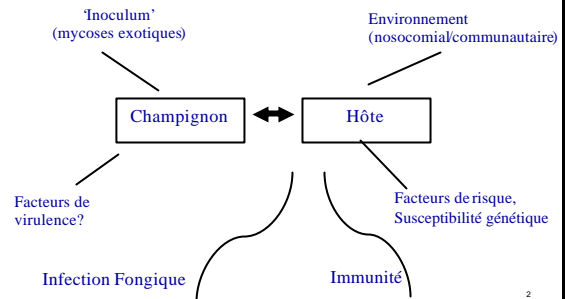


## Infections Fongiques Systémiques et Immunodépression

Olivier Lortholary

Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, Hôpital Necker, Paris  
Centre National de Référence Mycologie et Antifongiques, Institut Pasteur, Paris.

## Relation Hôte-Champignon et Genèse de l'Infection Fongique

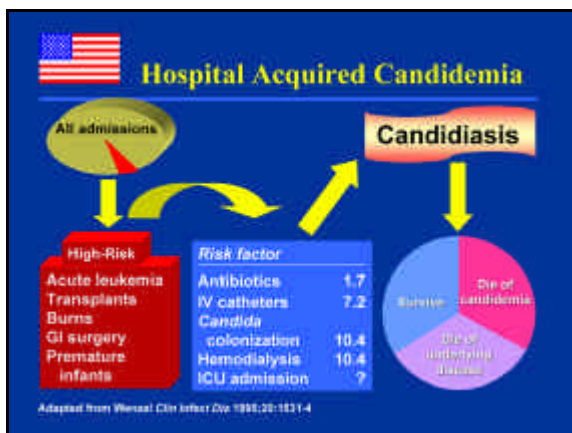


## Qui développe une mycose systémique?

- Candidoses systémiques
- Aspergillose invasive
- Cryptococcose
- Zygomycoses
- Mycoses émergentes

## Facteurs de risque de candidémies

Auteur	Année	Population	Facteurs de Risque (analyse multivariée)	Mortalité
Kaplan	1988	Cardiologie	Cathéter central Corticostéroïdes Antibiotiques Neutropénie	Cat: 30 % Candida: 34 %
Witt	1988	Général	Cathéter de drainage Érythrocytes transfusés Néoplasme Antibiotiques Hémodialyse	Cat: 37 % Candida: 15 %
Adler	1991	oncologie adulte	Antibiotique Durée de l'hospitalisation Administration de antibiotiques Hémodialyse	---
Boyd	1988	Intensiv care unit	Cathéter central Sérum albumine E.E. antibiotiques neutropénie Rendement E. coli Quartier Candida	Cat: 38 % Candida: 6 %



## Épidémiologie des candidémies (USA)

- Tous cas de candidémies dans Connecticut et Baltimore 1998-2000
- 10 cas de candidémie par 100,000 patients par an
  - 28,000 cas de candidémie par an aux USA
  - \$34,123 - \$44,536 en excès par cas de candidémie (Clin Infect Dis 1998; 27:781)
  - ~\$1 milliard par an aux USA
- Cathéter veineux central 78%
- Chirurgie dans 3 mois 50%
- Néoplasie 24%
- Neutropénie 11%
- Hémodialyse 15%
- VIH 8%
- Transplantation 5%
- Réanimation 36%
- Mortalité globale 36% ;
- mortalité attribuable 19%



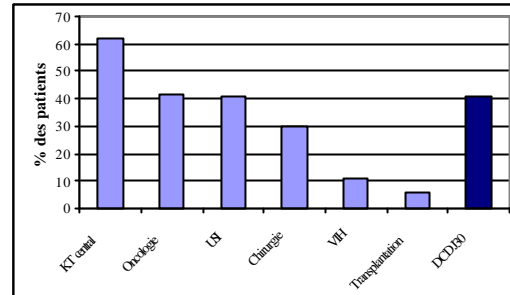
## Épidémiologie des fongémies (Ile de France)

