

16 avril 2013 / n° 12-13

Numéro thématique – Mycoses invasives en France : épidémiologie, enjeux diagnostiques et thérapeutiques

Special issue – Invasive fungal infections in France: epidemiology, diagnosis and therapeutic issues

p.107 **Éditorial** / *Editorial*

p.108 **Sommaire détaillé** / *Table of contents*

Coordination scientifique du numéro / *Scientific coordination of the issue*: Dounia Bitar et Didier Che, Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice, France, et pour le comité de rédaction : Thierry Ancelle, Hôpital Cochin, AP-HP, Paris, et Claire Fuhrman, Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice, France

Éditorial / *Editorial*

Renée Grillot (renee.grillot@ujf-grenoble.fr)

Professeur émérite à l'Université Joseph Fourier Grenoble, UFR de Pharmacie

« De nos jours, les infections fongiques posent deux défis majeurs aux médecins. Le premier est l'augmentation croissante de leur prévalence : comme jamais auparavant, les mycoses touchent désormais un éventail d'hôtes très large et sont causées par un nombre étonnamment élevé d'espèces fongiques. Le second défi est lié à l'apparente complexité de l'étude des champignons et du développement de tests pour le diagnostic des mycoses, qui décourage de nombreux chercheurs d'étendre leur connaissance des maladies fongiques au-delà des concepts les plus fondamentaux »¹. Ainsi débutait la préface que Frank Odds donnait, il y a près de vingt ans, à un ouvrage dédié aux mycoses humaines [1].

Ces affirmations restent plus vraies que jamais. Il faut donc saluer la publication de ce numéro thématique du BEH consacré aux infections fongiques invasives (IFI). En effet, si comme pour toute maladie infectieuse, le destin des IFI devrait être, selon Charles Nicolle (1933), de « naître, vivre et mourir » il faut reconnaître qu'elles restent aujourd'hui bien vivantes : non seulement leur taux d'incidence croît, mais de plus les patients « à risque » qu'elles ciblent ont tendance à encore se diversifier.

Jusqu'à présent, nous ne disposons pas en France de données permettant d'apprécier le poids que représentent les mycoses invasives dans la population générale des patients hospitalisés, qu'elle que soit la cause d'admission ; en effet, les IFI étant, par essence, des infections opportunistes, la quasi-totalité des études épidémiologiques a été conduite dans des cohortes de patients « à risque fongique » particulier (malades atteints d'hémopathies malignes, patients admis en unité de soins intensifs, personnes transplantées d'organe solide, infectées par le VIH ou atteintes de sida etc.). C'est donc tout l'intérêt de l'étude épidémiologique conduite par D. Bitar et coll. (p. 109), qui utilise comme système de recueil des données le Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) entre 2001 et 2010 : près de 36 000 épisodes d'IFI dus à cinq genres de champignons (*Candida*, *Aspergillus*, *Zygomycètes*, *Cryptococcus* et *Pneumocystis*) ont ainsi été identifiés et sont analysés rétrospectivement quant à leur incidence, leur évolution et les facteurs qui favorisent leur survenue.

Un éclairage complémentaire est apporté par deux études qui ciblent plus spécifiquement les « poids lourds » de la mycologie médicale : aspergilloses invasives et fongémies à levures. Il s'agit ici d'études prospectives, conduites respectivement par deux réseaux français de surveillance à la fois épidémiologique et mycologique : d'une part le réseau SAIF (Surveillance des aspergilloses invasives en France) et d'autre part l'ODL (Observatoire des levures en Île-de-France). Ces enquêtes ont permis de recenser et d'analyser : i) pour SAIF un peu plus de 400 cas d'aspergilloses invasives prouvées ou probables dans 12 CHU entre 2005 et 2007 (p. 128), ii) pour l'ODL, 2 500 épisodes de candidémies dans 27 hôpitaux d'Île-de-France entre 2002 et 2010 (p. 125).

Deux articles sont consacrés aux aspects diagnostiques et à la thérapeutique des IFI. L'un correspond à la réflexion et l'analyse critique que portent A. Alanio et S. Bretagne (p. 115) sur les outils conventionnels ou plus innovants dont disposent aujourd'hui biologistes et cliniciens pour poser un diagnostic d'IFI et en identifier l'agent causal. L'autre (F. Grenouillet et coll., p. 117) est consacré à l'usage des antifongiques (ATF) systémiques ; il décrit surtout le double impact qu'exercent ces médicaments, i) d'une part, leur impact pharmaco-économique, étant donnée la progression faramineuse qu'ils

¹ Traduit de l'anglais.

représentent dans les dépenses hospitalières ; ii) d'autre part, leur impact éco-biologique sur les espèces fongiques : on le sait maintenant, excepté de très rares ATF qui présentent un spectre suffisamment étendu associé à une activité ATF et des caractéristiques pharmacocinétiques suffisamment favorables pour être indiqués dans un éventail large d'IFI (amphotéricine B surtout, voriconazole à un moindre degré), d'autres ATF à spectre plus étroit sont susceptibles d'exercer une pression de sélection sur certains genres ou espèces peu sensibles voire résistants, et ainsi modifier la flore fongique endogène du patient ou favoriser la survenue d'infections profondes dues à des espèces peu sensibles ou résistantes. La constante progression de l'espèce *Candida glabrata* dans la responsabilité des fongémies, surtout chez les patients atteints d'hémopathies malignes et en gériatrie, en est le parfait exemple.

