

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 disposions 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'accentue 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)

Mycoses invasives en France métropolitaine, PMSI 2001-2010 : incidence, létalité et tendances

Dounia Bitar¹, Olivier Lortholary^{2,3}, Françoise Dromer², Bruno Coignard¹, Didier Che (d.che@invs.sante.fr)¹

1/ Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice, France

2/ Centre national de référence des mycoses invasives et antifongiques, Institut Pasteur, 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

Résumé /Abstract

La littérature montre que l'incidence des infections fongiques invasives (IFI) semble en augmentation, mais peu de données épidémiologiques à l'échelle nationale sont disponibles.

Nous avons analysé les données du PMSI en France métropolitaine entre 2001 et 2010, pour estimer l'incidence et la létalité des cinq principales IFI, analyser leurs tendances et décrire leurs principaux facteurs de risque (Fdr).

Au total, 35 876 cas incidents ont été identifiés (incidence globale : 5,9 cas/100 000 personnes/an), dont : candidémies (43,3%), pneumocystoses (26,1%), aspergilloses invasives (AI : 23,9%), cryptococcoses (5,2%) et mucormycoses (1,5%). La létalité était de 27,6%. Chaque année, l'incidence des candidémies, AI et mucormycoses augmentait de 7,8%, 4,4% et 7,3% et celle des pneumocystoses et cryptococcoses diminuait de 8,5% et 9,8%, respectivement ($p<0,05$). L'incidence des candidémies, AI et mucormycoses associées à des hémopathies ou cancers augmentait et celle des pneumocystoses et cryptococcoses avec VIH/sida diminuait. Pour d'autres Fdr, l'incidence spécifique augmentait : diabète et candidémies (+8,3%/an), insuffisance rénale chronique et candidémies, AI ou pneumocystoses (+10,3%, +21,0% et +13,5% par an, respectivement), transplantations d'organes et pneumocystoses (+13,0% par an).

Cette augmentation d'incidence des IFI incite à conduire une réflexion sur les évolutions nécessaires en termes de prise en charge des patients.

Invasive fungal infections in hospital discharge data, metropolitan France, 2001-2010: incidence, lethality and trends

Invasive fungal infections (IFI) are seemingly increasing but population-based estimates at a country level are scarce.

We analysed the French hospital discharge dataset between 2001-2010 to describe the five major IFI and their risk factors, and to estimate their incidence, lethality and trends.

A total of 35,876 incident cases were identified, including candidemia (43.3%), pneumocystosis (26.1%), invasive aspergillosis (IA: 23.9%), cryptococcosis (5.2%) and mucormycosis (1.5%), with an overall incidence of 5.9 cases/100,000 persons per year and a 27.6% lethality rate. The incidence of candidemia, IA and mucormycosis increased by 7.8%, 4.4% and 7.3% per year; it decreased by 8.5% and 9.8% per year for pneumocystosis and cryptococcosis, respectively ($p<0.05$). The incidence of candidemia, IA and mucormycosis associated with hematological malignancies or cancers increased; inversely the incidence of pneumocystosis and cryptococcosis associated with HIV/AIDS decreased. For other risk factors, the specific incidence of some IFI increased ($p<0.05$): diabetes-associated candidemia (+8.3% per year), chronic renal failure-associated candidemia, IA or pneumocystosis (+10.3%, +21.0% and +13.5% per year, respectively), and solid organ transplant-associated pneumocystosis (+13.0% per year).

This increasing incidence of IFI represents a major challenge in terms of patient care and hospital needs.

Mots-clés /Keywords

Infections fongiques invasives, incidence, population générale, facteurs de risque / *Invasive fungal infections, incidence, population-based, risk factors*

Introduction

Les infections fongiques invasives (IFI) sont des infections très sévères dont l'incidence est, selon plusieurs études, en augmentation [1-4], notamment en lien avec l'augmentation du nombre de personnes immunodéprimées. Une modification de l'épidémiologie des candidoses et aspergilloses invasives est régulièrement rapportée [4], ainsi que l'émergence d'autres infections (histoplasmoses, mucormycoses, infections à *Fusarium* chez les personnes neutropéniques, etc.). À l'inverse, l'incidence des pneumocystoses et des cryptococcoses associées au VIH/sida a diminué en Europe et aux États-Unis, suite à la généralisation des traitements anti-rétroviraux et leur impact sur la restauration de l'immunité [5;6]. Comme le soulignent F. Grenouillet et coll. p. 117 de ce numéro, en parallèle à l'augmentation globale d'incidence des IFI, les dépenses en antifongiques systémiques dans les hôpitaux ont considérablement augmenté. Entre 2009 et 2010,

ces dépenses avaient progressé de 11,3% et représentaient un poste budgétaire important, équivalent aux dépenses en antibiotiques [7].

Les données disponibles sur les IFI en population générale sont limitées [8-10]. Les publications concernent le plus souvent une IFI ou des cohortes de patients à risque particulier, notamment les patients atteints d'hémopathies malignes, transplantés ou infectés par le VIH. Nous avons analysé les données du PMSI (Programme de médicalisation des systèmes d'information) entre 2001 et 2010, afin d'estimer le poids des principales IFI dans la population en France métropolitaine, de décrire leurs caractéristiques épidémiologiques et leurs facteurs de risque, et enfin d'estimer leurs tendances au cours du temps.

Matériel et méthodes

Le PMSI couvre les hôpitaux des secteurs public et privé et reflète l'ensemble des hospitalisations effectuées dans le pays, quelles que soient les causes

d'admission ou les pathologies associées. Tous les séjours survenus entre 2001 et 2010, avec une IFI enregistrée en diagnostic principal ou associé, ont été extraits de la base de données nationale PMSI pour les hôpitaux de court séjour (médecine, chirurgie, obstétrique, MCO). Après analyse préliminaire, les cinq IFI les plus fréquentes ont été retenues. Les cas ont été définis à partir des codes CIM-10 (classification internationale des maladies, 10^e révision) correspondant à : fongémies à *Candida* (candidémies) ; aspergilloses invasives (AI) incluant les aspergilloses « pulmonaires invasives » et « disséminées » ; cryptococcoses incluant toutes les formes y compris les « formes non précisées » ; pneumonies à *Pneumocystis jirovecii* (Ppj), pour lesquelles les codes « pneumocystose » ou « infection VIH à l'origine de Ppj » ont été retenus uniquement en présence d'un diagnostic de pneumonie confirmée ; enfin mucormycoses (zygomycoses) incluant toutes les formes, y compris « non précisées », mais excluant les formes gastro-intestinales, une étude

précédente [11] ayant montré que ces dernières étaient essentiellement des erreurs de codage ou de diagnostic (faux positifs). Les IFI endémiques dans les territoires d'outre-mer (notamment les histoplasmoses) et les IFI rares (moins de 40 cas annuels) ont été exclues de cette analyse.

Pour chaque IFI, les variables suivantes ont été retenues : numéro d'anonymat du patient, âge, sexe et code postal de résidence, diagnostic principal et diagnostics associés (codes CIM-10), actes médicaux et chirurgicaux effectués pendant le séjour (codés selon la classification commune des actes médicaux de l'assurance maladie, CCAM), date et modalités de sortie (sortie simple, transfert ou décès), enfin durée de séjour. Les cas ont été identifiés par leur code d'anonymat ; en l'absence de ce code, notamment avant 2004, un identifiant a été généré à partir de l'année de naissance (dérivée de l'âge du patient et la date de sortie), du sexe et du code postal de résidence. Les données incohérentes et doublons ont été vérifiés au sein et entre établissements. L'analyse a porté sur les cas définis comme « incidents » : identifiés une seule fois au cours de la période 2001-2010 ou à leur première admission pour les séjours multiples. Néanmoins, l'ensemble des séjours d'un patient avec une IFI a été considéré pour calculer la létalité ; il s'agit d'une estimation à partir de la mortalité hospitalière brute, sans distinction entre les décès provoqués par les IFI et ceux liés à d'autres causes. De même, la durée de séjour a été estimée pour l'ensemble des séjours.

L'étude des facteurs de risque (Fdr) a porté sur 9 conditions, définies à partir des codes CIM-10 ou CCAM, et prises en compte sur l'ensemble des séjours comme pour la létalité. Ces Fdr ont été sélectionnés par consensus d'experts (cliniciens, mycologistes, épidémiologistes) à partir des connaissances issues de la littérature. En raison de leur diversité et des implications en pratique clinique, ils ont été hiérarchisés pour ne retenir qu'un facteur par patient. Le Fdr principal était les hémopathies malignes (HM), incluant par ordre d'importance les HM avec transplantation de cellules souches hématopoïétiques (TCSH), les HM avec neutropénie et les HM sans les précédentes conditions. Les autres Fdr incluaient : infection à VIH/sida, greffes d'organes,

cancers des organes solides, maladies inflammatoires (maladie de Crohn, sarcoidose, polyarthrite rhumatoïde et lupus), diabète de type 1 ou 2, affections respiratoires chroniques (BPCO, asthme, mucoviscidose), insuffisance rénale chronique, et enfin une catégorie « autres pathologies » regroupant, sans hiérarchisation, les conditions suivantes : insuffisance rénale aiguë, obésité morbide, cirrhose hépatique, pancréatite aiguë ou chronique, enfin brûlures sévères. Avec la hiérarchisation, un cas présentant par exemple une HM et un diabète était classé comme HM. Les séjours en réanimation et les actes de chirurgie ont été étudiés sans hiérarchisation. Les codes CIM-10 et CCAM ayant évolué au cours du temps pour plusieurs indicateurs (par exemple : séjour en réanimation, obésité morbide, etc.), nous avons restreint l'analyse des Fdr à la période 2004-2010, pour laquelle ces indicateurs étaient disponibles et fiables. Enfin, en raison de l'importance de l'infection à VIH/sida dans les Ppj et cryptococcoses, cette infection a secondairement été classée en tête des Fdr avant les HM, pour ces deux IFI.

Les bases de données respectives de chaque IFI ont ensuite été regroupées. Lorsqu'une IFI était rapportée comme diagnostic principal et une autre comme diagnostic associé, la priorité était donnée au diagnostic principal. Lorsque plusieurs IFI étaient enregistrées en diagnostic associé, nous avons donné priorité aux IFI les plus rares, afin de limiter leur sous-estimation ; par exemple, un cas avec candidémie et mucormycose était classé comme mucormycose. Ceci a concerné moins de 1% des cas.

L'estimation de l'incidence des IFI en population générale par année, sexe et groupes d'âge a été effectuée à partir des estimations annuelles de l'Insee (recensement national de 1999 et ses mises à jour). L'incidence par région administrative a été estimée par standardisation indirecte ajustée sur les groupes d'âge et le sexe.

Nous avons utilisé le logiciel Stata-11.2®, en comparant les groupes par les tests du Chi-2 ou de Fisher et en estimant les tendances par une régression de Poisson pour la période 2001-2010 et par une régression de Cochrane-Armitage pour les périodes plus courtes (2004-2010), pour un seuil de signification $p \leq 0,05$.

Résultats

Caractéristiques des cas, 2001-2010

Au cours des dix années d'étude, 35 876 nouvelles IFI ont été identifiées en France métropolitaine dans le PMSI, soit une incidence moyenne de 5,9 cas pour 100 000 personnes par an (tableau 1). Les candidémies représentaient 43,3% des cas, les Ppj 26,1% des cas, les AI 23,9%, enfin les cryptococcoses et mucormycoses totalisaient 6,7% des cas. L'âge moyen des cas était de 54,7 ans (étendue 0 jour à 107 ans) et les hommes représentaient 63,9% des cas. Un total de 9 889 décès hospitaliers était enregistré, soit une létalité moyenne de 27,6%. Les candidémies et AI représentaient 87,6% des décès. Le taux d'incidence annuel moyen variait selon l'âge, le sexe et le type d'IFI. Dans un premier groupe d'IFI incluant candidémies, AI et mucormycoses (tableau 2a), il y avait une majorité d'hommes excepté parmi les personnes âgées de 80 ans ou plus. L'incidence des candidémies et AI augmentait avec l'âge, notamment chez les sujets âgés de 60 ans ou plus. La létalité variait également selon l'âge : elle était plus élevée chez les cas âgés de 60 ans ou plus, pour les candidémies et AI. Dans le second groupe d'IFI (Ppj et cryptococcoses, tableau 2b), les cas avec VIH/sida étaient plus fréquemment masculins que les cas séronégatifs (Ppj : 74,0% vs. 62,2% et cryptococcose : 77,9% vs. 62,3%, respectivement). La proportion d'hommes séronégatifs se rapprochait de la moyenne observée dans les IFI du premier groupe. Les cas avec VIH/sida étaient plus jeunes : l'incidence était maximale parmi les 30-59 ans dans ce groupe alors que l'incidence chez les séronégatifs était maximale à partir de 60 ans ($p < 0,001$ dans les deux IFI). La létalité des cas avec VIH/sida était inférieure à celle des séronégatifs : 5,7% vs. 21,5% (Ppj) et 13,4% vs. 17,9% (cryptoccoses), $p < 0,01$.

Par région (figure 1), les taux d'incidence les plus élevés pour les candidémies, AI et mucormycoses concernaient généralement l'Île-de-France et le grand quart est et nord-est du pays. Pour les Ppj et cryptococcoses, l'incidence la plus élevée concernait l'Île-de-France et les deux régions méditerranéennes.

Tableau 1 Infections fongiques invasives en France métropolitaine, 2001-2010 : cas et décès par type d'infection / Table 1 Invasive fungal infections in metropolitan France, 2001-2010: cases and deaths by type of infection

	Cas				Décès			
	N	Hommes (%)	Âge (ans) Médiane, IQ*	Incidence**	N	Hommes (%)	Âge (ans) Médiane, IQ*	Létalité (%)
Candidémies	15 559	58,8	64 [51-75]	2,5	6 217	59,9	69 [56-77]	40,0
Pneumonies à <i>Pneumocystis</i>	9 365	71,3	44 [37-55]	1,5	862	71,9	58 [43-70]	9,2
Aspergilloses invasives ¹	8 563	63,9	58 [45-68]	1,4	2 443	66,7	61 [49-71]	28,5
Cryptoccoses ²	1 859	72,3	43 [36-55]	0,3	278	73,4	49 [39-65]	15,0
Mucormycoses ³	530	57,7	58 [43-71]	0,1	89	62,9	57 [44-67]	16,8
Total	35 876	63,9	56 [42-70]	5,9	9 889	63,1	65 [53-75]	27,6

* IQ : intervalle interquartile ; **cas pour 100 000 personnes par an.

¹ Dont 91,7% pulmonaires et 8,3% disséminées.

² Dont 63,8% cérébrales ou disséminées.

