

Épidémiologie de l'aspergillose invasive en France : résultat du réseau SAIF (2005-2007)

Olivier Lortholary^{1,2,3}, Jean-Pierre Gangneux^{4,5}, Karine Sitbon^{1,2}, Bernadette Lebeau⁶, Anne Thiébaud⁷, Yann Le Strat⁸, Bruno Coignard⁸, Françoise Dromer^{1,2}, Stéphane Bretagne (stephane.bretagne@sls.aphp.fr)^{1,9}, pour le groupe SAIF*

1/ Centre national de référence des mycoses invasives et antifongiques, Institut Pasteur, Paris, France 2/ CNRS URA3012, Paris, France
3/ Université Paris-Descartes, Hôpital Necker-Enfants Malades (AP-HP), Service des maladies infectieuses et tropicales, Centre d'infectiologie Necker-Pasteur, Paris, France
4/ Laboratoire de Parasitologie-Mycologie, CHU, Rennes, France 5/ EA SeRAIC 4427, IFR 140, Université Rennes 1, Rennes, France
6/ Laboratoire de Parasitologie-Mycologie, CHU, Grenoble, France 7/ Hématologie clinique, Hôpital Edouard Herriot, HC, Lyon, France
8/ Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice, France 9/ Université Paris-Diderot, Hôpital Saint-Louis (AP-HP), Laboratoire de parasitologie-mycologie, Paris, France

* Les membres du groupe de Surveillance des aspergilloses invasives en France (SAIF) sont listés en fin d'article.

Résumé / Abstract

Une étude prospective a été conduite pendant 3 ans (2005-2007) dans 12 hôpitaux universitaires français pour recenser les cas d'aspergilloses invasives (AI) prouvées ou probables. Les cas étaient déclarés par les mycologues après application des critères EORTC/MSG ; le nombre d'admissions par hôpital et de greffes ont été obtenus grâce aux registres nationaux.

Ont été inclus 424 patients, soit une incidence médiane de 0,271/10³ admissions (extrêmes : 0,072-0,910), sans variations saisonnières ou par année d'étude. Parmi les 393 adultes (hommes 62%, âge moyen 56 ans), 78% avaient une maladie hématologique sous-jacente, 15% une AI prouvée et 92% une atteinte pulmonaire. Les leucémies aiguës (34,6%) et les greffes allogéniques de cellules souches (21,4%) représentaient les facteurs de risque principaux, suivis des syndromes lymphoprolifératifs chroniques (21,6%), qui émergent comme nouveau groupe à risque. Les autres facteurs de risque étaient les greffes d'organe solide (8,7%), les tumeurs malignes solides (4,3%), les maladies inflammatoires systémiques (4,6%) et les pathologies respiratoires chroniques (2,3%).

Les cultures positives (n=245) confirmaient la prédominance d'*Aspergillus fumigatus* (culture pure=80%). La recherche de galactomannane sérique était plus souvent positive (≥69%) en hématologie que dans les autres pathologies (<42% ; p<0,001). En traitement de première ligne, le voriconazole seul était le plus souvent prescrit (52%), suivi des associations d'antifongiques (19,9%), de la caspofungine (14%) et d'une formulation lipidique d'amphotéricine B (8%). La mortalité globale à 12 semaines était de 44,8% ; elle était de 41% quand le traitement de première ligne incluait le voriconazole contre 60% dans le cas contraire (p<0,001). Un âge avancé, la positivité de la culture fongique associée à celle du galactomannane, et une atteinte du système nerveux central ou un épanchement pleural étaient des facteurs indépendants de la mortalité à 12 semaines, alors qu'un traitement incluant au moins du voriconazole apparaissait protecteur.

Epidemiological trends in invasive aspergillosis in France: results from the SAIF network (2005-2007)

A prospective study of proven or probable invasive aspergillosis (IA) cases was implemented in 12 French academic hospitals over three years (2005-2007). The cases were declared by mycologists based on the EORTC/MSG criteria whatever the underlying diseases. Admissions per hospital and transplantation procedures were obtained through national registers.