Quels commentaires suscitent les données qu'apporte ce BEH ? Au plan épidémiologique, les IFI représentent aujourd'hui en France un poids considérable, que l'on a certainement longtemps ignoré ou du moins sous-estimé, puisque ces maladies touchent en moyenne chaque année 3 600 personnes admises à l'hôpital et que le tiers au moins en décède ; mortalité qui s'accroît encore si l'on se restreint aux mycoses les plus sévères : malgré les indéniables avancées thérapeutiques et bien que le recul de la létalité imputable aux IFI soit confirmé, la mortalité globale à 30 jours des patients atteints de candidémies est encore de 41% et, dans les aspergilloses invasives, la mortalité à 3 mois reste supérieure à 45%. Outre leur coût humain, les très rares études ayant visé à évaluer les dépenses globales liées aux IFI [2] montrent que le coût d'un épisode d'IFI dépasse 20 000 à 30 000 euros ; on peut considérer que le coût global de ces maladies approche annuellement les 100 millions d'euros en France. Ce constat doit absolument inciter les professionnels de santé à réfléchir sur les évolutions nécessaires, à la fois en termes de prise en charge des patients « à risque fongique » et de stratégies préventives et prophylactiques.

La « dynamique » de l'épidémiologie de ces infections opportunistes est évidemment liée à l'évolution des populations de patients « à risque ». Il faut donc bien prendre en compte que, au moins pendant les 25 prochaines années, certaines IFI ne pourront que progresser. Il n'est pas surprenant d'observer un net « tassement » de l'incidence des mycoses opportunistes qui caractérisent le sida (pneumocystose, cryptococcose neuro-méningée) ; en revanche, il est inévitable que des mycoses telles qu'aspergilloses et candidoses invasives et, à un moindre degré, les zygomycoses, qui surviennent sur des pathologies augmentant à un rythme élevé dans les pays développés (diabète-obésité, cancers, immunodépression liée au grand âge, etc.), continueront à progresser [3] : c'est un défi pour l'avenir et il faut s'y préparer.

Dans les années 1970, une septicémie à *Candida albicans* se publiait tant son caractère était exceptionnel ; quant à *Aspergillus fumigatus*, il se bornait à coloniser quelque séquelle pulmonaire d'origine bacillaire, sans la moindre idée d'en sortir... L'émergence des immunodépressions de tous ordres est venue bouleverser ce sage équilibre. Au terme de cette réflexion, il est donc indispensable de souligner l'immense chemin parcouru depuis cette époque grâce aux nombreux réseaux, groupes de travail et conférences de consensus qui se sont constitués en France et en Europe et qui ont associé leur expertise pour faire progresser la connaissance et la recherche sur les IFI ; grâce aussi à l'énorme investissement des entreprises du médicament et du diagnostic *in vitro*, qui ont su développer des thérapeutiques innovantes et améliorer les outils diagnostiques utilisés en mycologie, trop longtemps restée le « parent pauvre » de la microbiologie. Mais, comme ils l'ont largement démontré, les micromycètes sont de fins stratèges en matière d'adaptation et les IFI restent un défi pour le futur. Puissent tous les acteurs des sciences du vivant considérer le besoin d'investir rapidement et significativement dans la recherche sur ces maladies infectieuses, afin que l'on ne tombe pas en panne de nouvelles stratégies et de nouveaux médicaments.

Références

[1] Grillot R. Les mycoses humaines : démarche diagnostique. Paris : Elsevier Science, 1995.

[2] Dodds Ashley E, Drew R, Johnson M, Danna R, Dabrowski D, Walker V, et al. Cost of invasive fungal infections in the era of new diagnostics and expanded treatment options. *Pharmacotherapy*. 2012;32(10):890-901.

[3] Livre blanc. Santé 2025. Un monde d'innovations. LEEM, 2010. Disponible à : <http://www.sante-2025.org>

Sommaire détaillé / Table of contents

MYCOSES INVASIVES EN FRANCE : ÉPIDÉMIOLOGIE, ENJEUX DIAGNOSTIQUES ET THÉRAPEUTIQUES

INVASIVE FUNGAL INFECTIONS IN FRANCE: EPIDEMIOLOGY, DIAGNOSIS AND THERAPEUTIC ISSUES

- p.109 **Mycoses invasives en France métropolitaine, PMSI 2001-2010 : incidence, létalité et tendances**
Invasive fungal infections in hospital discharge data, metropolitan France, 2001-2010: incidence, lethality, and trends
- p.115 **Difficultés de diagnostic et d'expertise microbiologique des infections fongiques invasives**
Diagnostic and microbiological expertise difficulties for diagnosing invasive fungal diseases
- p.117 **Usage, impact écologique et économique des antifongiques systémiques en milieu hospitalier en France**
Use, ecological and economic impact of systemic antifungals in hospitals in France
- p.121 **Épidémiologie de l'aspergillose invasive en France : résultat du réseau SAIF (2005-2007)**
Epidemiological trends in invasive aspergillosis in France: results from the SAIF network (2005-2007)
- p.125 **Candidémies en Île-de-France : données de l'Observatoire des levures (2002-2010)**
Candidemia in the Paris area (France): data from the YEASTS program (2002-2010)
-