³ Dont 50,9% pulmonaires, rhinocérébrales ou disséminées et 16,9% cutanées.

Tableau 2 Infections fongiques invasives en France métropolitaine, 2001-2010 : incidence (taux pour 100 000), proportion d'hommes et létalité (%) par groupe d'âge et par type d'infection / Table 2 Invasive fungal infections in metropolitan France, 2001-2010: incidence (rate per 100,000), proportion of men and lethality (%) by age group and type of infection

Tableau 2a Candidémies, aspergilloses invasives et mucormycoses / Table 2a Candidemia, invasive aspergillosis, and mucormycosis

Âge	Candidémies			Aspergilloses invasives			Mucormycoses		
	Incidence (/100 000)	Hommes (%)	Létalité (%)	Incidence (/100 000)	Hommes (%)	Létalité (%)	Incidence (/100 000)	Hommes (%)	Létalité (%)
0-28 jours	2,2	61,5	25	0,1	57,1	57	0,03	50,0	-
29 jours-9 ans	0,5	59,2	15	0,3	56,7	20	0,02	57,1	7
10-19 ans	0,3	57,5	18	0,5	64,7	20	0,03	57,1	19
20-29 ans	0,6	51,8	21	0,6	54,2	24	0,05	64,1	18
30-39 ans	1,0	58,2	21	0,8	57,4	22	0,05	62,5	8
40-49 ans	1,7	56,2	32	1,3	63,9	25	0,08	58,8	24
50-59 ans	3,4	62,0	37	2,4	66,1	26	0,13	61,5	20
60-69 ans	5,8	64,7	42	3,6	66,9	31	0,18	64,0	23
70-79 ans	8,1	58,6	47	3,1	65,2	37	0,16	56,6	9
80-89 ans	8,6	52,0	52	1,8	58,3	34	0,23	38,2	9
≥90 ans	5,3	37,8	50	0,6	46,2	42	0,24	27,3	18
Total	2,5	58,8	40	1,4	63,9	29	0,09	57,7	17

Tableau 2b Pneumonies à *Pneumocystis jirovecii* (Ppj) et cryptococcoses, selon le statut VIH/sida / Table 2b *Pneumocystis jirovecii pneumonia (PJP) and cryptococcosis, according to HIV/AIDS status*

Âge	Pneumonies à <i>Pneumocystis jirovecii</i>						Cryptococcoses					
	VIH/sida			Non-VIH/sida			VIH/sida			Non-VIH/sida		
	Incidence (/100 000)	Hommes (%)	Létalité (%)	Incidence (/100 000)	Hommes (%)	Létalité (%)	Incidence (/100 000)	Hommes (%)	Létalité (%)	Incidence (/100 000)	Hommes (%)	Létalité (%)
0-28 jours	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
29 jours-9 ans	0,05	42,9	3	0,09	51,6	10	-	-	-	0,03	68,4	5
10-19 ans	0,04	27,3	3	0,04	60,6	9	0,01	38	25	0,02	50,0	6
20-29 ans	0,49	53,2	3	0,10	57,3	11	0,16	54	9	0,06	51,0	8
30-39 ans	2,80	68,5	5	0,15	53,6	7	0,50	76	12	0,08	71,8	6
40-49 ans	3,11	78,6	5	0,24	58,2	14	0,51	83	15	0,09	75,3	8
50-59 ans	1,56	82,6	6	0,53	64,4	16	0,19	87	16	0,14	66,7	18
60-69 ans	0,71	77,8	13	1,00	68,1	24	0,08	89	16	0,23	60,9	21
70-79 ans	0,25	67,8	22	1,02	59,2	31	0,01	100	33	0,23	65,4	30
80-89 ans	0,03	37,5	25	0,56	65,4	36	-	-	-	0,31	41,1	30
≥90 ans	0,02	100,0	-	0,13	16,7	17	-	-	-	0,15	42,9	-
Total	1,20	74,0	6	0,34	62,2	21	0,20	77,9	13	0,11	62,3	18

Pour les enfants âgés de moins de 29 jours (néonatalogie) : la population de nourrissons <29 jours a été approchée par le nombre de naissances vivantes.

La durée cumulée de séjour était de 34,0 jours en moyenne : candidémies (41,1 jours), Ppj (21,4 jours), AI (34,8 jours), cryptococcoses (34,5 jours) et mucormycoses (31,1 jours).

Tendances, 2001-2010

L'analyse des tendances pour l'ensemble des IFI entre 2001 et 2010 montrait une augmentation de l'incidence (+1,5% par an) et de la létalité (+2,9% par an), p<0,001. L'incidence augmentait régulièrement dans le premier groupe d'IFI (figure 2a) incluant candidémies (+7,7% par an), AI (+4,4%) et mucormycoses (+7,3%), p<0,001. La proportion d'hommes restait stable au cours du temps. La létalité (figure 2b) diminuait pour les candidémies

(-1,6% par an) et AI (-1,4% par an) mais augmentait pour les mucormycoses (+9,3% par an), p<0,001 pour chaque IFI.

Pour les Ppj et cryptococcoses, l'incidence globale diminuait de 8,5% et 9,8% par an respectivement (p<0,001), mais avec des différences selon l'association avec le VIH/sida (figure 3a). Pour les cas séropositifs au VIH/sida, l'incidence des Ppj passait de 2,4 à 0,7 cas/10⁵/an (-14,2% par an) et celle des cryptococcoses de 0,4 à 0,1 cas/10⁵/an (-14,8%), p<0,001. Pour les séronégatifs, l'incidence des Ppj passait de 0,13 à 0,35 cas/10⁵/an (+13,3%, p<0,001) et celle des cryptococcoses restait stable. De même, la létalité globale augmentait chaque

année : 11,7% (Ppj) et 4,7% (cryptococcoses), p<0,05. Toutefois, selon le statut VIH (figure 3b), l'augmentation de létalité était significative uniquement chez les Ppj séropositifs (+5,6% par an, p<0,01).

Facteurs de risque, 2004-2010

Pour la période 2004-2010, un total de 25 933 nouveaux cas était enregistré. Durant cette période, les candidémies restaient majoritaires, mais les AI passaient au deuxième rang (24,8%) devant les Ppj (22,9%).

Les distributions des Fdr par IFI sont détaillées dans le tableau 3, qui présente également l'évolution (lorsque significative) de l'incidence de chaque IFI

Figure 1 Répartition régionale des Infections fongiques invasives en France métropolitaine, 2001-2010 (moyenne annuelle des taux d'incidence, standardisés selon l'âge et le sexe) / Figure 1 Regional distribution of invasive fungal infections, metropolitan France, 2001-2010 (sex and age- adjusted average annual incidence rate)

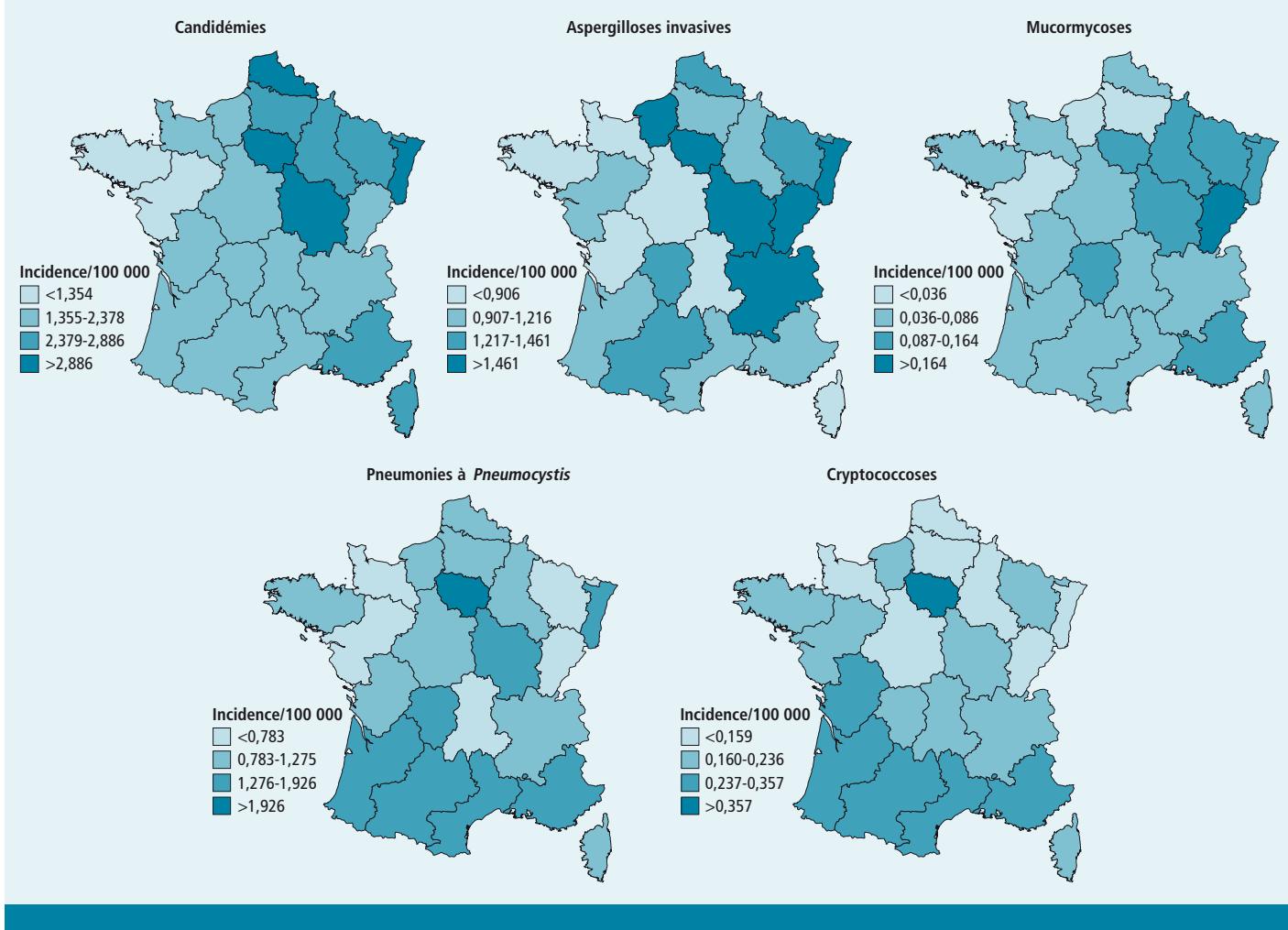
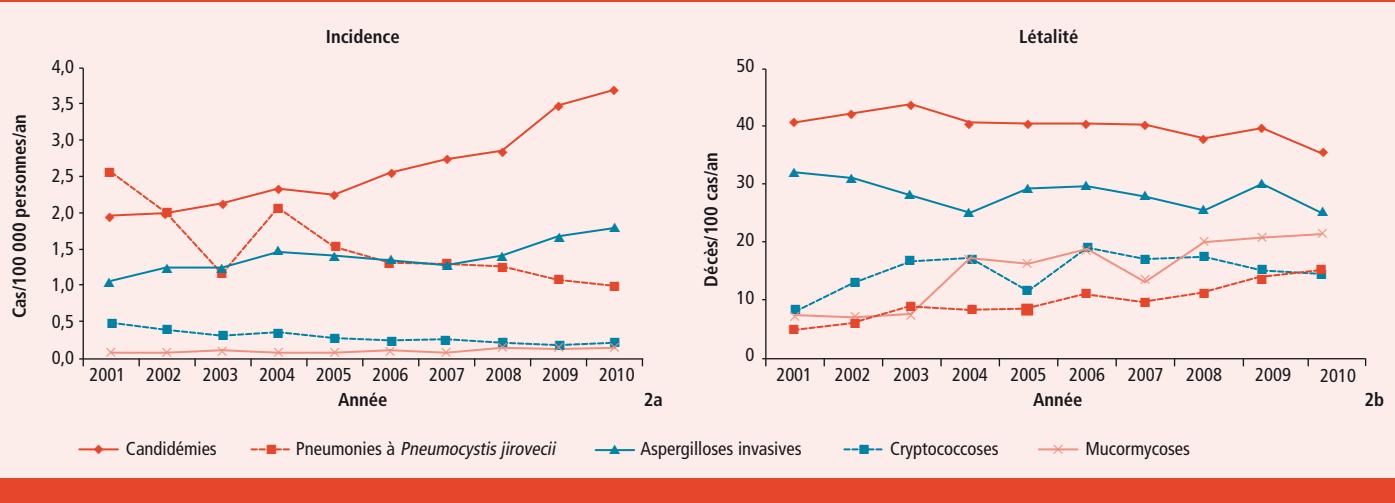


Figure 2 Infections fongiques invasives en France métropolitaine, 2001-2010 : évolution des taux annuels d'incidence (2a) et de létalité (2b) / Figure 2 Invasive fungal infections in metropolitan France, 2001-2010: trends of the annual incidence (2a) and lethality (2b) rates

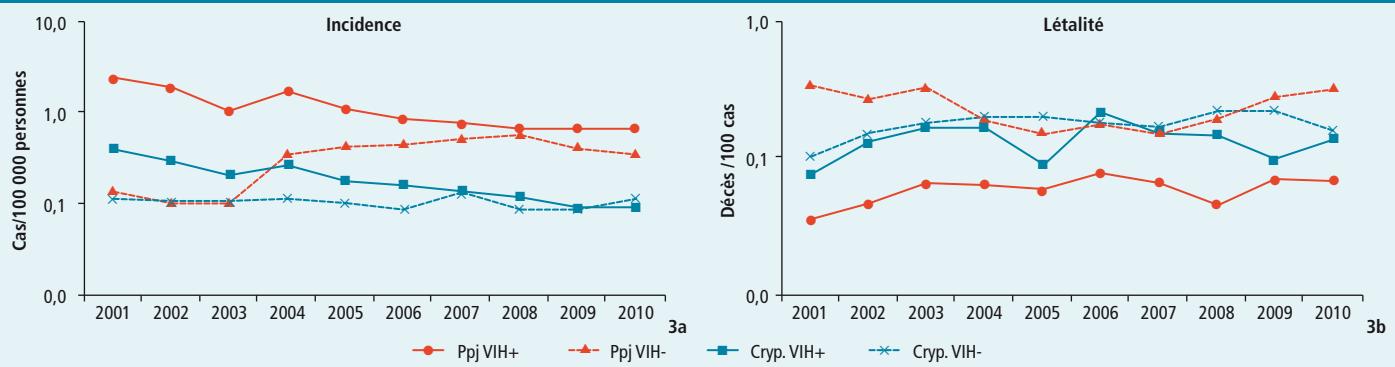


associée avec un Fdr, dans la population générale. Dans le premier groupe d'IFI, les Fdr étaient essentiellement les HM (28,3% des cas), cancers des organes solides (22,1%) et diabète (7,4%). Les maladies respiratoires chroniques étaient retrouvées chez 8,2% des AI (moins de 5% des autres IFI).