Données du CNRMA au 15 mai 2004

- 496 levures isolées de fongémies envoyées au CNRMA depuis octobre 2002 (19 mois)
  - en moyenne 16 isolats par centre (1 à 82)
  - délai moyen d'envoi : 14 jours (1 – 365 j)
- 365 patients différents pour 369 levures (bilan en mars 2004 pour les 15 premiers mois de fonctionnement)
  - 4 patients ayant 2 espèces différentes dans la même hémoculture
  - 7 patients ayant fait 2 ou 3 épisodes fongémiques successifs (> 10j) avec la même espèce ou une autre



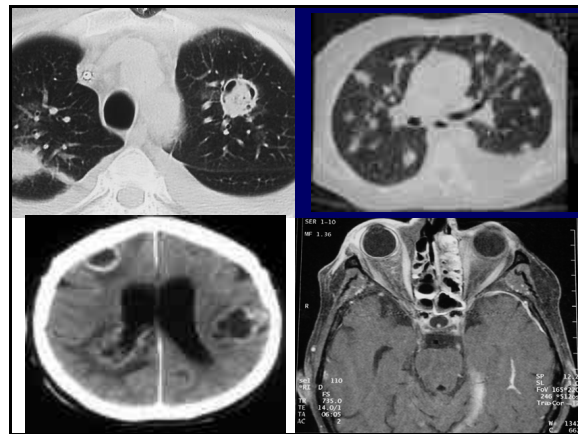
## Analyse de 365 patients avec une fongémie à levure en Ile de France



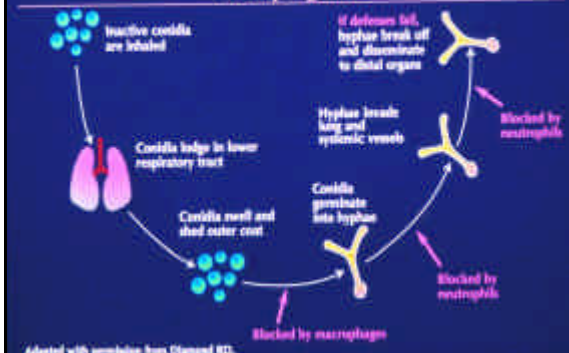
## Candidémie en néonatalogie

- Fréquence: 12,3 pour 1000 admissions
- Facteurs de risque (analyse multivariée)
  - Âge gestationnel < 32 semaines
  - Apgar 5 min < 5
  - Collapsus
  - Intralipides > 7 jours; nutrition parentérale > 5 jours
  - Cathéter veineux central
  - Anti-H2
  - Intubation

Saiman, NEMIS study. Pediatr Infect Dis J 2000



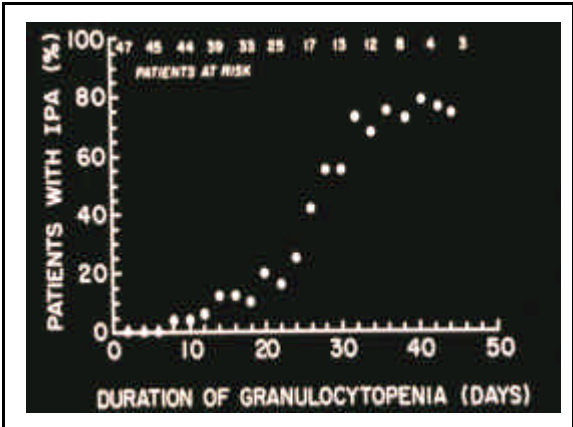
## Neutrophil and Macrophage Response to Aspergillus



## Patients à risque d'aspergillose invasive

- Neutropénie
- Dysfonction des neutrophiles (CGD)
- Corticoïdes à fortes doses
- Brûlés
- Diabète
- Toxicomanie
- SIDA avancé

12



### Corticothérapie et Risque Aspergillaire

- diminue destruction des spores par macrophages
- diminue destruction des filaments par neutrophiles ± monocytes
- favorise la multiplication du champignon