424 patients were included [mean incidence per hospital 0.271/10³ admissions (0.072-0.910)] without variation according to seasons or years of the study. Among the 393 adult patients (62% men, mean age 56 years), 78% had an underlying hematological condition, 15% had proven IA, and 92% a pulmonary localisation. Acute leukaemia (34.6%) and allogenic stem cell transplantation (21.4%) were the main host factor, followed by chronic lymphoproliferative disorders (21.6%), which emerged as a new group at risk. The other underlying conditions included solid organ transplantation (8.7%), solid tumors (4.3%), inflammatory diseases (4.6%) or chronic respiratory diseases (2.3%).

Aspergillus fumigatus remains the main isolated fungus (as a single pathogen = 80%) when cultures are positive (n=245). Serum galactomannan detection was more contributive (≥69%) in the context of hematological malignancies than other diseases (<42%; p<0.001). Voriconazole alone was the main first line therapy (52%), followed by antifungal associations (19.9%), caspofungin (14%), and a lipid formulation of amphotericin B (8%). Twelve-week overall mortality was 44.8%, 41% when first-line therapy included voriconazole and 60% otherwise (p<0.001). Older age, positivity for both culture and galactomannan, and central nervous system or pleural involvement were independent factors for 12-week mortality, while any strategy containing voriconazole appeared protective.

Mots-clés / Keywords

Aspergillose invasive, épidémiologie, facteur de risque, diagnostic, thérapeutique, survie / Invasive aspergillosis, epidemiology, risk factor, diagnosis, treatment, outcome

Introduction

Deux tendances majeures sont actuellement susceptibles de modifier l'épidémiologie de l'aspergillose invasive (AI) par rapport aux années 1990. Premièrement, une meilleure prise en charge aussi bien diagnostique que thérapeutique des patients à risque connu, essentiellement les patients d'hématologie traités pour leucémie aiguë et/ou par greffe allogénique de cellules souches. Deuxièmement, l'extension à des populations considérées comme à risque moindre : myélomes [1], tumeurs solides [2], transplantations d'organe solide [3], pathologies

bronchopulmonaires chroniques [4] et patients de réanimation sans hémopathies [5].

Pour décrire l'épidémiologie actuelle de l'AI, nous avons constitué le réseau de surveillance spécifique SAIF (Surveillance des aspergilloses invasives en France), comprenant 12 hôpitaux universitaires volontaires représentant trois régions (Paris-Île-de-France, Grand Ouest et Rhône-Alpes). Nous avons recensé les cas par hôpital, quelle que soit la pathologie sous-jacente, en utilisant des critères diagnostiques aussi stricts que possible, basés sur les définitions de l'*European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections*

Cooperative Group et du *Mycoses Study Group* [6] pendant trois années consécutives (janvier 2005-décembre 2007). Outre la connaissance de l'incidence par hôpital, notre but était de décrire l'apport des outils diagnostiques, de recenser les traitements de première ligne et les facteurs pronostiques de l'AI.

Patients et méthodes

L'exhaustivité des déclarations reposait sur le mycologue de chaque hôpital, un critère mycologique étant nécessaire pour les cas prouvés ou

probables [6], seuls cas recensés dans l'étude. Données démographiques, pathologies sous-jacentes, moyens diagnostiques, dates d'hospitalisation, traitement de première ligne et survie à 90 jours étaient enregistrés via un questionnaire sécurisé en ligne, développé par le Centre national de référence des mycoses invasives et antifongiques. La prise en charge diagnostique et thérapeutique suivait les pratiques locales. Toute réponse manquante ou ambiguë a fait l'objet de relances auprès du mycologue responsable et chaque cas a été validé par trois d'entre nous. La date du premier signe radiologique ou du premier argument microbiologique a été considérée comme la date du diagnostic de l'AI et utilisée pour évaluer la survie globale à 12 semaines. Le seuil de positivité de l'index du galactomannane (GM) (Platelia™ *Aspergillus* Ag Kit ; Biorad, Marnes-la-Coquette, France) était de 1 pour 2005, comme recommandé à cette date, puis 0,5 par la suite. L'étude a été menée en conformité avec la réglementation (Déclaration Cnil n° 903395). Le nombre d'admissions ainsi que le nombre de greffes par hôpital ont été obtenus grâce aux recensements des données statistiques nationales des hôpitaux¹. Les analyses statistiques ont été réalisées comme rapporté ailleurs [7].