L'incidence de chacune des trois IFI associées avec des HM augmentait significativement au cours des sept années d'étude. Les transplantations d'organes et cancers des organes solides étaient également associés à une augmentation d'incidence des candidémies et AI. Pour les Ppj et cryptococcoses, le

VIH/sida représentait la majorité des Fdr (68,2% et 58,6%, respectivement). L'incidence des Ppj avec HM diminuait au cours de la période mais elle augmentait de manière significative pour les Ppj associés aux greffes d'organes, cancers des organes solides et insuffisance rénale chronique.

Figure 3 Évolution de l'incidence (3a) et de la létalité (3b) des pneumonies à *Pneumocystis jirovecii* (Ppj) et des cryptococcoses (Cryp.) selon le statut VIH/sida, France métropolitaine, 2001-2010 / Figure 3 Trends of *Pneumocystis pneumonia* and cryptococcosis incidence (3a) and lethality (3b) rates according to HIV/AIDS status, metropolitan France, 2001-2010



NB : échelle logarithmique ; log scale.

Tableau 3 Infections fongiques invasives en France métropolitaine, 2004-2010 : répartition des facteurs de risque et évolution annuelle moyenne de l'incidence en population générale / Table 3 Invasive fungal infections in France, 2004-2010: distribution of risk factors and average annual trends of the incidence in the general population

Facteurs de risque	Candidémies		Aspergilloses invasives		Mucormycoses		Pneumocystoses		Cryptococcoses	
	N	% évolution	N	% évolution	N	% évolution	N	% évolution	N	% évolution
Hémopathies malignes (HM) avec transplantation de moelle	1 710	5,8	3 496	4,3	143	10,3	869	3,3	88	
276	6,4	890	10,3	40		115		7		
721	70	1 540	8,0	53	20,7	203		15		
HM seule	713	4,4	1 066	-5,4	50		551	-6,9	66	
VIH-sida	142		94		15		4 047	-15,1	656	-16,4
Greffé d'organes solides	190	7,3	231	12,5	9		108	13,0	29	
Cancers d'organes solides	3 683	14,6	473	4,6	19		227	9,9	35	
Maladies inflammatoires systémiques	178	8,3	140		9		106		30	
Diabète	1 123	8,3	207		68		76		51	
Maladies respiratoires chroniques	433	4,7	529		13		33		17	
Insuffisance rénale chronique	336	10,3	68	21,0	8		88	13,5	20	
Autres pathologies*	1 751	6,4	189	10,7	19		78	22,0	32	
Non spécifié [#]	2 493	6,3	1 006		108		299		161	
Total	12 039	9,2	6 433	3,9	411	7,6	5 931	-10,1	1 119	-9,9

* « Autres pathologies » incluait notamment, pour les 1 751 candidémies : cirrhoses 15,8%, obésités morbides et pancréatites <6% et insuffisances rénales aiguës (IRA) 84,6% (non mutuellement exclusifs). Pour AI : cirrhoses 24,3% et IRA (infections respiratoires aiguës) 87,8%. Pour mucormycoses : cirrhoses 10,5% et IRA 63,2%.

« Non spécifié » inclut notamment :

- candidémies : séjour en réanimation (841 cas ; 6,9% du total) ou en chirurgie (317 cas ; 2,6%), âges extrêmes (484 cas ; 4,0%) et aucun Fdr connu (851 cas ; 7,1%) ;
- AI : séjour en réanimation ou chirurgie (309 cas ; 4,8%), âges extrêmes (108 cas ; 1,7%), aucun Fdr connu (589 cas ; 9,1%) ;
- mucormycoses : séjour en réanimation ou chirurgie (20 cas ; 4,9%), âges extrêmes (27 cas ; 6,6%), aucun Fdr connu (61 cas ; 14,8%) ;
- Ppj : séjour en réanimation, chirurgie ou âges extrêmes (<2% du total), aucun Fdr connu (226 cas ; 3,8%) ;
- cryptococcoses : séjour en réanimation ou chirurgie (46 cas ; 4,1%), âges extrêmes (27 cas ; 2,4%) et aucun Fdr connu (95 cas ; 8,5%).

Discussion-conclusion

Ces données indiquent qu'en moyenne, plus de 3 600 personnes développent chaque année une IFI en France métropolitaine, essentiellement des candidémies. Les Ppj représentaient la seconde IFI avant 2004, comme dans une étude nationale effectuée au Royaume-Uni entre 1991 et 1999 [9]. Elles ont progressivement été remplacées à partir de 2005 par les AI, probablement suite à la généralisation des antirétroviraux et à leur impact sur la restauration de l'immunité des patients VIH. L'augmentation globale d'incidence documentée dans cette analyse concerne surtout deux infections majoritaires (candidémies et AI) qui sont fréquemment des infections nosocomiales, partiellement accessibles à des mesures de prévention, notamment en matière d'isolement des patients identifiés les plus à risque [13]. Il est difficile de comparer les taux d'incidence et les tendances des cinq IFI étudiées avec les données de la littérature, qui portent sur des populations ou des

périodes différentes, ou sur des systèmes de recueil différents (données de laboratoire vs. bases médico-administratives, recueil passif ou actif des données). De plus, les études globales intègrent rarement les pneumocystoses, longtemps classées dans la catégorie des parasitoses. Néanmoins, les caractéristiques des IFI sont cohérentes avec les données publiées. L'incidence des candidémies en population générale est similaire à celle d'autres études d'Europe et Amérique du Nord, avec des distributions comparables selon les groupes d'âge [14-18]. Elle est par contre inférieure à celle rapportée par d'autres études nord-américaines utilisant les codes CIM-9, qui ne différencient pas systématiquement les candidémies des autres formes invasives (endocardites ou méningites à *Candida*, exclues de notre analyse pour permettre les comparaisons) ; le même biais peut expliquer notre estimation d'incidence des AI, inférieure à celle décrite aux États-Unis [19;20]. Pour les mucormycoses, l'incidence estimée en France,

proche des données en population générale en Californie [10], a été discutée par ailleurs [21]. Enfin, pour les Ppj et cryptococcoses, l'incidence élevée en Île-de-France et dans les régions méditerranéennes est superposable aux régions de forte prévalence du VIH/sida. La comparaison des données du PMSI avec celles issues de la déclaration obligatoire du sida (les Ppj et cryptococcoses inaugurales faisant partie de la définition de cas de sida) a montré un ratio homme-femme comparable entre les deux sources et une diminution similaire de l'incidence au cours du temps. Enfin, les données du réseau de surveillance des Ppj en Île-de-France 2003-2008, quel que soit le statut VIH/sida [22], montrent également un sexe-ratio et des âges médians similaires ainsi qu'une augmentation progressive de la proportion de cas séronégatifs.

L'analyse des tendances montre une augmentation globale de l'incidence des IFI, à l'exception de celles spécifiquement liées au VIH/sida, pour lesquelles une

baisse était attendue [5;6;23]. Cette augmentation pourrait être liée à l'accroissement du nombre de personnes à risque, essentiellement les personnes immunodéprimées, comme cela a été montré par ailleurs [24]. Les facteurs de risque décrits dans cet article sont pour la plupart bien connus des cliniciens, mais cette étude sur de grands effectifs a permis de quantifier leur distribution relative. Les neutropénies et les autres causes d'immunosuppression majeure sont les Fdr les plus fréquents. Nous avons également documenté une augmentation notable de l'incidence des candidémies et AI associées à une insuffisance rénale chronique, ainsi qu'une augmentation d'incidence des Ppj chez les cancéreux, transplantés ou insuffisants rénaux chroniques. Pour le diabète, seule l'incidence des candidémies a augmenté entre 2004 et 2010 (8,3% par an, $p=0,04$), l'incidence des autres IFI n'a pas varié au cours du temps. La hiérarchisation des Fdr joue ici un rôle important : les Fdr classés comme moins prioritaires n'apparaissent pas nécessairement à l'analyse lorsqu'un Fdr plus important a été retenu, mais ils sont néanmoins présents chez les patients. Ainsi, en n'appliquant pas la hiérarchisation, l'incidence regroupée des IFI autres que candidémies, associées au diabète, a globalement augmenté de +3,8% par an. De même, sans hiérarchisation, l'incidence des AI associées aux maladies respiratoires chroniques a augmenté de +3% par an ($p=0,04$). Un recrutement différent des cas dans le PMSI ou dans les études de cohortes pourrait également provoquer une répartition différente de certains Fdr : les études de cohorte sont souvent menées dans des hôpitaux de référence dans lesquels des patients à risque élevé sont plus nombreux. Nous avons ainsi observé des différences avec l'étude « SAIF » décrite dans ce numéro (Lortholary et coll., p. 121) : les caractéristiques des cas d'AI étaient les mêmes dans SAIF et dans le PMSI pour la même période (sexe-ratio, âge moyen et proportion de cas pulmonaires similaires) mais SAIF avait identifié davantage d'hémopathies malignes (notamment TCSH) et de transplantations d'organes solides, et moins de cancers des organes solides et de pathologies respiratoires chroniques que le PMSI.

De la même manière, les candidémies et AI contribuaient à 88% des décès, mais leur létalité était globalement plus basse que dans les études de cohortes ayant un suivi des patients plus prolongé. Les estimations de létalité à partir de la mortalité brute hospitalière (i.e. sans lien attesté avec l'IFI), pourraient induire une surestimation ; à l'inverse, la létalité peut également être sous-estimée, notamment pour des IFI peu connues et difficiles à identifier (mucormycoses) pour lesquelles la confirmation du diagnostic arrive parfois après la clôture du dossier du patient décédé. Malgré ces limites, la létalité dans le PMSI est proche des données publiées en population générale pour les candidémies [25;26]. Elle est plus élevée pour les AI, probablement en raison du biais de surestimation des cas par les codes CIM-9 évoqué plus haut. Pour les mucormycoses, les raisons pouvant expliquer la faible létalité dans le PMSI ont été discutées par ailleurs [21].

Ainsi, malgré les limites inhérentes au PMSI et le fait que certaines IFI aient pu survenir en dehors des hôpitaux de courts séjours (patients en unité de soins palliatifs par exemple), les résultats de cette étude fournissent un état des lieux représentatif du poids des mycoses invasives en France métropolitaine, avec des données pouvant servir à des comparaisons ultérieures ou à des analyses régionales, par exemple pour les mycoses liées à l'environnement (aspergilloses, mucormycoses). Les biais de classification des IFI sont *a priori* stables dans le temps, de même que les biais de codage (notre analyse ayant pris en compte l'ensemble des diagnostics). L'estimation des tendances dans le PMSI devrait donc être peu influencée par ces biais répétés d'une année sur l'autre, comme le montre l'augmentation continue de l'incidence des candidémies, AI, mucormycoses et Ppj-non VIH/sida depuis dix ans. Les progrès continus du codage au cours du temps, notamment pour la CCAM depuis 2004-2005, ont pu améliorer l'identification de certains facteurs de risque, mais ce biais est probablement limité, notamment parce que les actes ne contribuent qu'en partie à l'identification des facteurs de risque (ex : code JVJF004 pour les séances d'épuration extrarénale par hémodialyse pour insuffisance rénale chronique). Considérant l'augmentation du nombre de personnes à risque au sein de la population générale (personnes immunodéprimées ou diabétiques, vieillissement), il est probable que cette progression persiste dans les années à venir, accompagnée d'une augmentation de la mortalité. Ces constats doivent donc conduire à envisager des études d'impact (besoins à prévoir en termes de charge de travail hospitalière, de capacités de laboratoire, de consommation en antifongiques, et estimations des coûts associés). Plus globalement, ils doivent conduire à engager une réflexion sur l'évolution de la prise en charge des patients présentant une IFI (réduction des délais diagnostiques par une sensibilisation des praticiens et une meilleure description des facteurs de risque, amélioration des connaissances quant aux schémas thérapeutiques...) [8], pour limiter cette progression au maximum.

Remerciements

À F. Cazein, J. Nicolau et D. Van Cauteren (Institut de veille sanitaire).