D'après Roilides et al. 14

### Pathologies sous-jacentes chez 595 patients avec une aspergillose invasive

Pathologie	Nombre (%)
Grefe de moelle	
Allogénique	151 (25%)
Autologue	43 (7)
Hémopathies malignes (leucémies/lymphomes)	169 (29)
STDA	48 (8)
<b>Autres pathologies</b>	
Tumeurs solides	25 (4)
Granulomatose chronique familiale	9 (2)
Pathologie respiratoire chronique	56 (9)
Diverses	33 (5)
Aucune (!)	9 (2)
<b>Total</b>	<b>595 (100)</b>

Patterson, et al. Medicine 2000 15

### Fréquence et mortalité de l'aspergillose invasive

	Incidence	Mortalité (%)
<b>Transplantation</b>		
Poumon	19 - 26 %	77
Foie	1,5 - 10 %	93
Rein, cœur	0,5 - 10 %	60
<b>Leucémie aiguë</b>	5 - 24 %	50
<b>Allogreffe moelle</b>	4 - 9 %	90
<b>Sida</b>	0 - 12 %	81
<b>Globale</b>	-	58
<b>Pulmonaire</b>	-	59
<b>SNC/disséminée</b>	-	88

Denning DW et al. CID 1996 et 1998; Lin CID 2001 16

### Qui développe une cryptococcose?

- Analyse de 2125 cas (1985-2001)
- 1644 cas SIDA (77,4%)
- 335 VIH négatifs:
  - 17,4% transplantés org\*
  - 36,8% hémop/cancers \*\*
  - 20,4% divers
  - 25,4% rien (!)

\* Incidence > cœur, intestin Wu, Transpl Infect Dis 2002  
\*\* Analogues de purine Nosanchuk, Ann Intern Med 2000 17

Dromer, AIDS 2004

### Épidémiologie des Zygomycoses

- Sexe ratio : 1/1
- Pas d'influence de l'âge : nouveau-né, vieillard
- Répartition des facteurs de risque
  - Diabète ID (acidocétose) : 40 – 46 %
  - Leucémies-lymphomes (neutropénie) : 15 – 21 %
  - Insuffisance rénale (déferoxamine) : 5 %
  - Divers (VIH, dénutrition, trauma...) : 20 %
  - Pas de pathologie sous-jacente : 9 %

18

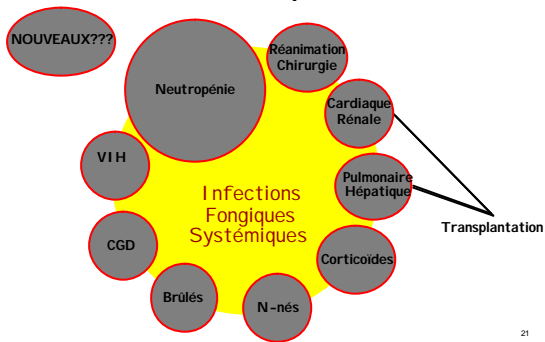
### Populations à risque et infections fongiques invasives émergentes

Pathologies	Fusarium spp	T.ashahii	B.capitatus
Total des cas	198	236	58
Hémopathies malignes	89%	62%	87%
Tumeurs solides	5%	8%	6%
Transplantation d'organes	1%	4%	-
Infection par le VIH	1.5%	2%	-
Pathologie respiratoire	-	9%	-
Nouveaux nés	-	4%	-
Endocardite	-	4%	4%
Immunocompétent (!)	1.5%	1%	-
Divers	1.5%	5%	4%

### Caractéristiques des patients ayant une hémopathie maligne et développant une mycose émergente

Caractéristiques	Fusarium spp	T.ashahii	B.capitatus
Âge médian, (range)	33.5 (1-78)	42 (1-73)	28 (6-66)
<b>Hémopathies</b>			
LAM	46%	50%	65%
LAL	25%	19%	20%
Autres	29%	31%	15%
<b>Traitement</b>			
Chimiothérapie	65%	80%	88%
Greffe	23%	15%	12%
Autre	12%	5%	0
<b>Mortalité</b>	70%	75%	55%

### Mycoses systémiques & groupes à risque classiques



### Principales pathologies sous-jacentes

- Patients neutropéniques
- Allogreffés de moelle/CSP
- Transplantation d'organes
- Stades tardifs du SIDA
- Nouvelles immunosuppressions

Les risques sont ils similaires entre ces différents groupes et au sein de chaque groupe?

