LES 90 JOURS SUIVANT LE DIAGNOSTIC D'IFI : Vivant  Décédé  date du décès

Perdu de vue  Date des dernières nouvelles

Commentaires généraux : ...

**Titre : Infections fongiques invasives au cours des maladies auto-immunes : série de cas hospitaliers en France entre 2012 et 2018. Analyse détaillée des cas de pneumocystose au cours des maladies auto-immunes**

Résumé : Les maladies auto-immunes (MAI) constituent des terrains à risque de survenue d'infections fongiques invasives (IFI). L'objectif de ce travail est de décrire la population atteinte d'IFI au cours de MAI. Nous avons analysé les cas signalés au centre national de référence des mycoses invasives et antifongiques dans le cadre d'un registre prospectif national multicentrique. Nous avons étudié de façon détaillée les cas de pneumocystose.

Entre 2012 et 2018, 552 personnes atteintes d'IFI et MAI ont été identifiées, principalement des pneumocystoses (239), fongémies (171) et aspergilloses invasives (95). La mortalité à 90 jours était de 31.5%, plus élevée au cours des aspergilloses invasives (38,3%) et fongémies (48,7%) qu'au cours des pneumocystoses (26,1%). La polyarthrite rhumatoïde (57), les vascularites à ANCA (28), les dermatomyosites (21) et la sarcoïdose (20) sont les maladies les plus retrouvées dans les cas de pneumocystose, le plus souvent traitées par corticoïdes et/ou immunosuppresseurs. La MAI avait été diagnostiquée en médiane 2 ans avant la pneumocystose (écart inter-quartile [0-11]), délai plus long en cas de polyarthrite rhumatoïde (médiane : 9 ans, EIQ [3-18]). La lymphopénie CD4 était rarement présente : taux brut médian 472.5/mm<sup>3</sup>, EIQ [198-858]. Au cours des pneumocystoses, la polyarthrite rhumatoïde, l'âge avancé, la cirrhose et la prise de corticoïdes étaient associés à un pronostic défavorable.

Les IFI sont grevées d'une mortalité élevée au cours des MAI. Les pneumocystoses y prédominent et surviennent en premier lieu chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. La corticothérapie est associée à un pronostic défavorable.

Mots clés (français) : infections fongiques invasives, maladies auto-immunes, pneumocystoses, aspergilloses invasives, fongémies, polyarthrite rhumatoïde, corticoïdes, lymphopénie

**Title: Invasive fungal infections in autoimmune diseases: series of in-hospital cases in France from 2012 to 2018. Detailed analysis of cases of pneumocystosis in autoimmune diseases**

Abstract: Patients with autoimmune diseases (AID) are at increased risk of invasive fungal infections (IFI). The objective of this work is to describe the population of AID patients with IFI. We analysed cases transmitted to the French national reference center for invasive mycoses and antifungal treatments within a multicentric nationwide prospective register. We studied in more details the cases of pneumocystosis.

From 2012 to 2018, 552 people with IFI and AID were identified, mainly pneumocystosis (239), fungemia (171) and invasive aspergillosis (95). Mortality at 90 days was 31.5%, higher in cases of invasive aspergillosis (38.3%) and fungemia (48.7%) than pneumocystosis (26.1%).

Rheumatoid arthritis (57), ANCA-associated vasculitis (28), dermatomyositis (21) and sarcoidosis (20) were most frequently found in cases of pneumocystosis, mostly treated with corticosteroids and/or immunosuppressive drugs. Median time from AID diagnosis to pneumocystosis was 2 years (interquartile range [0-11]) and was longer among patients with rheumatoid arthritis (median: 9 years, IQR [3-18]). CD4-T-cell lymphopenia was rarely found (median T-CD4<sup>+</sup> 472.5/mm<sup>3</sup>, IQR [198-858]). In cases of pneumocystis, rheumatoid arthritis, an older age, cirrhosis and corticosteroids were associated with a poor prognosis.

IFIs are affected with a high mortality in AID patients. Pneumocystosis is the main IFI in those patients and occur primarily in patients with rheumatoid arthritis. Corticosteroids are associated with a poor outcome.

Keywords (English): invasive fungal infections, autoimmune diseases, pneumocystosis, invasive aspergillosis, fungemia, rheumatoid arthritis, corticosteroids, lymphopenia

**Université de Paris  
UFR de Médecine de Paris Centre  
15, rue de l'École de Médecine  
75270 Paris cedex 06**