Références

- [1] Maschmeyer G. The changing epidemiology of invasive fungal infections: new threats. *Int J Antimicrob Agents*. 2006;27 Suppl 1:3-6.
- [2] McNeil MM, Nash SL, Hajjeh RA, Phelan MA, Conn LA, Plakayit BD, et al. Trends in mortality due to invasive mycotic diseases in the United States, 1980-1997. *Clin Infect Dis*. 2001;33(5):641-7.
- [3] Pappas PG, Alexander BD, Andes DR, Hadley S, Kauffman CA, Freifeld A, et al. Invasive fungal infections among organ transplant recipients: results of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET). *Clin Infect Dis*. 2010;50:1101-11.
- [4] Patterson TF. Advances and challenges in management of invasive mycoses. *Lancet*. 2005;366:1013-25.
- [5] Dromer F, Mathoulin-Pélissier S, Fontanet A, Ronin O, Dupont B, Lortholary O, et al. Epidemiology of HIV-associated cryptococcosis in France (1985-2001): comparison of the pre- and post-HAART eras. *AIDS*. 2004;18(3):555-62.
- [6] Morris A, Lundgren JD, Masur H, Walzer PD, Hanson DL, Frederick T, et al. Current epidemiology of *Pneumocystis* pneumonia. *Emerg Infect Dis*. 2004;10(10):1713-20.
- [7] Analyse des ventes de médicaments aux officines et aux hôpitaux en France, 1999-2009. 2^e ed. juillet 2011. Saint-Denis : Afssaps, 2011. Disponible à : http://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/6949f3707b826ada566544613ee8dade.pdf
- [8] Brown GD, Denning DW, Levitz SM. Tackling human fungal infections. *Science*. 2012;336:647.
- [9] Lamagni TL, Evans BG, Shigematsu M, Johnson EM. Emerging trends in the epidemiology of invasive mycoses in England and Wales (1990-9). *Epidemiol Infect*. 2001;126:397-414.
- [10] Rees JR, Pinner RW, Hajjeh RA, Brandt ME, Reingold AL. The epidemiological features of invasive mycotic infections in the San Francisco Bay area, 1992-1993: results of population-based laboratory active surveillance. *Clin Infect Dis*. 1998;27:1138-47.
- [11] Bitar D, Morizot G, Van Cauteren D, Dannaoui E, Lanterrier F, Lortholary O, et al. Estimating the burden of mucormycosis infections in France (2005-2007) through a capture-recapture method on laboratory and administrative data. *Rev Epidemiol Santé Publique*. 2012;60(5):383-7.
- [12] Le panorama des établissements de santé, édition 2011. Paris : Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques, 2011. Disponible à : <http://www.drees.sante.gouv.fr/e-panorama-des-établissements-de-santé-edition-2011,10175.html>
- [13] Conférence de consensus. Prévention du risque aspergillaire chez les patients immunodéprimés (Hématologie, Transplantation). Saint-Denis : Haute Autorité de Santé, 2000. Disponible à : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_272072/prevention-du-risque-aspergillaire-chez-les-patients-immunodeprimes-hematologie-transplantation
- [14] Asmundsdottir LR, Erlendsdottir H, Gottfredsson M. Increasing incidence of candidemia: results from a 20-year nationwide study in Iceland. *J Clin Microbiol*. 2002;40:3489-92.
- [15] Laupland KB, Gregson DB, Church DL, Ross T, Elsayed S. Invasive *Candida* species infections: a 5 year population-based assessment. *J Antimicrob Chemother*. 2005;56:532-7.
- [16] Poikonen E, Lyytikainen O, Anttila VJ, Koivula I, Lumio J, Kotilainen P, et al. Secular trend in candidemia and the use of fluconazole in Finland, 2004-2007. *BMC Infect Dis*. 2010;10:312. doi: 10.1186/1471-2334-10-312.
- [17] Sandven P, Bevanger L, Digranes A, Haukland HH, Mannsaker T, Gaustad P. Candidemia in Norway (1991 to 2003): results from a nationwide study. *J Clin Microbiol*. 2006;44:1977-81.
- [18] Zilberberg MD, Shorr AF, Kollef MH. Secular trends in candidemia-related hospitalization in the United States, 2000-2005. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008;29:978-80.
- [19] Dasbach EJ, Davies GM, Teutsch SM. Burden of aspergillosis-related hospitalizations in the United States. *Clin Infect Dis*. 2000;31:1524-8.
- [20] Pfaffer MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. *Clin Microbiol Rev*. 2007;20:133-63.
- [21] Bitar D, Van Cauteren D, Lanterrier F, Dannaoui E, Che D, Dromer F, et al. Increasing incidence of zygomycosis (mucormycosis), France, 1997-2006. *Emerg Infect Dis*. 2009;15:1395-401.
- [22] Magne D, Angoulvant A, Botterel F, Bouges-Michel C, Bougnoux ME, Bouree P, et al. Pneumocystosis: a network survey in the Paris area 2003-2008. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2011;30:673-5.
- [23] Mirza SA, Phelan M, Rimland D, Graviss E, Hamill R, Brandt ME, et al. The changing epidemiology of cryptococcosis: an update from population-based active surveillance in 2 large metropolitan areas, 1992-2000. *Clin Infect Dis*. 2003;36:789-94.
- [24] Bitar D, Che D. Épidémiologie des mucormycoses en France métropolitaine, 1997-2010. *Médecine Sciences*. 2013;29(HS n° 1):7-12.
- [25] Almirante B, Rodriguez D, Park BJ, Cuenca-Estrella M, Planes AM, Almela M, et al. Epidemiology and predictors of mortality in cases of *Candida* bloodstream infection: results from population-based surveillance, Barcelona, Spain, from 2002 to 2003. *J Clin Microbiol*. 2005;43:1829-35.
- [26] Hajjeh RA, Sofair AN, Harrison LH, Lyon GM, Arthington-Skaggs BA, Mirza SA, et al. Incidence of bloodstream infections due to *Candida* species and in vitro susceptibilities of isolates collected from 1998 to 2000 in a population-based active surveillance program. *J Clin Microbiol*. 2004;42:1519-27.

Difficultés de diagnostic et d'expertise microbiologique des infections fongiques invasives

Alexandre Alanio¹, Stéphane Bretagne (stephane.bretagne@sls.aphp.fr)^{1,2}

1/ Université Paris-Diderot, Hôpital Saint-Louis (AP-HP), Laboratoire de Parasitologie-Mycologie, Paris, France

2/ Centre national de référence des mycoses invasives et antifongiques, Institut Pasteur, Paris, France

Résumé / Abstract

Le diagnostic des infections fongiques invasives reste difficile malgré l'avènement de nouveaux outils. Parmi les biomarqueurs, le galactomannane sérique en criblage deux fois par semaine conserve tout son intérêt malgré la persistance de nombreux faux positifs et les faux négatifs dans les nouvelles populations à risque d'aspergillose non neutropéniques. Le β (1-3)-D-glucane semble avoir un intérêt essentiellement dans le diagnostic de la pneumocystose. Pour la recherche d'ADN par PCR, un consensus se dégage sur l'emploi exclusif d'un format quantitatif en temps réel et sur le sérum comme échantillon clinique à privilégier en raison des facilités des étapes pré-analytiques. La recherche d'ADN et de galactomannane dans le lavage broncho-alvéolaire soulève des problèmes d'interprétation entre contamination, colonisation et maladie avérée. En parallèle, l'identification de l'espèce est une étape primordiale pour adapter le traitement antifongique. Des méthodes rapides comme la spectrométrie de masse de type MALDI-TOF (*Matrix Assisted Laser Desorption Ionization-Time of Flight*) et le test PNA FISH (*Peptide Nucleic Acid Fluorescence in Situ Hybridization*) s'ajoutent aux techniques existantes pour accélérer l'identification des espèces les plus fréquentes. Pour les espèces rares responsables d'infections invasives, les méthodes de biologie moléculaires sont à encourager pour aboutir à l'identification la plus précise possible, aussi bien pour des raisons épidémiologiques que thérapeutiques.

Diagnostic and microbiological expertise difficulties for diagnosing invasive fungal infections

The diagnosis of invasive fungal infections remains difficult despite the availability of new diagnostic tools. Among the biomarkers, the biweekly screening of galactomannan remains relevant despite false positives, and false negatives in the new non-neutropenic populations at risk of invasive aspergillosis. The (1-3)- β -D-glucan seems interesting mainly for diagnosing pneumocystis pneumonia. A consensus emerges for DNA detection using PCR on the exclusive use of real-time quantitative PCR format and on the use of serum as the most suitable specimen. DNA and galactomannan detection in bronchoalveolar lavage fluids raises interpretative issues between contamination, colonization and true invasive disease. Additionally, identification at the species level is crucial for adapting the antifungal treatment. Rapid methods such as MALDI-TOF spectrometry and PNA FISH (Peptide Nucleic Acid Fluorescence in Situ Hybridization) are now available in addition to existing methods to speed identification of common species. For uncommon species involved in invasive fungal infections, molecular tools should be supported to obtain optimal identification for epidemiological and therapeutic issues.

Mots-clés / Keywords

Infection fongique invasive, diagnostic, microbiologie / *Invasive fungal infections, diagnosis, microbiology*

Le diagnostic des infections fongiques invasives (IFI) a toujours été difficile. Il est le plus souvent porté sur un faisceau d'arguments cliniques, scannographiques et microbiologiques. La faible sensibilité des cultures ainsi que les problèmes d'interprétation entre contamination, colonisation et maladie avérée, ont motivé le développement de biomarqueurs (ADN et antigènes : galactomannane et β (1-3)-D-glucane). Grâce aux propositions consensuelles actuelles, le même langage est utilisé pour les études cliniques et épidémiologiques [1]. Cependant, l'utilisation des tests microbiologiques inclus dans ces définitions pour la prise en charge individuelle peut conduire à des erreurs d'interprétation, en raison de leurs nombreuses limites présentées dans cette brève revue.

En parallèle, les méthodes d'identification des espèces fongiques se sont améliorées. Les récents remaniements taxonomiques permettent de mieux séparer les espèces dont la sensibilité aux antifongiques diffère. Cependant, certaines limites des méthodes phénotypiques doivent être soulignées pour éviter certaines erreurs d'identification, notamment avec des espèces rares.

Diagnostic antigénique

Galactomannane (GM)

Le GM est un sucre excrété par *Aspergillus fumigatus* durant sa croissance. Sa détection est validée pour le diagnostic des aspergilloses invasives (AI) et repose sur un test ELISA commercial unique [1]. Ces avantages sont manifestes pour la précocité du diagnostic et pour suivre l'évolution sous traitement. Il présente cependant des limites à reconsidérer pour chaque patient.

Les performances du test ELISA en hématologie, où il est recommandé comme test de criblage sur sérum deux fois par semaine pour les patients à risque d'AI [2], ont conduit de nombreuses équipes à l'utiliser dans d'autres populations. Or, en dehors des patients profondément neutropéniques ou souffrant de la maladie du greffon contre l'hôte (GVH), la prévalence de l'AI est trop faible pour qu'un test utilisé en criblage soit pertinent. De plus, sur le plan physiopathologique, le principal facteur favorisant retrouvé dans les nouvelles populations à risque d'AI (syndromes lymphoprolifératifs, transplantés d'organe solide, maladies de système, pathologies

pulmonaires chroniques) est la corticothérapie et non la neutropénie [3]. Ainsi, le développement du champignon est différent, avec une masse fongique plus faible et une diffusion systémique des métabolites réduite par la présence des leucocytes autour du champignon. On constate donc de nombreux faux négatifs dans ces populations [3]. Les prophylaxies antifongiques peuvent aussi limiter la production du GM, sans pour autant contrôler complètement le développement du champignon.

Par ailleurs, le test GM a toujours présenté un fort taux de fausse positivité, variable suivant les populations de malades [4]. Au regard du pronostic de l'AI, cette limite paraît tolérable, car il semble préférable de traiter en excès. Cependant, le risque d'effets secondaires, les interactions médicamenteuses, le coût des nouvelles molécules antifongiques et surtout les investigations inutiles semblent de moins en moins acceptables. Certains faux positifs sont dus à la non-spécificité du GM, cet antigène étant produit par de nombreux champignons non pathogènes utilisés dans l'industrie. Tout produit perfusé dans la synthèse duquel intervient un champignon, comme les pénicillines, peut

être contaminé par du GM. La seule façon de s'en prémunir est de tester ces produits pour la présence du GM à la moindre suspicion. L'hypothèse d'une absorption digestive du GM chez des patients présentant des dysfonctionnements intestinaux (enfants, GVH digestives) relève d'une explication similaire, tous les aliments ou presque contenant du GM. À noter que cette non-spécificité peut être utile au diagnostic d'autres IFI comme la pénicilliose à *Penicillium marneffei* ou l'histoplasmose au cours du sida. Cependant, il existe de nombreuses autres causes de fausses positivités non reliées à une production de GM par d'autres champignons. En particulier, de nombreux sérum positifs sont re-testés négatifs et considérés comme non reliés à une infection.

Depuis quelques années, des équipes ont travaillé à nouveau sur la recherche de GM dans le liquide des lavages broncho-alvéolaires (LBA) [5]. Comme les procédures du LBA varient selon les hôpitaux, que la quantité de liquide récupérée varie selon les malades, et que son rendement diagnostique est dépendant du fibroscopiste, il semble difficile d'obtenir un seuil consensuel permettant de définir une AI, bien que le fabricant ne fasse pas de différence entre sérum et LBA pour le rendu du dosage.

β(1-3)-D-glucane (BDG)

Le BDG est un polyoside produit en quantité par l'immense majorité des champignons, à l'exception notable des zygomycètes et des cryptozoques. Il est donc utilisé pour le diagnostic aussi bien des candidoses invasives et des AI que des pneumocystoses. L'enzyme responsable de sa synthèse est la cible des échinocandines. Le principe du test est la mesure de l'activité d'enzymes, issues de la limule, en présence de BDG. Plusieurs tests commerciaux très différents existent [2].

La détection de BDG a fait l'objet de plusieurs méta-analyses qui concluent à un intérêt pour les candidoses profondes, sous réserve de la prise en compte d'un fort taux de fausse positivité qui s'explique par l'origine du test [6]. En effet, celui-ci est également utilisé pour le dosage du lipopolysaccharide (LPS) bactérien. Le LPS étant présent dans de nombreux produits et les patients à risque d'IFI étant également à risque d'infection bactérienne, l'analyse d'un résultat positif nécessite l'exclusion de toutes les autres causes possibles de positivité. Pour les AI, le test BDG ne semble pas apporter d'éléments supplémentaires par rapport au GM. Pour les pneumocystoses, surtout chez les patients VIH+, le test BDG pourrait être plus sensible que la recherche du champignon dans les expectorations induites et réduire le recours au LBA chez certains patients.

Autres antigènes

D'autres antigènes ont été utilisés pour le diagnostic des IFI. La détection du mannan sérique par ELISA, en association avec la détection d'anticorps anti-mannanes, a été proposée depuis plus de 15 ans sans trouver de place définitive pour le diagnostic des candidoses invasives en réanimation [2]. Par contre, la détection d'antigène cryptococcique est majeure pour le diagnostic, le pronostic et le suivi des cryptococcoses, avec des performances excellentes en termes de sensibilité et spécificité pour la quasi-totalité des tests commercialisés.

Diagnostic par PCR

Beaucoup d'espèces ont été mises sur la détection d'ADN d'*Aspergillus* dans les prélèvements sanguins. L'extrême hétérogénéité des tests est le principal argument justifiant la non intégration de la PCR dans les critères diagnostiques [1]. Les méthodes de PCR quantitatives (qPCR) sont les seules qui devraient être désormais utilisées. Leurs principaux avantages sont la diminution drastique du risque de faux positifs avec des produits préalablement amplifiés, principale source environnementale de faux positifs, et l'aspect quantitatif, fondamental pour contrôler le rendement de l'amplification, évitant ainsi les faux négatifs [7]. Des recommandations MIQE (*Minimum information for publication of quantitative real-time PCR experiments*) ont été proposées pour harmoniser et rationaliser les procédures analytiques [8]. L'emploi d'un contrôle interne de la réaction est devenu une obligation pour le diagnostic. Un groupe européen s'est constitué et a émis des recommandations pour le diagnostic sur sang total et sur sérum [9]. La tendance actuelle est de privilégier le sérum en raison de la simplification des étapes pré-analytiques pour l'extraction de l'ADN.

La PCR a également été testée sur le produit du LBA. Si la culture positive d'un *Aspergillus* à partir du LBA ne permet pas de répondre entre contamination, colonisation et infection, cela vaut également pour la détection d'ADN.

La recherche d'ADN de levures à partir du sang pour le diagnostic des candidémies est le sujet de nombreuses publications [10]. Sa plus-value quand l'hémoculture est positive semble minime, et son utilité comme méthode de criblage limitée par la faible prévalence des candidémies, aussi bien en hématologie qu'en réanimation.

Identification – génotypage

Un effort important a porté ces dernières années sur le démembrage des différentes espèces fongiques. L'identification au niveau de l'espèce est indispensable pour l'adaptation du traitement anti-fongique. Les caractères phénotypiques classiques (cultures sur milieux chromogènes, analyse microscopique, test enzymatique ou d'agglutination rapide), sont suffisants pour les espèces les plus fréquentes, mais tendent à être supplantés par des méthodes plus rapides (voir ci-après).