Résultats - discussion

Notre enquête a recensé 424 cas. L'incidence de l'AI présentait des variations notables (médiane 0,271/1 000 admissions ; extrêmes 0,072-0,91) suivant les centres participants (tableau 1). Ceci peut se comprendre au vu des variations d'un hôpital à l'autre en termes de recrutement (types de services ou de patients pris en charge) ou de démarche diagnostique. Aucune variation d'incidence globale ou saisonnière n'a cependant été observée sur les trois années de l'étude.

L'incidence globale était de 8,1% (84/1 043) dans la population des allogreffés de cellules souches et de 0,9% (18/2 010) dans les autogreffes, en accord avec les chiffres de la littérature [8-12]. Parmi les greffes d'organes solides, l'incidence était de 4,8% (7/146) dans les greffes cardiaques, 4,1% (7/172) dans les greffes de poumon, 0,8% (9/1 067) dans les greffes de foie et 0,3% (11/3 157) dans les transplantations rénales, en accord avec des données antérieures [3], avec une survenue tardive dans les transplantations de poumons, foie et rein (18/27 des AI survenues plus de 100 jours après chirurgie). Ces résultats confirment que ces populations à risque doivent faire l'objet de mesures ciblées de prévention du risque aspergillaire, en lien avec les équipes opérationnelles d'hygiène hospitalière [13]. Les 31 AI pédiatriques (<18 ans) ont été exclues des analyses suivantes. Parmi les 393 cas restants, on observait une prédominance masculine (62%), un âge médian de 56 ans (extrêmes 18-84) et une proportion de 15% (n=60) de cas prouvés pour 85% (n=333) de cas probables. Les patients ont été répartis, suivant leur pathologie sous-jacente ou leurs facteurs de risque, en 8 groupes (tableau 2).

¹ <http://www.platines.sante.gouv.fr/>

Tableau 1 Incidence de l'aspergillose invasive, par centre participant au réseau SAIIF, France, 2005-2007 / **Table 1** Incidence of invasive aspergillosis, by participating centre, SAIIF Network, France, 2005-2007

Région et hôpital	Nombre de patients				Incidence /10 ³ admissions			
	2005	2006	2007	Total	2005	2006	2007	Total
Île-de-France								
1	1	5	2	8	0,046	0,225	0,095	0,123
2	33	22	31	86	1,159	0,606	1,044	0,910
3	9	13	17	39	0,430	0,593	0,788	0,605
4	3	6	4	13	0,152	0,295	0,197	0,215
5	17	22	14	53	0,767	0,995	0,673	0,815
Grand Ouest								
6	7	2	6	15	0,158	0,044	0,129	0,110
7	3	5	4	12	0,061	0,105	0,079	0,081
8	18	10	4	32	0,368	0,189	0,081	0,211
9	9	15	13	37	0,201	0,344	0,297	0,280
10	5	6	1	12	0,092	0,107	0,017	0,072
Rhône-Alpes								
11	12	6	6	24	0,253	0,130	0,137	0,175
12	34	36	23	93	0,296	0,330	0,200	0,274
Total	151	148	125	424	0,292	0,282	0,240	0,271

Globalement, les hémopathies malignes représentaient le principal groupe à risque (305 patients ; 77,6%). Pour les patients avec leucémie aiguë, l'AI est survenue majoritairement (68% ; 93/136) durant la phase d'induction de la chimiothérapie (consolidations 27% et fin de vie 5%). Chez les patients ayant reçu une allogreffe de moelle (n=84), l'AI survenait essentiellement après le 100^e jour post-greffe (n=57 ; 68%), comme déjà rapporté [9;10]. Pour les 85 patients avec un syndrome lymphoprolifératif chronique sans allogreffe de moelle, l'AI est survenue plus rarement pendant la phase d'induction (27% ; 23/85) que lors du traitement des rechutes (67% ; 57/85), 6% (5/85) survenant au cours de la phase terminale. Si la prédominance des leucémies aiguës et des greffes de moelle allogéniques était attendue, la proportion de syndromes lymphoprolifératifs chroniques au sein des hémopathies malignes (35%), et ceci essentiellement après plusieurs phases de traitements, l'était beaucoup moins. Ces résultats suggèrent fortement qu'intensification des traitements et/ou accumulation de périodes d'immunodépression en sont responsables et que des mesures préventives mériteraient d'être évaluées dans cette population émergente [1].