### Proportion des mycoses systémiques et mortalité en fonction de l'hôte

	Aspergillose invasive	Candidose invasive
Greffe cellules souches (mortalité)	43,4% (69%)	26,3% (61%)
Transplantation d'organe (mortalité)	20,9% (45%)	56% (29%)

Warnock et coll. TMM, sept.2003

### Facteurs de risque d'infection fongique au cours des neutropénies

- Neutropénie profonde et prolongée
- Colonisation connue à *Candida sp. (tropicalis)*
- Type d'immunosuppression
  - Stéroïdes > 1mg/kg + neutropénie > 1 semaine
  - Cytosine arabinoside à forte doses
  - Analogues de purines?
- Données évolutives
  - Intensification thérapeutique (myélome: Lortholary, CID 2000)
  - Amélioration de la récupération hématologique (transfusion de cellules souches périphériques; Seropian BMT 1999)

Leucémies aiguës myéloblastiques, leucémies aiguës lymphoblastiques, myélodysplasies

Adapted from Prentice et al. Br J Haematol 2000

## Nouveaux traitements en hématologie

- 1) FLUDARABINE → Dépression immunitaire prolongée (CD4<sup>-</sup>)
- 2) MoAb
  - RITUXIMAB
  - CAMPATH-1H (ANTI-CD52) → Immunodépression accrue
- 3) CHIMIO + MoAb (par ex. FLUDA + CAMPATH-1H !)

25

## Leucémie lymphoïde chronique

<b>Passé</b>	<b>PRÉSENT</b>
	* Fludarabine → - RC
<b>Attentisme</b>	* Chimiothérapies combinées (Fluda + Cyclo)
	* MoAc (Rituximab, Campath-1H)
<b>CHLORAMBUCIL</b>	* Chimio + MoAc (Fluda + Campath-1H !!)
	* Autres analogues de purine (2-CdA)
	* Greffe (auto et allo)
	* Allogreffe/minitransplantation
	↓
	<b>Toxicité médullaire + immunodépression (Déficit T, NK et cellules dendritiques)</b>

26

## Nouvelles populations à risque d'aspergillose

**Myélome** : (Lortholary, Clin Infect Dis 2000)

- 31 patients avec AI confirmée ou probable
- 94 % stade DS III, délai médian après diagnostic de myélome de 8 mois
- 51% neutropéniques (19 j)
- 45 % ont reçu corticoïdes et 35% melphalan HD

27

## Modifications des pratiques en transplantation et impact sur les infections fongiques

Innovation	Effet sur hôte	Infection fongique
Fact croiss	Réduction neutropénie	Diminution
Cell souches P	Réduction neutropénie	Diminution
Dépletion T	Diminution immun cell	Augm tardive de infection
Fluconazole		Diminution <i>C. albicans</i> Augm autres <i>Candida spp</i> Emergence de résistance
Sortie de l'hôpital		Augm de l'exposition

28

## Facteurs de risque d'aspergillose invasive chez allogreffé de moelle (1)

- **Distribution bimodale** : Wald et al. J Infect Dis 1997
- < 40 j (n = 62 ; risque relatif ajusté) :
- hémopathie maligne pas en 1ère rémission : 8,8
- myélodysplasies, aplasie primitive : 5,79
- absence de flux laminaire : 5,58
- été : 4,45
- type de donneur : 2,08

29

## Facteurs de risque d'aspergillose invasive chez allogreffé de moelle (2)

- **Distribution bimodale** : Wald et al. J Infect Dis 1997
- > 40 j (n = 96 ; risque relatif ajusté) :
- neutropénie : 5,97
- âge > 40 ans : 5,03
- corticothérapie : 3,14
- type de maladie hématologique : > 3,06
- GVH (2-4) : 2,6
- construction : 1,8
- type de donneur : 1,7