Pour les espèces rares, un système de code-barres ADN basé sur les séquences ITS (séquences internes transcrrites) se généralise. Le génotypage des isolats d'une espèce donnée peut être utile pour des études épidémiologiques ou des cas cliniques particuliers comme la récurrence d'une infection. Deux méthodes reproductibles et fournissant des résultats informatisables et échangeables entre laboratoires sont disponibles pour de nombreuses espèces. Il s'agit du typage par *Multilocus Sequence Typing* et l'analyse de marqueurs microsatellites. Aussi bien l'identification que le génotypage sur un nombre limité de locus seront probablement à terme dépassés par les nouvelles générations de séquenceurs à très haut débit.

Matrix assisted Laser Desorption Ionization-Time of Flight (MALDI-TOF)

Depuis quelques années, la spectrométrie de masse de type MALDI-TOF révolutionne l'identification des microorganismes. Cette technique quantifie avec précision et en quelques secondes la masse et l'abondance des protéines comprises entre 2 000 et 15 000 Da présentes dans le produit testé. Chaque espèce fongique possédant son propre spectre, l'identification est obtenue en comparant le spectre du produit testé à une base de données [11]. Trois systèmes concurrents sont actuellement disponibles, avec des instruments, des protocoles de préparation des colonies, des bases de données et des algorithmes d'analyse qui leur sont propres (tableau). Les méthodes actuelles ne peuvent être utilisées que sur des cultures d'au moins 24 heures. Des critères simples, comme le temps de pousse, le milieu de culture utilisé pour réaliser les bases de données et la technique employée pour la préparation de la colonie, sont importants à prendre en compte. Actuellement, les échecs d'identification des champignons par MALDI-TOF sont variables suivant les laboratoires et leur recrutement, mais restent inférieurs à 20% des isolats cliniques testés [11]. L'identification des levures à partir d'hémoculture, sous réserve qu'elles ne contiennent pas de charbon, est possible après traitement pour éliminer les cellules sanguines, les protéines sériques et l'hémoglobine qui génèrent de nombreux pics interférents [11]. Parmi le potentiel futur de cette technologie, citons la détermination d'une « concentration minimale induisant un changement de profil », l'équivalent d'une concentration minimale inhibitrice quel que soit le mécanisme de résistance impliqué [12].

Tableau Comparaison des données publiées ayant permis l'évaluation des différents systèmes MALDI-TOF existants pour l'identification de différents genres fongiques / Table Comparison of published data on the evaluation of different MALDI-TOF devices for the identification of various fungal genera

Genre et groupe fongique	MicroFlex® (Brucker Daltonics Inc.)	Vitek-MS® (Biomérieux)	Andromas® (Andromas SAS)
<i>Candida</i> spp.	X	X	X
<i>Cryptococcus</i> spp.	X*		
<i>Aspergillus</i> spp.	X*	X	X
<i>Scedosporium</i> spp.	X*		
<i>Fusarium</i> spp.	X*		
Mucorales	X*		
Dermatophytes	X*	X*	X

* Évaluation d'un dispositif commercial en utilisant une base de données personnelle distincte de la base de données commerciale disponible.

Peptide Nucleic Acid Fluorescence in Situ Hybridization (PNA-FISH)

Le test PNA-FISH repose sur des sondes peptidiques fluorescentes portant les bases nucléotidiques reconnaissant les ARN ribosomiques des principales espèces de levures (*Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis* et *Candida krusei*). Ce test est déjà utilisé dans de nombreux pays pour une identification quasi immédiate des levures à partir des hémocultures.

Conclusion

La microbiologie classique garde toute son actualité pour le diagnostic des IFI, même si des méthodes permettent déjà une identification accélérée et donc une adaptation du traitement plus rapide. Les laboratoires devraient aussi être encouragés à utiliser les méthodes moléculaires désormais facilement accessibles pour obtenir l'identification au niveau de l'espèce pour toute IFI. Pour les biomarqueurs, le GM reste incontournable pour le diagnostic précoce de l'AI en hématologie. Les autres antigènes restent pour l'instant d'intérêt plus limité, en dehors de

l'antigène cryptococcique. La détection d'ADN d'*Aspergillus* peine à trouver sa place en raison de la grande disparité des méthodes, et seule la PCR en temps réel doit maintenant être utilisée.

Références

- [1] 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. Disponible à : <http://cid.oxfordjournals.org/content/46/12/1813.full.pdf>
- [2] Marchetti O, Lamothe F, Mikulska M, Viscoli C, Verweij P, Bretagne S. ECIL recommendations for the use of biological markers for the diagnosis of invasive fungal diseases in leukemic patients and hematopoietic SCT recipients. *Bone Marrow Transplant*. 2011;47(6):846-54.
- [3] 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.
- [4] Pfeiffer CD, Fine JP, Safdar N. Diagnosis of invasive aspergillosis using a galactomannan assay: a meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2006;42(10):1417-27. Disponible à : <http://cid.oxfordjournals.org/content/42/10/1417.long>
- [5] Avni T, Levy I, Sprecher H, Yahav D, Leibovici L, Paul M. Diagnostic accuracy of PCR alone compared to galacto-
- [6] Karageorgopoulos DE, Vouloumanou EK, Ntziora F, Michalopoulos A, Rafailidis PI, Falagas ME. Beta-D-glucan assay for the diagnosis of invasive fungal infections: a meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2011;52(6):750-70. Disponible à : <http://cid.oxfordjournals.org/content/52/6/750.full.pdf+html>
- [7] Bretagne S. Advances and prospects for molecular diagnostics of fungal infections. *Curr Infect Dis Rep*. 2011;12(6):430-6.
- [8] Bustin SA, Benes V, Garson JA, Hellemans J, Huggett J, Kubista M, et al. The MIQE guidelines: minimum information for publication of quantitative real-time PCR experiments. *Clin Chem*. 2009;55(4):611-22.
- [9] White PL, Mengoli C, Bretagne S, Cuenca-Estrella M, Finnstrom N, Klingspor L, et al. Evaluation of *Aspergillus* PCR protocols for testing serum specimens. *J Clin Microbiol*. 2011;49(11):3842-8.
- [10] Avni T, Leibovici L, Paul M. PCR diagnosis of invasive candidiasis: systematic review and meta-analysis. *J Clin Microbiol*. 2011;49(2):665-70; 2013;13(5):788-99.
- [11] Bader O. MALDI-TOF-MS-based species identification and typing approaches in medical mycology. *Proteomics*. 2012 Dec 26. doi: 10.1002/pmic.201200468.
- [12] Marinach C, Alanio A, Palous M, Kwasek S, Fekkar A, Brossas JY, et al. MALDI-TOF MS-based drug susceptibility testing of pathogens: the example of *Candida albicans* and fluconazole. *Proteomics*. 2009;9(20):4627-31.

Usage, impact écologique et économique des antifongiques systémiques en milieu hospitalier en France

Frédéric Grenouillet (fgrenouillet@chu-besancon.fr)^{1,6}, Thierry Hénon^{2,6}, Jean-Daniel Kaiser^{2,6}, Samuel Limat^{1,4,6}, Laurence Millon^{1,6}, Joël Leroy^{3,5,6}

1/ CHRU, Mycologie-Parasitologie, Besançon, France 2/ CHRU, Pharmacie, Besançon, France 3/ CHRU, Service des maladies infectieuses et tropicales, Besançon, France

4/ Observatoire des médicaments, des dispositifs médicaux et de l'innovation thérapeutique (Omedit) de Franche-Comté, CHRU, Besançon, France

5/ Réseau franc-comtois de lutte contre les infections nosocomiales, RFCLIN/PRIMAIR, CHRU, Besançon, France

6/ Groupe anti-infectieux, Comité de bon usage des produits de santé, CHRU, Besançon, France

Résumé / Abstract

La diversification de l'arsenal thérapeutique antifongique a été un progrès indéniable au cours des 20 dernières années et a amélioré le pronostic des infections fongiques invasives. La prise en compte des référentiels nationaux et internationaux, leur adaptation au sein de chaque centre hospitalier par des groupes multidisciplinaires dans le cadre du contrat de bon usage des produits de santé, et la réalisation régulière d'audits des prescriptions doivent permettre une optimisation des thérapeutiques. Les antifongiques systémiques représentent désormais la première dépense d'anti-infectieux à l'hôpital, devant les antibiotiques. Les contraintes économiques et les risques d'émergence de résistance plaident donc pour un usage raisonné et optimisé des antifongiques actuellement disponibles.

Use, ecological and economic impact of systemic antifungals in hospitals in France

The diversification of the antifungal armamentarium was an undeniable progress during the last 20 years and improved the prognosis of invasive fungal infections. The optimization of the therapeutic within every hospital is the result of (i) the adaptation of national and international guidelines by multidisciplinary groups within the framework on the good use of medication and (ii) prescription audits on a regular basis. Systemic antifungals are the largest hospital spending category among anti-infective agents, in front of antibiotics. The economic constraints and the risk of emergence of resistance plead for a reasoned and optimized use of available antifungal agents.

Mots-clés / Keywords

Antifongiques systémiques, dépenses hospitalières, contrat de bon usage, résistance / Systemic antifungals, hospital costs, good-practices, antifungal resistance

Introduction

Depuis deux décennies, l'incidence des infections fongiques n'a cessé de croître. Cette augmentation est, pour une grande part, liée à l'immunodépression induite par les chimiothérapies anticancéreuses, aux traitements immunosupresseurs, dont la cortico-

thérapie à haute dose, dans les transplantations d'organes et de cellules souches hématopoïétiques ou les maladies auto-immunes, mais aussi aux progrès des techniques médicales, en particulier en réanimation. En parallèle, des espèces fongiques jusqu'alors isolées de l'environnement, essentiellement des moisissures, ont été identifiées en patho-

logie humaine. Cette émergence et cette diversification des infections fongiques se sont heureusement accompagnées de la mise à disposition de la communauté médicale de nouveaux antifongiques (voriconazole, posaconazole, échinocandines), présentant des spectres d'activité larges et des profils de tolérance améliorés, dont le service médical

Tableau Antifongiques systémiques disponibles pour le traitement des mycoses invasives / Table Systemic antifungals available for the management of invasive fungal diseases

DCI (Nom commercial)	Famille Date AMM	Voie d'administration DDJ	Posologie Infections invasives de l'adulte	Coût de traitement journalier (modalité financement hôpitalier)	Spectre d'activité	Indications	Toxicité
Amphotéricine B désoxycholate (Fungizone®)	Polyène 1961	i.v. 35 mg	0,7 à 1 mg/kg/j	7 à 14 euros (GHS)	<i>Candida, Cryptococcus,</i> moississures dont zygomycètes, dimorphiques	Mycoses à espèce sensible : candidose, cryptococcose...	Rénale +++ Hypokaliémie Réaction immédiate + Rénale +
Amphotéricine B liposomale (Ambisome®)	Polyène 1998	i.v.	3 mg/kg/j	760 euros (hors GHS)		Aspergillose invasive (alternative au voriconazole) Mycose invasive sensible à l'amphotéricine B en cas d'insuffisance rénale Zygomycose (ne figure pas dans l'AMM, mais STA : molécule de référence) Leishmaniose viscérale Traitement empirique en cas de neutropénie fébrile	Rénale + Réaction immédiate +
Amphotéricine B complexe lipidique (Abelcet®)	Polyène 1997	i.v.	5 mg/kg/j	520 euros (hors GHS)		Candidose et aspergillose invasive sensible à l'amphotéricine B en cas d'insuffisance rénale	Hépatique +/-
Fluconazole (Fluflucan®)	Azolé 1988	i.v. p.o. 200 mg	800 mg J1 puis 400 mg J1 i.v. Relais p.o.	De 7,5 euros (p.o.) à 25,9 euros (i.v.) (GHS)	<i>Candida,</i> <i>Cryptococcus</i>	Candidose systémique indiquant candidose disséminée et profonde (candidémie, péritonite), candidose œsophagienne, urinaire, oropharyngée chez les patients immunodéprimés Prophylaxie des infections à <i>Candida</i> sensibles (allo�éref de moelle osseuse, induction et consolidation des leucémies aigües)	Rénale + Hépatique + Neurologique + Photosensibilisation Problèmes vision +
Voriconazole (Vfend®)	Azolé 2002	i.v. p.o. 400 mg	6 mg/kg x 2 J1 puis 4 mg/kg x 2 J1 i.v. Relais p.o.	75,6 euros (p.o.) à 262 euros (i.v.) (GHS formes orales, hors GHS forme i.v.)	<i>Candida, Cryptococcus,</i> <i>Scedosporium apiospermum</i> <i>Fusarium,</i> dimorphiques	Aspergillose invasive (molécule de référence) Infection grave à <i>Scedosporium spp.</i> Infection grave à <i>Fusarium spp.</i>	Hépatique + Candidémie et candidose invasive grave, candidose œsophagienne Candidose orale et/ou œsophagienne Aspergillose bronchopulmonaire et pulmonaire nécrosante Mycoses tropicales
Itraconazole (Sporanox®)	Azolé 1992	i.v. p.o. 400 mg	100 à 200 mg x 2 J1	4,5 euros à 18,9 euros (GHS)	<i>Candida,</i> dimorphiques, <i>Aspergillus</i>	Aspergillose invasive (molécule de référence) Infection grave à <i>Aspergillus</i> (chromomycoses, histoplasmoses, paracoccidioidomycoses, sporotrichoses)	Hépatique + Aspergillose inopérable symptomatique
Posaconazole (Noxafil®)	Azolé 2005	p.o. 800 mg	400 mg x 2 J1 (ou 200 mg x 4 J)	121 euros (GHS)	<i>Candida,</i> <i>Aspergillus,</i> <i>Fusarium,</i> Mucomorphiques, certains dimorphiques	Candidose oropharyngée Candidose invasive (molécule de référence) Prophylaxie des infections fongiques invasives en hématologie	Hépatique + Aspergillose, fusariose, mycoses tropicales (chromoblastomycose, mycèteome) en 2 ^e ligne (patients intolérants ou réfractaires à d'autres molécules)
Caspofungine (Cancidas®)	Échinocandine 2001	i.v. 50 mg	70 mg J1 puis 50 mg/j (70 mg/j si >80 kg)	439 euros (hors GHS)	<i>Candida,</i> <i>Aspergillus</i>	Candidose invasive Traitement empirique en cas de neutropénie fébrile	Hépatique + Aspergillose invasive (patients intolérants ou réfractaires à d'autres molécules)
Micafungine (Mycamine®)	Échinocandine 2008	i.v. 100 mg	100 mg/j (voire 150-200 mg/j)	430 euros (hors GHS)	<i>Candida,</i> dimorphiques	Candidose invasive Candidose œsophagienne (patients intolérants ou réfractaires à <i>Candida</i> (allogriffe de moelle osseuse, neutropénie))	Faible Développement de tumeurs hépatiques chez l'animal, non établi chez l'homme.
Amidulafungine (Ecalta®)	Échinocandine 2007	i.v. 100 mg	200 mg J1 puis 100 mg/j	430 euros (GHS)	<i>Candida</i>	Candidose invasive (hors neutropénie)	Faible
5-Fluorocytosine (Ancotil®)	Analoge pyrimidique 1975	i.v. 10 g	100-200 mg/kg/j	11 euros (p.o.) à 205,5 euros (i.v.) (GHS)	<i>Candida,</i> <i>Fusosacca,</i> <i>Cryptococcus</i>	Candidose, cryptococcose, chromomycose - en association avec autres molécules (en particulier amphotéricine B)	Hématologique ++ Digestive ++ Hépatique ++

DCI : Dénomination commune internationale ; DDJ : Dose définie journalière (si existante) ; i.v. : intraveineux ; p.o. : per os ; CTJ : coût de traitement journalier (coût d'une DDI) sur la base du tarif hospitalier public du médicament principal, coût potentiellement nettement moindre grâce aux médicaments génériques et aux marchés hospitaliers) ; GHS : groupe homogène de séjour (base de valorisation financière des séjours hospitaliers).
Les indications sont celles de l'AMM ; en gras figurent les indications majeures en pratique clinique. Les autres indications hors AMM mais conformes au bon usage sont définies comme « situations temporairement acceptables (STA) », détaillées sur le site de l'ANSM (<http://ansm.sante.fr/Dossiers-thematiques/Referentiels-de-bon-usage-des-medicaments/offset/0>)

rendu est indéniable. Les antifongiques systémiques sont ainsi devenus une classe thérapeutique importante, pour lesquels l'émergence de résistance est désormais indéniable et dont l'impact financier sur les budgets de la santé n'a cessé de croître depuis le début des années 2000. Cet article se propose de présenter succinctement ces molécules et de faire le point sur leur impact, en termes de coût et de résistance.