Les cancers solides, les maladies inflammatoires traitées par de fortes doses de stéroïdes et les maladies respiratoires chroniques présentent dans notre étude une proportion (15%) supérieure aux études antérieures [14]. L'infection par le VIH ne présente plus qu'une fraction résiduelle (2%) par rapport aux publications antérieures [8;14].

Notre étude n'a pas montré de singularité dans les aspects cliniques et radiologiques. La localisation de l'AI était essentiellement pulmonaire (365/393 ; 92,9%), parfois en association avec d'autres localisations (mais non recherchées systématiquement) (41/393 ; 10%), essentiellement sinusienne (n=18) ou cérébrale (n=20). Les atteintes extrapulmonaires

ont été documentées chez 28 patients (8% ; sinusite n=11 et/ou atteinte cérébrale n=9). Un scanner pulmonaire a été réalisé chez 310 (78,9%) patients. Une image nodulaire a été rapportée dans 252/310 (81,3%) des cas avec atteinte pulmonaire, associé avec un signe du halo dans 47 (15,2%) cas ou une image cavitaire dans 126 (40,6%) cas. Des signes autres que nodules, halo ou cavité ont été rapportés chez 58 (18%) patients.

L'étude des marqueurs mycologiques a montré quelques résultats inattendus. La recherche d'antigène galactomannane (GM) est maintenant une démarche commune puisque 345/393 (88%) des patients ont eu au moins deux tests réalisés. Malgré le changement de seuil de positivité entre 2005 et 2006-2007, le pourcentage de patients avec deux tests positifs n'a pas varié au cours du temps (p=0,7). Par contre, la positivité des tests dépendait grandement de la population testée. Deux tests positifs ont été rapportés pour 197/345 patients (57%), allant de 69% pour les leucémies aiguës et les greffes de moelle à 40%, 26% et 0% pour les syndromes lymphoprolifératifs, les greffes d'organes, et les pathologies respiratoires chroniques respectivement (p<10⁻⁴) (tableau 2). La diffusion du GM dépend du développement du champignon dans l'organisme, développement complètement différent suivant que le facteur de risque est la neutropénie ou la corticothérapie. Or, les syndromes lymphoprolifératifs, les transplantations d'organes, les maladies inflammatoires ont pour facteurs de risque la corticothérapie plutôt que la neutropénie. Les limites du GM chez les patients non-neutropéniques, de même que la difficulté à définir des critères radiologiques chez les patients de réanimation, soulignent la nécessité de revoir les critères de définition de l'AI actuellement adaptés aux leucémies aiguës et aux greffes allogéniques [15]. À noter que la détection de GM dans le lavage broncho-alvéolaire

Tableau 2 Caractéristiques, moyens diagnostiques, traitement et survie globale à 12 semaines des 393 cas d'aspergillose invasive (AI) de l'étude selon les 8 groupes de patients définis par leur facteur de risque, réseau SAIF, France, 2005-2007 / *Table 2* Characteristics, diagnostic means, treatment and outcome according to risk factors/underlying diseases in the 393 cases of invasive aspergillosis of the study, SAIF Network, France, 2005-2007