30

### Nouveaux facteurs de risque d'aspergillose invasive dans l'allogreffe de moelle

- **Non-myéloablatives** (Walsh ICAAC 02)  
Diminution neutropénie; majoration immunosuppr T  
Sujets plus âgés
- **Donneurs non-apparentés**  
Augm des GVH + intensité immunosuppression  
Reconstitution immun retardée, augm CMV
- **Sang cordon**  
Diminution de GVH aiguë
- **Traitements anti-TNF-α et GVH** (ICAAC 02)

31

### Facteurs de risque d'infection fongique en transplantation d'organe

- Type d'organe transplanté
  - Foie, pancréas, intestin grêle: majorité = *Candida* sp.
  - Incidence de AI: 0.7% (rein) à > 15% (cœur-poumon)
- Rôle de colonisation à *Candida* sp. (foie)
- Période après transplantation (dans 3 à 6 mois)
- Type de chirurgie (durée de opération, transfusion, retransplantation)
- Insuffisance rénale
- Rôle des infections à virus Herpès
  - CMV
  - HHV6

Adapted from Simon and Levin, ICNA 2001

32

### Délai de survenue des principales infections chez le transplanté d'organe

Type d'infection	Infections précoces		Infections tardives J > 180
	J 0-30	J 31-180	
Bactériennes	Bactériémie Infections cathéter vasculaire Pneumonie nosocomiale Abscess intraabdominaux	Tuberculose Nocardiose Endocardite	CAP Listériose Nocardiose Rhodococcus
Fongiques	Aspergillose invasive Candidoses invasives Zygomycoses Autres mycoses invasives	Aspergillose invasive Pneumocystose Autres mycoses invasives	Cryptococcose Pneumocystose Autres mycoses invasives
Virales	Herpes simplex HHV-6 Parvovirus B19	Cytomégalovirus HHV-8 EBV Parvovirus B19 HBV, HCV	Varicelle-zoster RSV Influenza virus Adénovirus BK virus EBV HHV, HCV Leishmania spp.
Protozoaires		Toxoplasmose	

33

### Évolution des traitements immunosuppresseurs en transplantation

- Les corticostéroïdes
- Les inhibiteurs de la calcineurine
  - Ciclosporine (Néoral®)
  - Tacrolimus (Prograf®)
- Les antimétabolites
  - Azathioprine (Imurel®)
  - Mycophénolate mofétil (Cellcept®, Myfortic®)
- Les Ac mono/polyclonaux
  - SAL Thymoglobuline, ATG / ATGAM
  - OKT3
  - Campath
- Les Anticorps anti-CD-25
  - Basiliximab (Simulect®)
  - Daclizumab (Zénapax®)
- Les inhibiteurs des mTOR
  - Sirolimus (Rapamune®)
  - Évérolimus (Certican®)
- Les nouveaux immunosuppresseurs
  - FTY720
  - FK 778 (MNA)
  - FK506E (MR4)

34

### Facteurs associés à la survenue fréquente d'infections fongiques invasives en transplantation

- **Atteinte des barrières cutanées et muqueuses**
  - Larges plaies abdominales ou thoraciques
  - Cathéters veineux centraux et autres procédures invasives
  - Sondes urinaires
  - Intubation
- **Modification de réponse immunitaire**
  - Immunosuppresseurs à vie (?)
  - Neutropénie compliquant MMF ou azathioprine
  - Effet immunomodulateur de HCMV, HHV-6 ou HCV
- **Anomalies métaboliques**
  - Malnutrition
  - Insuffisance
  - Hyperglycémie

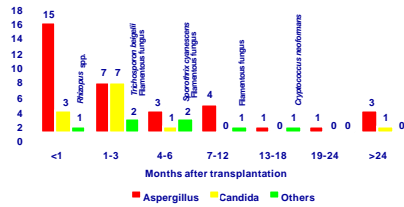
35

### Transplantation pulmonaire

- Organe greffé ouvert sur l'extérieur
- Dénervation du greffon, diminution de la clairance muco-ciliaire
- Poumon natif : réservoir potentiel (TMP)
- Colonisation aspergillaire pré-op : mucoviscidose, corticothérapie sur IRC
- Forme invasive particulière trachéobronchite ulcéro-nécrosante
- Colonisation post-greffe ++