Molécules disponibles

Les principaux antifongiques interfèrent avec l'ergostérol de la membrane fongique, au niveau soit de son intégrité (polyènes), soit de sa biosynthèse (azolés, allylamines), ou avec la synthèse de glucanes de la paroi fongique (échinocandines). Les caractéristiques des molécules à usage systémique sont résumées dans le tableau [1;2]. Première molécule disponible dès 1951, l'amphotéricine B a un très large spectre. Le développement des formes lipidiques, notamment la forme liposomale, a permis de diminuer significativement (fréquence 2 à 4 fois moins grande) les problèmes de néphrotoxicité et de réactions immédiates (frissons, vomissements, hypotension) de la forme désoxycholate et d'augmenter les posologies utilisées [3]. Les premiers antifongiques azolés à usage systémique (imidazolés : kéroconazole, miconazole) ont été abandonnés avec la mise à disposition du fluconazole, maniable et peu toxique, qui a révolutionné la prise en charge des levuroses, candidoses en particulier. L'itraconazole et les nouveaux triazolés (voriconazole, posaconazole) ont un spectre élargi aux champignons filamentueux, notamment *Aspergillus*. Le voriconazole est ainsi devenu le traitement de référence des aspergilloses invasives, et a permis d'améliorer significativement la survie des patients infectés [4]. La classe des échinocandines, notamment la caspofungine, est progressivement devenue la thérapeutique de référence dans le traitement des infections à *Candida* chez les patients sévères et instables [5]. Enfin, la 5-fluorocytosine, analogue pyrimidique, est utilisée en association avec un autre antifongique pour le traitement des levuroses (formes graves, notamment cérébrales et osseuses).

Stratégies thérapeutiques

L'utilisation des antifongiques n'est pas restreinte au traitement curatif des infections fongiques. La forte mortalité de ces infections, significativement augmentée en cas de retard de mise en route d'un traitement antifongique adapté chez les patients immunodéprimés et/ou de réanimation, et l'incidence croissante des mycoses systémiques (notamment candidoses et aspergilloses invasives dans les années 1990) dans certains groupes de patients (hémopathies malignes, transplantation), a conduit à un usage plus précoce des antifongiques. Le traitement peut ainsi être instauré avant même le développement de l'infection (traitement prophylactique, basé uniquement sur des facteurs de risques) ou le plus précocement possible dans l'histoire naturelle de l'infection (traitement préemptif, traitement empirique). Parmi les différentes stratégies thérapeutiques présentées dans la figure 1, la prophylaxie

Figure 1 Différentes stratégies thérapeutiques antifongiques envisagées, en fonction de l'estimation du risque d'infection fongique invasive et du degré de certitude diagnostique (adapté de [6]) / Figure 1 Strategies of antifungal use, regarding risks of invasive fungal disease and level of confidence of diagnosis (adapted from [6])

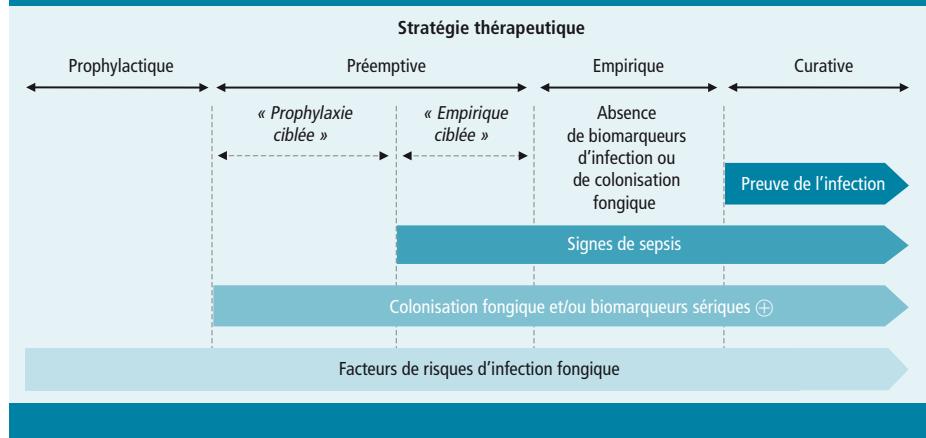
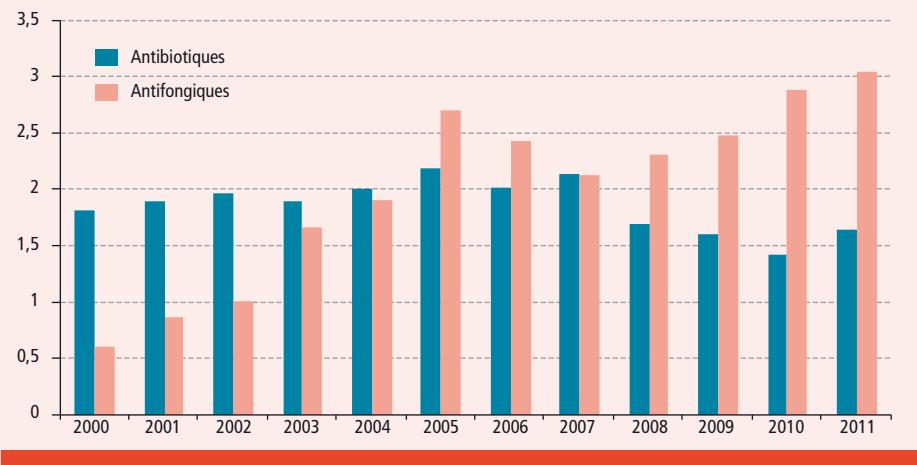


Figure 2 Consommations en médicaments anti-infectieux au CHRU de Besançon de 2000 à 2011, en millions d'euros, rétrocessions incluses / Figure 2 Consumption of antimicrobials at Besançon University Hospital (France) from 2000 to 2011 (given in millions of euros, including deliveries to outpatients)



repose uniquement sur l'existence d'un risque majeur d'infection et l'administration d'antifongiques avant tout signe d'infection (par exemple, azolés chez les patients avec neutropénie prolongée). Le traitement probabiliste (ou empirique) est instauré chez le patient à risque et suspect de présenter une infection invasive, avant toute confirmation microbiologique, histologique ou sérologique. La caspofungine et l'amphotéricine B liposomale sont ainsi largement utilisées dans la prise en charge probabiliste des patients neutropéniques demeurant fébriles malgré une antibiothérapie à large spectre. La définition du traitement préemptif inclut l'existence de signes précoce d'infection fongique (colonisation à *Candida*, antigènes sériques positifs type β-glucane ou galactomannane), uniquement chez les patients septiques pour les auteurs anglo-saxons (« empirique ciblé »), ou quelle que soit la symptomatologie clinique pour d'autres (incluant la « prophylaxie ciblée ») [1;6].

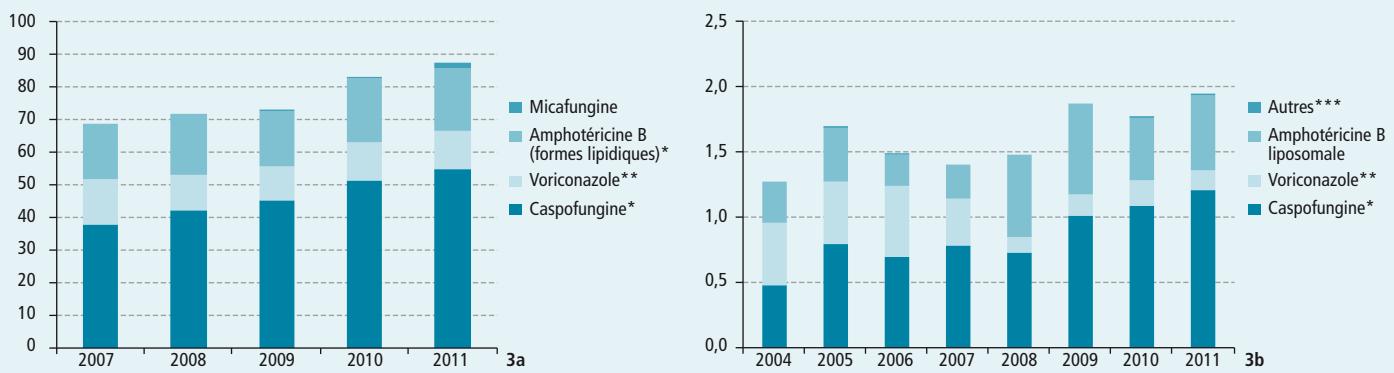
Cette utilisation précoce des antifongiques et l'incidence croissante des mycoses invasives a conduit à un accroissement très net de la prescription des antifongiques. Cela entraîne un double risque, d'une part pharmaco-économique, avec l'accroissement des dépenses hospitalières en antifongiques, d'autre

part écologique, avec le risque d'émergence de souches de sensibilité diminuée ou résistantes aux antifongiques.

Aspect pharmaco-économique

En raison de leur coût élevé, les antifongiques sont devenus le premier budget de dépenses hospitalières en médicaments anti-infectieux devant les antibiotiques, et ce malgré un nombre de molécules disponibles beaucoup plus restreint. Par exemple, au CHU de Besançon, le budget en antifongiques a été multiplié par 4,4 entre 2000 et 2005, et a atteint en 2011 près du double du budget en antibiotiques (3,04 millions contre 1,65 million d'euros) (figure 2). Néanmoins, la plupart des nouveaux antifongiques sous forme injectable (Ambisome®, Abelcet®, Vfend®, Cancidas®, Mycamine®) font partie des médicaments onéreux remboursés en sus du tarif des groupes homogènes de séjour (GHS) depuis la mise en place de la tarification à l'activité (T2A) au sein des établissements hospitaliers (Décret n° 2005-1023 du 24 août 2005). Ces médicaments, inscrits sur la liste dite « hors T2A » ou « hors GHS », ne sont remboursés aux établissements hospitaliers qu'à la condition d'une prescription dans un cadre défini par le contrat de bon usage (CBU). Ils

Figure 3 Évolution des dépenses hospitalières en antifongiques appartenant à la liste des médicaments onéreux remboursés en sus de la tarification à l'activité (en millions d'euros). 3a France, 2007 à 2011. Source : Agence technique de l'information sur l'hospitalisation (ATIH) ; 3b Région Franche-Comté, 2004 à 2011. Source : Observatoire des médicaments, des dispositifs médicaux et de l'innovation thérapeutique (Omedit) de Franche-Comté / Figure 3. Trends of hospital costs of antifungals (lipidic forms of amphotericin B, caspofungine, micafungine, intravenous form of voriconazole, and oral forms of voriconazole up to 30 August 2007) given in millions of euros. 3a France, 2007 to 2010 (source: ATIH) ; 3b Region of Franche-Comté (OMEDIT) 2004-2011



* Formes lipidiques : amphotéricine B liposomale et amphotéricine B complexe lipidique. ** Voriconazole : formes IV et orales jusqu'au 30 août 2007, forme IV seule à partir du 1^{er} septembre 2007. *** Autres : micafungine, amphotéricine B complexe lipidique.

constituent la majeure partie des dépenses hospitalières en antifongiques et représentent une dépense nationale supérieure à 83 millions d'euros (données Agence technique de l'information hospitalière (ATIH), figure 3a). Entre 2007 et 2011, le budget national consacré à ces molécules a ainsi augmenté de 27%, celui de la caspofungine de 44%. La même croissance a été observée au niveau de la région Franche-Comté (données Observatoire des médicaments, des dispositifs médicaux et de l'innovation thérapeutique (Omedit) Franche-Comté, figure 3b). Un référentiel de bon usage de ces molécules « hors GHS » est régulièrement actualisé et disponible en ligne sur le site de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)¹. Le juste usage des antifongiques représente la base d'une prescription raisonnée et permet de garantir toute surconsommation. La prise en compte des référentiels nationaux et internationaux et leur adaptation au sein de chaque centre par des groupes multidisciplinaires dans le cadre du contrat de bon usage des produits de santé (CBU-PS) (Groupes anti-infectieux du comité de bon usage des produits de santé) doit permettre une optimisation des thérapeutiques en fonction des types de patients pris en charge et adaptée à l'écologie fongique de chaque centre hospitalier. La réalisation à rythme régulier d'audits internes des prescriptions peut contribuer à garantir le bon usage des antifongiques au sein des établissements hospitaliers [7].