	Leucémie aiguë (n=136)	Greffe allogénique de cellules souches (n=84)	Syndromes lymphoprolifératifs chroniques (n=85)	Transplantation d'organe solide (n=34)	Tumeurs solides (n=17)	Maladies inflammatoires (n=18)	Maladies pulmonaires chroniques (n=9)	Autres pathologies (n=10)	p†
Âge moyen, en années [IC95%]	55 [53-58]	44 [41-47]	59 [56-62]	54 [50-58]	58 [51-65]	62 [55-70]	63 [52-73]	55 [44-66]	<10 ⁻³
Homme, n (%)	77 (56,6)	56 (66,7)	53 (62,4)	25 (73,5)	15 (88,2)	6 (33,3)	7 (77,8)	5 (50)	0,016
AI prouvée, n (%)	20 (14,7)	11 (13,1)	6 (7,1)	7 (20,6)	6 (35,3)	4 (22,2)	1 (11,1)	5 (50)	0,004
GM* : nombre de ≥2 sérums positifs sur ≥2 sérums testés (%)	92/134 (68,7)	56/81 (69,1)	27/67 (40,3)	8/31 (25,8)	4/8 (50)	4/11 (36,4)	0/5	6/8 (75)	<10 ⁻³
Examen direct : nombre de positifs sur nombre testé (%)	46/95 (48,4)	30/66 (45,5)	40/76 (52,6)	23/34 (67,7)	13/17 (76,5)	14/18 (77,8)	7/9 (77,8)	9/10 (90)	0,005
Culture positive : nombre de positifs sur nombre testé (%)	50/95 (52,6)	45/66 (68,2)	67/76 (88,2)	32/34 (94,1)	15/17 (88,2)	18/18 (100)	9/9 (100)	10/10 (100)	<10 ⁻³
Prescription antifongique	134	82	69	34	15	17	7	9	0,501
Voriconazole seul	74	31	44	14	11	7	5	4	
Caspofungine seule	16	14	10	6	2	2	0	0	
L-AmB seul	7	8	4	4	0	3	1	1	
Voriconazole + Caspofungine	10	9	2	4	0	0	0	3	
Voriconazole + L-AmB	4	4	3	2	0	1	0	0	
Caspofungine + L-AmB	8	4	3	1	0	1	0	0	
Autres**	15	12	3	3	2	3	1	1	
Décès dans les 90 jours	51/135 (37,8)	47/84 (56,0)	35/83 (42,2)	10/34 (29,4)	10/15 (66,7)	10/18 (55,6)	4/9 (44,4)	7/10 (70)	0,019

* GM : galactomannane sérique.

L-AmB : formulation lipidique d'amphotéricine B.

** Incluent l'amphotéricine B deoxycholate (n=16), le posaconazole (n=7), l'itraconazole (n=3) seuls ou associés à une ou plusieurs autres drogues incluant le voriconazole (6 cas), la caspofungine (7 cas) ou une formulation lipidique d'amphotéricine B (3 cas).

† Les comparaisons entre les 8 groupes ont été réalisées par un test de χ^2 ou par un test exact de Fisher pour les variables catégorielles, et par un test t pour les variables continues.

(LBA) n'était pas une pratique courante au moment de l'étude. Le GM a été recherché dans le liquide de 91 LBA et l'index a été $\geq 1,5$ dans 43 cas (47%). La positivité du GM dans le LBA a été le seul élément microbiologique pour seulement 4 patients.

Les insuffisances du GM soulignent l'importance des critères microbiologiques classiques. Sur les 325 investigations microbiologiques réalisées (83% des patients), il faut souligner le fort taux de positivité de l'examen direct des prélèvements respiratoires (182/325 ; 56%), l'examen direct permettant de donner une indication immédiate aux cliniciens pour le choix du traitement. Les cultures ont été positives dans 76% (246/325) des cas. Sans surprise, *Aspergillus fumigatus* reste l'espèce largement prépondérante (*A. fumigatus* comme seul agent pathogène = 80% ; *A. niger* n=11 ; *A. flavus* n=10 ; *A. nidulans* n=7 ; *A. terreus* n=5 ; autres espèces n=5 ; mélanges incluant *A. fumigatus* n=12). Les espèces non-*fumigatus* n'ont été rapportées que chez les patients avec hémopathie. Le traitement de première intention prescrit plus de 48h est connu pour 367 (93,4%) patients (tableau 2). Vingt-six patients n'ont pas reçu de traitement (constatation d'autopsie, décès avant le diagnostic, soins palliatifs). Une monothérapie a été donnée à 294 (80%) patients et une combinaison d'antifongiques à 73 (19,9%) patients, sans différence notable entre les 8 groupes. Le voriconazole seul

était dans cette étude prescrit en première intention dans 52% des cas, alors que l'amphotéricine B deoxycholate a pratiquement disparu. La caspofungine et les associations d'antifongiques représentent respectivement 14% et 17% des traitements de première intention. Les associations sont particulièrement fréquentes chez les patients allogreffés de moelle, jusqu'à 47,2% [10], malgré l'absence de bénéfice prouvé dans cette population et l'absence de recommandations [16].