36

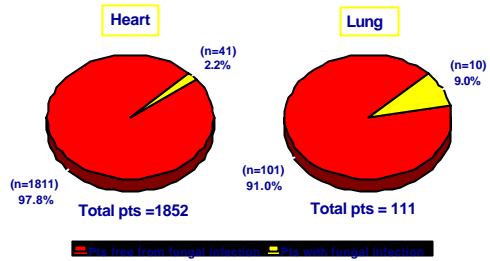
### Délai de survenue des infections fongiques en transplantation thoracique



Délai médian de survenue de l'infection = 58 jours post-tx

P.Grossi. Transplantation 2000. Délai de 46 j en transplantation cardiaque? Montoya, CID 2003

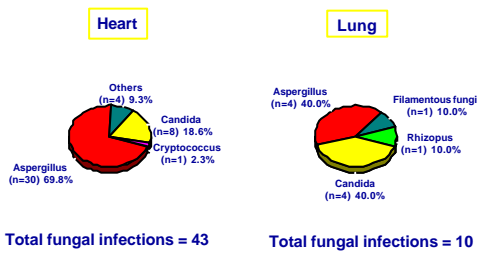
### Prévalence des infections fongiques chez 1963 transplantés d'organes thoraciques



P.Grossi. Transplantation 2000.

38

### 53 infections fongiques invasives chez 51 transplantés d'organes thoraciques



39

### Aspergillose invasive en transplantation cardiaque

#### Analyse multivariée

- Réopération
- CMV
- Dialyse post-transplantation
- AI antérieure dans 2 mois dans unité

Munoz. Am J Transplant 2004

40

### Aspergillose invasive en transplantation pulmonaire

- Incidence globale : 6,2 % (2,2 à 20 %)
- Manifestations cliniques
  - Trachéobronchite ou infection anastomotique : 58 %
  - Aspergillose pulmonaire invasive : 32 %
  - Aspergillose disséminée : 22 %
- Délai de survenue
  - Médiane : 3,2 mois
  - M1 : 26 %, M0-M3 : 51 %, M0-M6 : 72 %, > M12 : 12 %

Singh N and Husni. JHLT 2003

### Facteurs de risque d'aspergillose invasive en transplantation pulmonaire

- Transplantation monopolmonaire  
Singh N. *JHLT* 2003
- CMV  
Yeldandi. *JHLT* 1995; Husni *Clin Infect Dis* 1998.
- Colonisation aspergillaire post-opératoire  
Husni. *Clin Infect Dis* 1998. Cahill. *Chest* 1997.
- Colonisation aspergillaire pré opératoire ??

42

### Transplantation hépatique et infections fongiques

- La fréquence des infections fongiques invasives est de 7 - 42 %
- La mortalité varie de 25-56 %

Winston DJ. *Transplantation* 2002. Singh N. *Abstr Hematol Oncol* 2003.

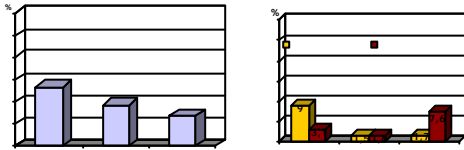
43

### Transplantation hépatique Évolution des infections fongiques

- Diminution de la fréquence des infections fongiques notamment des candidoses systémiques (6 - 15 %)
- Émergence de souches de *Candida non albicans* (1/3 des souches)
- Variabilité et stabilisation du risque aspergillaire (2 - 5 %)

44

### Transplantation hépatique : évolution des Infections Fongiques Invasives



	1990-1992	1993-1995	1996-2000	p
IFI	13,4 % (1,0)	9,2 % (0,655)	6,9 % (0,477)	0,22
CI	9,0 % (1,0)	1,5 % (0,158)	1,7 % (0,178)	0,015
AI	3,1 % (1,0)	1,6 % (0,237)	7,6 % (1,16)	0,20

Période récente: survient plus tardivement avec moins d'atteinte cérébrale et de formes disséminées