Résistances

Le développement, réel ou potentiel, de résistance aux antifongiques doit également inciter à garantir ce bon usage des antifongiques. Si les résistances acquises à l'amphotéricine B demeurent exceptionnelles, l'impact de prescriptions préalables de cette molécule sur les niveaux de concentration minimale inhibitrice des *Candida* spp. vient d'être démontré [8]. L'utilisation d'azolés à visée curative ou prophylactique a été associée à la sélection d'espèces de

sensibilité moindre ou résistante (*Candida krusei*, *Candida glabrata*) et au développement de résistance chez une souche initialement sensible, par mutation et/ou activation de pompes d'efflux [1;8;9]. Les mêmes phénomènes ont récemment été montrés avec les échinocandines : sélection de souches naturellement moins sensibles (*Candida parapsilosis*) ou acquisition *de novo* de résistance (mutations du gène cible FKS) [9;10]. Les phénomènes de résistance ne sont pas limités aux levures du genre *Candida* mais concernent également les moisissures, en particulier *Aspergillus fumigatus*. Des souches d'*A. fumigatus* présentant une résistance acquise à un ou plusieurs antifongiques azolés ont été isolées de patients traités par itraconazole et/ou voriconazole (prophylaxie ou traitement curatif) [11]. L'émergence d'isolats d'*A. fumigatus* résistant aux azolés chez des patients naïfs de tout traitement antifongique antérieur a conduit à l'identification d'un réservoir environnemental de souches résistantes. Le lien de causalité entre utilisation intensive en agriculture d'antifongiques azolés voisins de ceux utilisés en thérapeutique humaine (propiconazole, bromuconazole, tebuconazole, epoxiconazole, difenoconazole) et sélection de ces souches, présentant une mutation caractéristique TR(34)/L98H, vient d'être confirmé expérimentalement [11].

La diversification de l'arsenal thérapeutique antifongique a été un progrès indéniable au cours des 20 dernières années et a amélioré le pronostic des infections fongiques invasives (voriconazole dans l'aspergillose invasive, échinocandines dans les candidoses) [4;12]. Cependant, les contraintes économiques et la maîtrise des budgets de santé d'une part, le risque de sélection de résistance d'autre part, plaident pour un usage raisonnable et optimisé des antifongiques actuellement disponibles.

Déclaration d'intérêts

Entre 2007 et 2012, F. Grenouillet a bénéficié d'honoraires d'orateur de MSD, Schering-Plough et d'invitations à des congrès et réunions scientifiques de Gilead, Pfizer, MSD, Schering-Plough. T. Hénon a bénéficié d'invitations à des congrès et réunions scientifiques par Astellas, Gilead, MSD, Pfizer et Schering-Plough. J.D. Kaiser a bénéficié d'invitations à des congrès et des soirées scientifiques de Pfizer, Novartis et MSD. S. Limat a bénéficié d'honoraires de consultant de Sanofi, Roche, GSK et d'invitations à

des congrès par Roche et GSK. L. Millon a bénéficié d'honoraires d'orateur de Gilead et d'invitations à des congrès et réunions scientifiques de Gilead, Pfizer, MSD, Schering-Plough. J. Leroy a bénéficié d'honoraires d'orateur de MSD, Schering-Plough et Novartis et d'invitations à des congrès et réunions scientifiques de MSD, Astellas, Pfizer, Gilead, Schering-Plough.

Références

- Eggimann P, Garbino J, Pittet D. Management of *Candida* species infections in critically ill patients. Lancet Infect Dis. 2003;3(12):772-85.
- Robert-Gangneux F, Chevrier S, Guiguen C. Les antifongiques disponibles pour le traitement des mycoses systémiques et cutanées profondes. Médecine Thérapeutique. 2010;16(4):313-28.
- Moen MD, Lyseng-Williamson KA, Scott LJ. Liposomal amphotericin B: a review of its use as empirical therapy in febrile neutropenia and in the treatment of invasive fungal infections. Drugs. 2009;69(3):361-92.
- 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;347:408-15.
- Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin DK Jr, Calandra TF, Edwards JE Jr, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2009;48:503-35.
- Grenouillet F, Millon L, Blasco G, Piarroux R. Preemptive antifungal therapy in critically ill surgical patients. J Invasive Fungal Infect. 2007;1:42-9.
- Raymond S, Henon T, Grenouillet F, Legrand F, Woronoff-Lemsi MC, Hoen B, et al. Audit clinique des prescriptions d'antifongiques systémiques coûteux au centre hospitalier universitaire de Besançon. Med Mal Infect. 2009;39(2):125-32.
- Fournier P, Schwebel C, Maubon D, Vesin A, Lebeau B, Foroni L, et al. Antifungal use influences *Candida* species distribution and susceptibility in the intensive care unit. J Antimicrob Chemother. 2012;66:2880-6.
- Lortholary O, Desnos-Ollivier M, Sitbon K, Fontanet A, Bretagne S, Dromer F. Recent exposure to caspofungin or fluconazole influences the epidemiology of candidemia: a prospective multicenter study involving 2,441 patients. Antimicrob Agents Chemother. 2011;55:532-8.
- Dannaoui E, Desnos-Ollivier M, Garcia-Hermoso D, Grenouillet F, Cassaing S, Baixench MT, et al. *Candida* spp. with acquired echinocandin resistance, France, 2004-2010. Emerg Infect Dis. 2012;18:86-90.
- Snelders E, Camps SM, Karwajczyk A, Schaftehaar G, Kema GH, van der Lee HA, et al. Triazole fungicides can induce cross-resistance to medical triazoles in *Aspergillus fumigatus*. PLoS One. 2012;7:e31801.
- Andes DR, Safdar N, Baddley JW, Playford G, Reboli AC, Rex JH, et al. Impact of treatment strategy on outcomes in patients with candidemia and other forms of invasive candidiasis: a patient-level quantitative review of randomized trials. Clin Infect Dis. 2012;54:1110-22.

¹ [http://ansm.sante.fr/Dossiers-thematiques/Referentiels-de-bon-usage-des-medicaments/Referentiels-de-bon-usage-des-medicaments/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Dossiers-thematiques/Referentiels-de-bon-usage-des-medicaments/Referentiels-de-bon-usage-des-medicaments/(offset)/0)

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 Thiébaut⁷, 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.

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).

Tableau 1 Incidence de l'aspergillose invasive, par centre participant au réseau SAIF, France, 2005-2007 / Table 1 Incidence of invasive aspergillosis, by participating centre, SAIF 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
Rhônes-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 sinuscienne (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<10⁴) (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

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

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	Greffe allogénique de cellules souches	Syndromes lympho-prolifératifs chroniques	Transplantation d'organe solide	Tumeurs solides	Maladies inflammatoires	Maladies pulmonaires chroniques	Autres pathologies	p†
	(n=136)	(n=84)	(n=85)	(n=34)	(n=17)	(n=18)	(n=9)	(n=10)	
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 sérum positifs sur ≥2 sérum testé (%)	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 déoxycholate (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 déoxycholate 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 allo-greffés 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 allogreffes 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 aspergillose 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		
Greffé 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 sérum 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 Grillot, 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 Guillameau (Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris) ; Catherine Cordonnier, Cécile Pautas,

Yos Hicheri, Françoise Foulet, Stéphane Bretagne (Hôpital Chennevier-Mondor, Crétteil) ; Claire Lacroix, Patricia Ribaud, Anne Bergeron, Juliette Pavie, Emmanuel Raffoux, Benoit Brethon (Hôpital Saint-Louis, Paris) ; Dorothée Quirio, Elodie Moalic, Francis Coutureau, Gaelle Guillerm (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 Baily, Frédéric Bastides (CHU de Tours) ; Bernadette Lebeau, Marie Pierre Brenier-Pinchart, Marie Reine Mallaret, Rebecca Hamidfar, Annick Bosseray, Frédéric Garban (CHU de Grenoble) ; Frédérique de Monbrison, Anne Thiébaut, 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, Veltzen 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.
- 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.
- Panackal AA, Li H, Kontoyiannis DP, Mori M, Pergo CA, Boeckh M, et al. Geoclimatic influences on invasive aspergillosis after hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis*. 2010;50(12):1588-97.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Greene RE, Schlamann 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.
- 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.

Candidémies en Île-de-France : données de l'Observatoire des levures (2002-2010)

Charlotte Renaudat¹, Karine Sitbon¹, Marie Desnos-Ollivier¹, Arnaud Fontanet^{2,3}, Stéphane Bretagne¹, Olivier Lortholary¹, Françoise Dromer (francoise.dromer@pasteur.fr)¹ pour l'Observatoire des levures*

1/ Centre national de référence des mycoses invasives et antifongiques, Institut Pasteur, Paris, France

2/ Unité d'Épidémiologie des maladies émergentes, Institut Pasteur, Paris, France

3/ Conservatoire national des arts et métiers, Paris, France

* Les membres de l'Observatoire des levures sont listés en fin d'article.

Résumé / Abstract

L'Observatoire des levures est un système exhaustif et pérenne de surveillance épidémiologique et microbiologique des fongémies à levures en Île-de-France.

Nous présentons les résultats concernant les candidémies dues aux espèces majoritaires chez les adultes. Entre le 1^{er} octobre 2002 et le 30 septembre 2010, 2 571 isolats ont été identifiés au cours d'un premier épisode de candidémie chez 2 507 patients. Il s'agissait majoritairement d'hommes (60%) âgés en moyenne de 60 ans et dont 48% étaient hospitalisés en unité de soins intensifs. Les 6 espèces majoritaires étaient *C. albicans* (54,1% des infections), *C. glabrata* (18%), *C. parapsilosis* (11,1%), *C. tropicalis* (9%), *C. krusei* (2,8%) et *C. kefyr* (1,7%); 3,3% des candidémies étaient mixtes (plusieurs espèces fongiques). Les profils de sensibilité aux antifongiques ne différaient pas des résultats attendus pour chaque espèce et ne changeaient pas significativement au cours du temps. La distribution des espèces variait en fonction de l'âge, du type de pathologie sous-jacente, du secteur d'hospitalisation et de la pré-exposition à un antifongique avant la survenue de la fongémie. La mortalité brute à 30 jours était de 40,6%, dont 58% des décès survenus la première semaine.

Les candidémies restent des infections hospitalières fréquentes associées à une mortalité élevée, inchangée sur la période d'étude.

Candidemia in the Paris area (France): data from the YEASTS program (2002-2010)

*The YEASTS program is an active epidemiological and mycological surveillance program on yeast fungemia in the Paris area. We present here the data concerning candidemia due to common species of *Candida* in adult patients. Between 1 October 2002 and 30 September 2010, 2,571 isolates were identified during a first episode of candidaemia in 2,507 patients, mostly men (60%), mean age 60 years; 48% were hospitalized in intensive care units. The 6 species involved were *C. albicans* (54.1%), *C. glabrata* (18%), *C. parapsilosis* (11.1%), *C. tropicalis* (9%), *C. krusei* (2.8%) and *C. kefyr* (1.7%); 3.3% of infections were mixed (several fungal species). The antifungal susceptibility profiles did not differ from expected results for each species. Species distribution varied with age, the underlying disease, type of wards, and pre-exposure to antifungals before the onset of fungemia. Crude mortality 30 days after the diagnosis was 40.6%, with nearly 58% of deaths in the first 8 days.*

Candidaemia remains frequent hospital infections associated with high mortality unchanged over the 8 years study.

Mots-clés / Keywords

Épidémiologie, candidémie, antifongiques, hématologie, réanimation / Epidemiology, candidemia, antifungals, hematology, intensive care unit

Introduction

Les fongémies à levures, et tout particulièrement les candidémies, sont un problème de santé publique dans le monde entier du fait de leur prévalence et de leur gravité, avec des incidences en augmentation dans plusieurs études récentes [1-3]. Les services d'hématologie ne sont plus les seuls concernés, avec l'apparition de nombreux cas dans les unités de soins intensifs (USI) [4-6] et dans d'autres services prenant en charge des patients immunodéprimés ou récemment opérés. Par ailleurs, l'utilisation d'antifongiques, notamment en traitement empirique ou prophylactique, a un impact sur l'épidémiologie des espèces diagnostiquées, en particulier dans les services d'hématologie et en USI [5;7;8]. Enfin, la plupart des études se limitant à une population particulière (patients neutropéniques, USI), il est difficile d'avoir un tableau complet des populations touchées. L'analyse des données du Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) a permis d'identifier les candidémies comme la première cause d'infection fongique invasive en France métro-

politaine (Bitar et coll. p. 109 de ce numéro). Elle ne permet cependant pas de connaître les détails sur les espèces en cause. Nous avons donc analysé les données de l'Observatoire des levures en Île-de-France (ODL), réseau de surveillance mis en place par le Centre national de référence des mycoses invasives et des antifongiques (CNRMA).

Matériaux et méthodes

L'ODL est un système de surveillance mis en place en 2002 et basé sur un réseau de mycologues hospitaliers volontaires. Les centres concernés étaient initialement au nombre de 27, regroupant tous les hôpitaux de court séjour de l'AP-HP et quelques hôpitaux de la périphérie en Île-de-France. Entre 2008 et 2011, le nombre de participants au réseau est passé à 21 centres (restructuration de certains centres, arrêt de participation).

Les objectifs de l'ODL sont de suivre l'épidémiologie des fongémies à levures (incidence, caractéristiques des infections, espèces impliquées et résistance éventuelle aux antifongiques) et de constituer une collection de souches. Cette surveillance concerne

tous les patients atteints de fongémie à levure, sans sélection liée à l'âge, à la pathologie sous-jacente, au type de service de prise en charge ou à la levure impliquée. Les informations cliniques et épidémiologiques sur les cas sont recueillies sur un questionnaire standardisé papier ou via un site Internet sécurisé (<https://resomyc.pasteur.fr>) géré par le CNRMA, en conformité avec la réglementation. Ces informations comprennent : date de naissance, sexe, service et date d'hospitalisation, pathologie sous-jacente, facteurs de risque associés (matériel étranger, toxicomanie intraveineuse, traumatisme...), exposition à un antifongique dans les 30 jours précédent la fongémie, traitement antifongique de première intention, et devenir à 30 jours. Le CNRMA assure également la confirmation de l'espèce (analyse des profils d'assimilation des sucres, séquençage des régions ITS de l'ADN ribosomique), la détermination de la sensibilité à tous les antifongiques systémiques utilisés dans les fongémies (micro-méthode standardisée EUCAST), le typage de certaines espèces et la mise en collection de tous les isolats.