Le suivi à 90 jours est connu pour 99% (388/393) des patients, avec 174 décès (44,8% ; IC95%, 39,8-50,0) (tableau 3), comme rapporté ailleurs [2], avec des disparités suivant les groupes de patients. Dans les leucémies aiguës, la mortalité de 37,8% est proche des 33% rapportés récemment [17]. Pour les allogreffés de cellules souches, la mortalité observée de 56% est proche des 57,5% du réseau Transnet [18], mais bien supérieure aux 35,5% du registre PATH Alliance [10]. Néanmoins, la mortalité est plus faible que précédemment décrit (66%) dans une étude française [19], ce qui suggère une amélioration du pronostic ces dernières années, la population de cette dernière étude étant toutefois plus restreinte (51 cas) et ses méthodes différentes (mortalité à 4 mois vs. 3 dans SAIF). Dans les greffes d'organe, la mortalité est concordante (29,4%) avec celle du réseau Transnet (34,4%) [18].

L'analyse univariée a identifié plusieurs paramètres associés au décès (tableau 3). L'âge, la microbiologie positive associée à au moins deux GM positifs (35,8% vs. 19,3%), l'atteinte cérébrale (10,9% vs. 4,7%) ou l'épanchement pleural (41,7% vs. 18,0%) étaient associés à une mortalité accrue. À l'inverse, le fait de recevoir du voriconazole seul ou en association (54,3% vs. 75,8%) ou la présence de nodules, d'un halo et/ou d'une cavité (59,2% vs. 78,5%) étaient associés à une meilleure survie (tableau 3). En analyse multivariée, les paramètres indépendamment associés à un risque accru de décès étaient l'âge avancé, un diagnostic reposant sur une microbiologie positive associée à deux tests GM positifs, l'épanchement pleural et l'atteinte cérébrale, alors qu'apparaissait protecteur le fait de recevoir du voriconazole seul ou en association (tableau 3).

Si l'épanchement pleural et l'atteinte cérébrale sont des facteurs pronostiques connus [2;19], il n'en est pas de même pour l'association des critères mycologiques. Ceci pourrait témoigner d'une charge fongique plus importante avec une maladie aspergillaire plus avancée. Cette notion pourrait figurer dans les futures études sur l'AI. Contrairement aux critères microbiologiques, les signes scannographiques classiquement décrits dans l'AI sont associés à un meilleur pronostic, peut-être en raison d'un diagnostic précoce [20].

Tableau 3 Paramètres associés au décès à 90 jours après le diagnostic d'aspergillose invasive pour les 388/393 patients avec données disponibles, réseau SAIF, France, 2005-2007 / Table 3 Parameters associated with deaths within 90 days following the diagnosis of invasive aspergillosis for the 388/393 adult patients for whom the outcome was available, SAIF Network, France, 2005-2007

Paramètres	Analyse univariée			Analyse multivariée	
	Décès (n=214)	Décès avant 90 jours (n=174)	P	OR [IC95%]	P
Âge médian [IC95%]	52,5 (50,5-54,5)	55,7 (53,5-58,0)	0,034	1,02 [1,00-1,03]	0,034
Facteurs de risque					
Leucémie aiguë	84 (38,3%)	51 (29,3%)	0,018		
Grefe allogénique de cellules souches	37 (17,3%)	47 (27,0%)			
Syndromes lymphoprolifératifs chroniques	48 (22,4%)	35 (20,1%)			
Transplantation d'organe solide	24 (11,2%)	10 (5,8%)			
Tumeurs solides	5 (2,3%)	10 (5,8%)			
Maladies inflammatoires	8 (3,7%)	10 (5,8%)			
Maladies pulmonaires chroniques	5 (2,3%)	4 (2,3%)			
Autres	3 (1,4%)	7 (4,0%)			
Culture positive ET ≥ 2 sérums galactomannane positif	29/150 (19,3%)	39/109 (35,8%)	0,004	1,72 [1,07-2,74]	0,023
Atteinte du système nerveux central	10/214 (4,7%)	19/174 (10,9%)		2,01 [1,04-3,90]	0,039
Épanchement pleural	34/189 (18,0%)	55/132 (41,7%)	<10 ⁻³	2,38 [1,53-3,70]	<10 ⁻³
Présence d'un nodule, d'un signe du halo ou d'une cavité	155/197 (78,7%)	97/164 (59,2%)	<10 ⁻³		
Traitement antifongique initial incluant le voriconazole	150/198 (75,8%)	89/164 (54,3%)	<10 ⁻³	0,53 [0,34-0,82]	0,005