Singh. *Transplantation* 2002; CID 2003

45

### Facteurs prédisposant à l'infection chez le cirrhotique candidat à la transplantation

- Modifications de la flore intestinale :
  - Colonisation intestinale
  - Antibiothérapie et antibioprofylaxie de l'infection de liquide d'ascite
  - Altération de la perméabilité intestinale
- Altérations immunitaires
  - Défaillance du système réticuloendothélial
  - Altération non spécifique de l'immunité humorale dans le sang et le liquide d'ascite
  - Altération de l'immunité cellulaire
  - Anomalies de la fonction et de la qualité des neutrophiles
- Facteurs iatrogéniques
  - Dispositifs invasifs

46

### Facteurs de risques d'IFI après transplantation hépatique

- Pré-opératoire
  - Insuffisance hépatique sévère (ictère+++)
  - Hépatite fulminante
  - Hémodialysés
  - Colonisation fongique
  - UNOS 1
- Per-opératoire
  - Durée de la transplantation (> 11 h)
  - Anastomose bilio-digestive
  - Transfusions massives

47

### Facteurs de risques d'aspergillose invasive après transplantation hépatique

- Post-opératoire
  - Non fonctionnement/Dysfonctionnement primaire du greffon
- Insuffisance rénale aiguë nécessitant une hémodialyse (anomalie fonctionnelle des macrophages et des granulocytes)
- Hémodialyse (risque d'IFI x 15-21 fois vs autre patients)
- Retransplantation
- Réintervention (> 1)
- Infection CMV (formes tardives [Fortun Liver Transpl 2002])
- Infection HHV6
- Antibiothérapie à large spectre
- Long séjour en réanimation (> 5 jours)

Singh N. *Clin Infect Dis* 2000; Rogers J. *Transplantation* 2000. Singh N. *Abstr Hematol Oncol* 2003.

48

## Facteurs de risques de candidose invasive après transplantation hépatique

### Analyse multivariée :

- Antibioprophylaxie infection liquide d'ascite
- Dialyse post-transplantation
- Retransplantation

Husain, Transplantation 2003

49

## Facteurs de risque d'infection fongique chez les patients infectés par le VIH

### Facteurs de risque classique

- Déficit immunitaire sévère (CD4/macrophages) [Découverte récente de l'inf VIH, absence de HAART, échec virologique]
- Neutropénie (chimiothérapie pour lymphome/Kaposi, antiviraux, antiparasitaires) :  
risque = 27.7 pour 1000-p-a pour aspergillose (Holding, CID 2000)
- Corticoïdes
  - AI (Lortholary, Am J Med 1993)
  - C.n : non! (Oursler, AIDS Res Hum Retrov 1999)

50

## Cryptococcose au cours de l'infection par le VIH

Table 2. Characteristics of the HIV-infected patients diagnosed with cryptococcosis in France during the pre-HAART (1985-1996; n=1352) and post-HAART (1997-2001; n=292) eras.

Parameter	Pre-HAART	Post-HAART	P <sup>a</sup>
Male:female ratio (n)	7.6 (1340) <sup>b</sup>	4.3 (288)	< 0.001
Patients born in Africa (%)	14.6	32.8	< 0.001
Median age (years) [n (range)] <sup>b</sup>	35 [1273 (8-84)]	38 [284 (11-75)]	< 0.001
Median CD4 <sup>+</sup> lymphocyte counts [n (range)]	24 [669 (0-400)]	24 [267 (0-480)]	NS
Cryptococcosis as AIDS-defining illness (%) (n) <sup>b</sup>			
Males	39.5 (961)	56.6 (221)	< 0.001
Females	49.2 (124)	66.0 (53)	0.04
Cryptococcosis revealing HIV infection (%) (n) <sup>b</sup>			
Males	12.8 (961)	29.4 (221)	< 0.001
Females	16.1 (124)	24.5 (53)	NS
Heterosexual transmission of HIV (%) (n) <sup>b</sup>			
Males	16.3 (833)	39.1 (169)	< 0.001
Females	43 (100)	80.5 (41)	< 0.001
Cryptococcal meningitis (%)	78.5	80.1	NS
Episodes reported to be recurrence (%)	2.7	3.9	NS
Episodes due to <i>Cryptococcus neoformans</i> serotype D (%)	20.8 (729)	23 (239)	NS