Conclusion

Cette enquête épidémiologique multicentrique montre que l'incidence de l'AI varie en fonction des centres. Les estimations produites ne sont valides que pour les CHU, et varient d'un établissement à l'autre du fait de leurs caractéristiques de recrutement et, pour une part non négligeable, de pratiques diagnostiques différentes, ce qui souligne la nécessité d'une harmonisation de ces démarches. Notre enquête montre aussi une émergence de l'AI dans les syndromes lymphoprolifératifs chroniques lourdement traités. Un élément également à souligner est le faible apport de la détection de l'antigène GM en dehors des patients atteints de leucémie aiguë et/ou allogreffés de cellules souches périphériques, soulignant l'intérêt de la microbiologie classique, notamment la positivité de l'examen microscopique sur un terrain à risque « élevé ». L'association détection d'antigène et mycologie serait de plus un élément pour apprécier la charge fongique, qui a ici un intérêt pronostique majeur. Enfin, notre étude retrouve en pratique clinique l'effet positif du voriconazole comme traitement de première intention [21].

Remerciements

Les auteurs remercient Frédérique de Monbrison, Marie-Antoinette Piens et Renée Grillo, présentes à l'initiation du réseau SAIF, ainsi que tous les microbiologistes et cliniciens du réseau du Groupe d'étude des mycoses en France qui ont activement participé au réseau SAIF.

Financement

Ce programme a été financé par l'InVS.

Déclarations d'intérêt

O. Lortholary est consultant pour FAB Pharma, Gilead Sciences et Astellas, et membre consultant du bureau de Pfizer, MSD, Astellas et Gilead Sciences. J.-P. Gangneux est consultant et a reçu des soutiens financiers d'Astellas, Gilead, MSD, Pfizer et Schering-Plough. S. Bretagne est consultant pour Gilead Sciences, et a reçu des soutiens financiers pour des participations à des congrès d'Astellas, Pfizer et Schering-Plough. Les autres auteurs n'ont pas déclaré de conflit d'intérêts.

Membres du groupe SAIF

Felipe Suarez, Nizar Mahlaoui, Marie-Elisabeth Bougnoux, Olivier Lortholary (Hôpital Necker, Paris) ; Jean-Louis Poirot, Françoise Isnard (Hôpital Saint-Antoine, Paris) ; Eric Dannaoui, Romain Guillemain (Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris) ; Catherine Cordonnier, Cécile Pautas,

Yosr Hicheri, Françoise Foulet, Stéphane Bretagne (Hôpital Chennevier-Mondor, Créteil) ; Claire Lacroix, Patricia Ribaud, Anne Bergeron, Juliette Pavie, Emmanuel Raffoux, Benoit Brethon (Hôpital Saint-Louis, Paris) ; Dorothee Quinio, Elodie Moalic, Francis Coutureau, Gaelle Guillem (CHU de Brest) ; Marguerite Fines-Guyon, Renaud Verdon (CHU de Caen) ; Françoise Gay-Andrieu, Philippe Moreau, Philippe Tallarmin (CHU de Nantes) ; Jean-Pierre Gangneux, Sylviane Chevrier, Christophe Camus, Sophie de Guibert, Matthieu Revest (CHU de Rennes) ; Jacques Chandenier, Eric Bailly, Frédéric Bastides (CHU de Tours) ; Bernadette Lebeau, Marie Pierre Brenier-Pinchart, Marie Reine Mallaret, Rebecca Hamidfar, Annick Bosserey, Frédéric Garban (CHU de Grenoble) ; Frédérique de Monbrison, Anne Thiébaud, Marie Christine Nicolle, Mauricette Michallet (Hospices Civils de Lyon).

Références

- Nucci M, Anaissie E. Infections in patients with multiple myeloma in the era of high-dose therapy and novel agents. *Clin Infect Dis.* 2009;49(8):1211-25.
- Nivoix Y, Veltin M, Letscher-Bru V, Moghaddam A, Natarajan-Ame S, Fohrer C, et al. Factors associated with overall and attributable mortality in invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis.* 2008;47(9):1176-84.
- Silveira FP, Husain S. Fungal infections in solid organ transplantation. *Med Mycol.* 2007;45(4):305-20.
- Guinea J, Torres-Narbona M, Gijon P, Munoz P, Pozo F, Pelaez T, et al. Pulmonary aspergillosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease: incidence, risk factors, and outcome. *Clin Microbiol Infect.* 2010;16(7):870-7.
- Cornillet A, Camus C, Nimubona S, Gandemer V, Tattevin P, Belleguic C, et al. Comparison of epidemiological, clinical, and biological features of invasive aspergillosis in neutropenic and nonneutropenic patients: a 6-year survey. *Clin Infect Dis.* 2006;43(5):577-84.
- Ascioglu S, Rex JH, de Pauw B, Bennett JE, Bille J, Crokaert F, et al. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus. *Clin Infect Dis.* 2002;34(1):7-14.
- Lortholary O, Gangneux JP, Sitbon K, Lebeau B, de Monbrison F, Le Strat Y, et al. Epidemiological trends in invasive aspergillosis in France: the SAIF network (2005-2007). *Clin Microbiol Infect.* 2011;17(12):1882-9.
- Cornet M, Fleury L, Maslo C, Bernard JF, Brucker G. Epidemiology of invasive aspergillosis in France: a six-year multicentric survey in the Greater Paris area. *J Hosp Infect.* 2002;51(4):288-96.
- Garcia-Vidal C, Upton A, Kirby KA, Marr KA. Epidemiology of invasive mold infections in allogeneic stem cell transplant recipients: biological risk factors for infection according to time after transplantation. *Clin Infect Dis.* 2008;47(8):1041-50.
- Neofytos D, Horn D, Anaissie E, Steinbach W, Olyaei A, Fishman J, et al. Epidemiology and outcome of invasive fungal infection in adult hematopoietic stem cell

transplant recipients: analysis of Multicenter Prospective Antifungal Therapy (PATH) Alliance registry. *Clin Infect Dis.* 2009;48(3):265-73.

[11] Pagano L, Caira M, Nosari A, Van Lint MT, Candoni A, Offidani M, et al. Fungal infections in recipients of hematopoietic stem cell transplants: results of the SEIFEM B-2004 study-Sorveglianza Epidemiologica Infezioni Fungine Nelle Emopatie Maligne. *Clin Infect Dis.* 2007;45(9):1161-70.

[12] Panackal AA, Li H, Kontoyiannis DP, Mori M, Perego CA, Boeckh M, et al. Geoclimatic influences on invasive aspergillosis after hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis.* 2010;50(12):1588-97.

[13] Société Française d'Hygiène Hospitalière, Société Française de Mycologie Médicale. Risque infectieux fongique et travaux en établissement de santé. Identification du risque et des mesures de gestion. *HygieneS.* 2011;19(1):1-52.

[14] Patterson TF, Kirkpatrick WR, White M, Hiemenz JW, Wingard JR, Dupont B, et al. Invasive aspergillosis. Disease spectrum, treatment practices, and outcomes. *Aspergillus Study Group. Medicine (Baltimore).* 2000;79(4):250-60.

[15] De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis.* 2008;46(12):1813-21.

[16] Maertens J, Marchetti O, Herbrecht R, Cornely OA, Flückiger U, Frère P, et al. European guidelines for antifungal management in leukemia and hematopoietic stem cell transplant recipients: Summary of the ECIL3 - 2009 Update. *Bone Marrow Transplantation.* 2011;46:709-18.

[17] Pagano L, Caira M, Picardi M, Candoni A, Melillo L, Fianchi L, et al. Invasive aspergillosis in patients with acute leukemia: update on morbidity and mortality - SEIFEM-C Report. *Clin Infect Dis.* 2007;44(11):1524-5.

[18] Baddley JW, Andes DR, Marr KA, Kontoyiannis DP, Alexander BD, Kauffman CA, et al. Factors associated with mortality in transplant patients with invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis.* 2010;50(12):1559-67.

[19] Cordonnier C, Ribaud P, Herbrecht R, Milpied N, Valteau-Couanet D, Morgan C, et al. Prognostic factors for death due to invasive aspergillosis after hematopoietic stem cell transplantation: a 1-year retrospective study of consecutive patients at French transplantation centers. *Clin Infect Dis.* 2006;42(7):955-63.

[20] Greene RE, Schlamm HT, Oestmann JW, Stark P, Durand C, Lortholary O, et al. Imaging findings in acute invasive pulmonary aspergillosis: clinical significance of the halo sign. *Clin Infect Dis.* 2007;44(3):373-9.

[21] Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, Bennett JE, Greene RE, Oestmann JW, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med.* 2002;347(6):408-15.