Dromer et al. AIDS 2004 51

## Aspergillose invasive et SIDA

- 50 % : pas de facteurs de risque classiques
- Déficit qualitatif : neutrophiles + monocytes/macrophages
- ± lymphocytes T
- Stade tardif de l'infection VIH
- Nouvelle cavité pulmonaire
- Pronostic effroyable

Denning NEJM 1991, Lortholary Am J Med 1993

52

## Facteurs de risque d'infection fongique chez les patients infectés par le VIH

### Facteurs de risque particuliers (a) :

- *P. carinii* : absence de prophylaxie primaire
- Cryptococcose :
  - ✓ Risque accru chez les fumeurs (Hajjeh, JID 1999)
  - ✓ Risque réduit si FCZ > 90 j (Oursler, AIDS Res Hum Retrov 1999)
- Histoplasmosse (Lortholary, données non publiées ; McKinsey, CID 1997)
  - = séjour prolongé en zone d'endémie (médiane 17,5 ans)
  - = exposition à déjections aviaires, sérologie positive, CD4 < 150/mm<sup>3</sup>

53

## Facteurs de risque d'infection fongique chez les patients infectés par le VIH

### Facteurs de risque particuliers (b) :

- Coccidioïdomycose en Arizona (95-97) [Woods, JID 2000]
  - risque accru : noirs, candidose muqueuse
  - risque diminué : inhibiteurs de protéase
- Pénicilliose : exposition au sol (OR = 1.91) [Chariyalertsak, CID 1997]

54

### Facteurs de risque d'infection fongique chez les patients infectés par le VIH

#### Facteurs de risque particuliers (c) :

- Candidémie : Launay, CID 1998
- Nosocomiale : 11/13
- Procédures invasives
- Colonisation antérieure/infection muqueuse (s)

55

### Infections fongiques et antagonistes du TNF

Effets secondaires rapportés par FDA 1998-2002

	Infliximab	Etanercept	p
Histoplasmosse	39 (16,7%)	3 (2,7%)	<.001
Candidoses	38 (16,3%)	8 (7,1%)	.006
Candidoses muq	26 (11,2)	7 (6,2)	.065
Candidoses syst	10 (4,3)	1 (0,9)	.046
Aspergillose	29 (12,4)	10 (8,8)	.17
Cryptococcose	11 (4,7)	8 (7,1)	.91 <sup>56</sup>

Wallis, Clin Infect Dis May 2004

### Histoplasmosse et Antagonistes du TNF

**10 cas; 9 infliximab**  
**1 sem-6 mois après début**  
**9 en réanimation, 1 décès**  
 Lee, Arthritis Rheum 2002

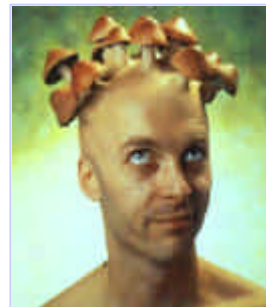


Cytokine Production (pg/ml)	Mo L	Mo L + HC	Mo* L + HC Inflix
IFN- $\gamma$	0 $\pm$ 0	7,718 $\pm$ 5420	4,345 $\pm$ 3041
TNF- $\alpha$	0.19 $\pm$ 7	743 $\pm$ 119	268 $\pm$ 158
IL-10	7 $\pm$ 2.7	14 $\pm$ 5	11 $\pm$ 4.4
IL-4	0.41 $\pm$ 0.16	1.1 $\pm$ 0.42	0.71 $\pm$ 0.11

Wood, Am J Respir Crit Care Med 2003

57

### Existe-il une susceptibilité génétique aux infections fongiques???



58

### Conclusion



1. Risque d'infection fongique varie selon le déficit immunitaire
2. Au sein d'un même groupe à risque : individualiser sous groupes à risque accru = prophylaxie?
3. Evolutivité des facteurs de risque (immunosuppression/nouvelles populations)
4. Savoir proposer enquête immunogénétique (si pas de facteur favorisant)

59