Tableau 1 Description des 2 507 patients ayant eu un épisode incident de candidémie liée à une espèce non-rare selon le type de pathologie associée ou en fonction de l'hospitalisation en unité de soins intensifs, Observatoire des levures d'Île-de-France, octobre 2002-septembre 2010 / Table 1 Description of 2,507 patients with incident candidemia related to non-rare species according to underlying conditions (malignancies or stay in intensive care unit), YEASTS program, Paris area, France, October 2002-September 2010

	Pathologie sous-jacente, n				Service d'hospitalisation, n		
	Hémopathie maligne	Cancer	Pas de pathologie maligne	p	USI	En dehors d'une USI	p
					(N=1 206)		
Âge moyen ± écart type	54,9 ± 17,3	63,4 ± 13,2	59,0 ± 18,7	0,0001	60,0 ± 16,8	60,0 ± 17,3	NS
Sexe masculin	240 (56,9%)	515 (61,4%)	756 (60,7%)	NS	748 (62,0%)	763 (58,7%)	NS
Cathéter veineux central	355 (84,1%)	673 (80,2%)	827 (66,4%)	<0,001	936 (77,6%)	919 (70,6%)	<0,001
Pré-exposition à un antifongique	86 (20,4%)	51 (6,1%)	100 (8,0%)	<0,001	128 (10,6%)	109 (8,4%)	NS
Fluconazole	32 (7,6%)	40 (4,8%)	63 (5,1%)	NS	79 (6,6%)	56 (4,3%)	0,013
Caspofungine	28 (6,6%)	6 (0,7%)	19 (1,5%)	<0,001	25 (2,1%)	28 (2,2%)	NS
Espèces							
<i>C. albicans</i>	198 (46,9%)	452 (53,9%)	707 (56,7%)	0,001	668 (55,4%)	689 (53,0%)	NS
<i>C. glabrata</i>	59 (14,0%)	166 (19,8%)	225 (18,1%)	0,023	234 (19,4%)	216 (16,6%)	NS
<i>C. parapsilosis</i>	55 (13,0%)	86 (10,3%)	138 (11,1%)	NS	106 (8,8%)	173 (13,3%)	<0,001
<i>C. tropicalis</i>	65 (15,4%)	56 (6,7%)	104 (8,4%)	<0,001	106 (8,8%)	119 (9,2%)	NS
<i>C. krusei</i>	20 (4,7%)	28 (3,3%)	22 (1,8%)	0,003	35 (2,9%)	35 (2,7%)	NS
<i>C. kefyr</i>	17 (4,0%)	13 (1,6%)	13 (1,0 %)	<0,001	20 (1,7%)	23 (1,8%)	NS
Infections mixtes	8 (1,9%)	38 (4,5%)	37 (3,0%)	0,033	37 (3,1%)	46 (3,5%)	NS
Traitement de première intention après le diagnostic* :							
Fluconazole	123/361 (34,1%)	454/696 (65,2%)	594/968 (61,4%)	<0,001	506/914 (55,4%)	665/1 111 (59,9%)	0,042
Échinocandines	120/361 (33,2%)	122/696 (17,5%)	209/968 (21,6%)	<0,001	239/914 (26,2%)	212/1 111 (19,1%)	<0,001
Autres traitements**	90/361 (24,9%)	68/696 (9,8%)	105/968 (10,9%)	<0,001	115/914 (12,6%)	148/1 111 (13,3%)	NS
Sans traitement	28/361 (7,8%)	52/696 (7,5%)	60/968 (6,2%)	NS	54/914 (5,9%)	86/1 111 (7,7%)	NS
Mortalité à J8	94/409 (23,0%)	158/773 (20,4%)	297/1 173 (25,3%)	0,044	367/1 151 (31,9%)	182/1 204 (15,1%)	<0,001
Mortalité à J30	162/410 (39,5%)	307/775 (39,6%)	493/1 183 (41,7%)	NS	591/1 158 (51,0%)	371/1 210 (30,7%)	<0,001
dont proportion avant J8	94/161 (58,4%)	158/305 (51,8%)	297/483 (61,5%)	0,027	367/584 (62,8%)	182/365 (49,9%)	<0,001

NS : non significatif au seuil 5%.

* Dénominateur représentant le nombre de patients pour lesquels l'information était disponible et pour lesquels le traitement a pu être prescrit (positivité de l'hémoculture antérieure à la date de décès).

** Autres antifongiques (dont autres azolés que le fluconazole) et associations d'antifongiques (dont association fluconazole + échinocandines).

Après une brève présentation des résultats généraux de l'ODL, nous nous limiterons ensuite, pour des raisons de clarté, à l'analyse détaillée des candidémies dues aux espèces non rares (>1,5% de l'ensemble des isolats de *Candida* de l'ODL) survenues chez des adultes (≥15 ans) diagnostiqués dans les centres hospitaliers ayant participé sur l'ensemble de la période considérée (octobre 2002-septembre 2010). Pour éviter les phénomènes d'autocorrélation, nous nous limiterons également à l'analyse des premiers épisodes de candidémie de chaque

patient (épisodes initiaux), en considérant les infections uniques (dues à une seule espèce) ou mixtes.

Les prévalences ont été calculées sur la base des données d'activité hospitalière disponibles, soient les données 2004-2009 de la Statistique annuelle des établissements de santé (<http://www.sae-diffusion.sante.gouv.fr>). Les comparaisons de données ont été faites au moyen du test du Chi2 ou du test de Fisher avec une signification statistique considérée au seuil de 5%. Les analyses ont été faites à l'aide du logiciel Stata®, version 12.

Résultats

Les fongémies à levures en Île-de-France

Les fongémies à levures diagnostiquées en Île-de-France entre octobre 2002 et septembre 2010 ont impliqué 2 829 patients adultes et 164 enfants. La majorité des isolats (94,4%) étaient des *Candida*, mais on dénombrait aussi d'autres genres : *Cryptococcus neoformans* (représentant 70% des espèces non *Candida*), *Trichosporon*, *Rhodotorula*, *Geotrichum* et *Saccharomyces cerevisiae*.

Figure Répartition des espèces de *Candida* non rares responsables d'un premier épisode de fongémie, selon l'exposition dans les 30 jours précédents au fluconazole (n=135), à la caspofungine (n= 53) ou à aucun antifongique (n=2 383), Observatoire des levures d'Île-de-France, octobre 2002-septembre 2010 / Figure Distribution of non-rare species of *Candida* responsible for incident fungemia according to the lack (n=2,383) or the presence of pre-exposure to fluconazole (n=135) or caspofungin (n=53), YEASTS program, Paris area, France, October 2002-September 2010

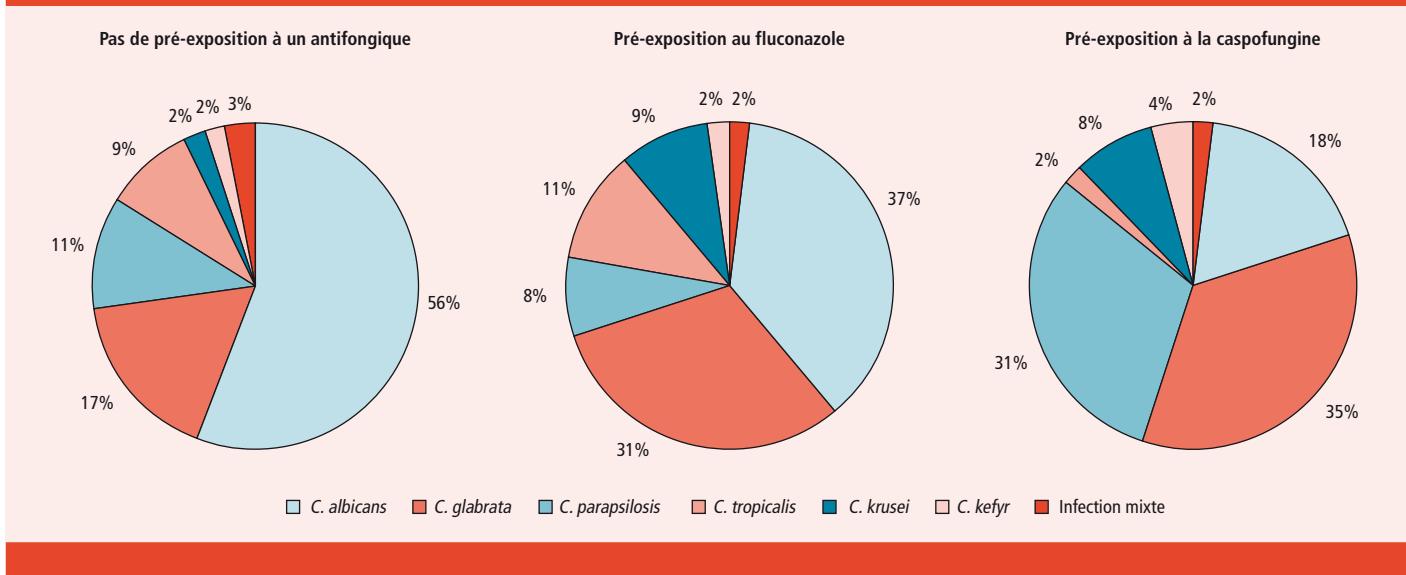


Tableau 2 Profil de sensibilité aux antifongiques des isolats des 6 espèces les plus fréquemment responsables de candidémies (méthode EUCAST), Observatoire des levures d'Île-de-France, octobre 2002-septembre 2010 / Table 2 Antifungal susceptibility profile of isolates from the 6 species most frequently responsible for candidemia (EUCAST method), YEASTS program, Paris area, France, October 2002-September 2010

	Concentration minimale inhibitrice CMI50/CMI90 (extrêmes) en µg/ml									
	Amphotéricine B		5 fluorocytosine		Fluconazole		Voriconazole		Caspofungine	
<i>C. albicans</i> (n=1 357)	0,06/0,12	(0,015 - 8)	0,12/0,5	(0,12 - 64)	0,25/0,5	(0,12 - 64)	0,015/0,015	(0,015 - 8)	0,06/0,06	(0,015 - 8)
<i>C. glabrata</i> (n=450)	0,12/0,25	(0,03 - 0,5)	0,12/0,12	(0,12 - 64)	16/64	(0,12 - 64)	0,25/1	(0,015 - 8)	0,06/0,12	(0,015 - 8)
<i>C. parapsilosis</i> (n=279)	0,06/0,12	(0,015 - 0,5)	0,12/1	(0,12 - 2)	1/4	(0,12 - 64)	0,015/0,06	(0,015 - 2)	0,25/1	(0,03 - 2)
<i>C. tropicalis</i> (n=225)	0,06/0,12	(0,015 - 2)	0,12/64	(0,12 - 64)	0,5/4	(0,12 - 64)	0,03/0,5	(0,015 - 8)	0,06/0,06	(0,015 - 8)
<i>C. krusei</i> (n=70)	0,25/0,25	(0,03 - 0,5)	2/4	(0,5 - 16)	32/64	(0,25 - 64)	0,25/0,5	(0,015 - 4)	0,12/0,25	(0,03 - 0,5)
<i>C. kefyr</i> (n=43)	0,12/0,25	(0,03 - 0,25)	0,5/8	(0,12 - 64)	0,5/1	(0,12 - 4)	0,015/0,015	(0,015 - 0,03)	0,015/0,06	(0,015 - 0,5)

CMI50/CMI90 : concentration minimale de l'antifongique inhibant respectivement 50 et 90% des isolats de l'espèce.

Les 6 espèces de *Candida* non rares en cause étaient *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis* (complexe d'espèces comprenant également *C. metapsilosis* et *C. orthopsisilosis*), *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. kefyr*. Ceux-ci représentaient 2 571 isolats identifiés lors de 2 507 épisodes initiaux de candidémie (incluant 83 infections mixtes par deux ou trois espèces différentes).

La prévalence des candidémies dues aux espèces non rares dans la population adulte hospitalisée sur la période 2004-2009 était de 0,6/1 000 admissions, tous services confondus, et de 6,9/1 000 admissions en USI.

Descriptif de la population adulte atteinte de candidémies dues aux 6 espèces principales

La population concernée comprenait majoritairement des hommes (60%), d'âge moyen de 60 ± 17 ans [11,5% (288/2 507) des patients avaient

plus de 80 ans]. Près de la moitié (48%) des patients étaient hospitalisés en USI et près des trois quarts (74%) avaient un cathéter veineux central à la date de la fongémie. Les principales comorbidités étaient un acte chirurgical dans les 30 jours précédent la fongémie (39%), un cancer (33,5%), une hémopathie maligne (16,8%), une transplantation d'organe solide (6,6%) ou une infection par le VIH (4,0%).

Distribution des espèces

Candida albicans était l'espèce prédominante (54,1% des infections) suivie de *C. glabrata* (18%), *C. parapsilosis* (11,1%), *C. tropicalis* (9%), *C. krusei* (2,8%) et *C. kefyr* (1,7%) ; les infections mixtes représentaient 3,3% des épisodes incidents. La distribution des espèces variait en fonction de l'âge avec davantage de *C. parapsilosis* chez les plus jeunes (15-45 ans, 17,6%, $p<0,001$) et davantage de *C. glabrata* chez les plus âgés (≥ 80 ans, 25,9%, $p<0,001$), en particulier chez les femmes. Elle était

également influencée par la pathologie sous-jacente (tableau 1), avec une plus grande proportion de *C. tropicalis* et *C. kefyr* chez les patients ayant une hémopathie maligne. L'hospitalisation en unité de soins intensifs était associée à une moindre fréquence de *C. parapsilosis*.

L'exposition à des antifongiques avant la survenue de la fongémie modifiait la distribution des espèces (figure). Ainsi, parmi les cas antérieurement exposés au fluconazole (n=135), on notait une moindre proportion de *C. albicans* et une augmentation de la proportion de *C. glabrata* et de *C. krusei* par rapport aux cas n'ayant été exposés à aucun antifongique dans les 30 jours précédant la fongémie ($p<0,001$). De même, parmi les cas exposés à la caspofungine (n=53), on notait une augmentation de la proportion des souches de moindre sensibilité à cette classe d'antifongiques comme *C. parapsilosis* comparativement aux cas non exposés dans les 30 jours ($p<0,001$). Les données recueillies

montraient que l'exposition antérieure à des antifongiques était variable selon les patients [pathologies sous-jacentes (plus de caspofungine parmi les hémopathies malignes) et types de services d'hospitalisation (plus de fluconazole en USI)] (tableau 1).

Sensibilité aux antifongiques

Les profils de sensibilité aux antifongiques ne différaient pas des résultats attendus pour chaque espèce : grande sensibilité à tous les antifongiques testés pour les isolats de *C. albicans* et *C. kefyr*, sensibilité diminuée au fluconazole et souvent aux autres azolés pour *C. glabrata*, résistance intrinsèque au fluconazole et sensibilité diminuée aux autres azolés et à la flucytosine pour *C. krusei* (tableau 2) et, enfin, sensibilité diminuée à la caspofungine pour le complexe *C. parapsilosis*. Un petit nombre d'isolats de chaque espèce avaient cependant des profils atypiques justifiant la détermination des concentrations minimales inhibitrices (CMI) lorsque les patients avaient été exposés à un antifongique avant la fongémie.

Morbi-mortalité des candidémies

Globalement, 30 jours après le diagnostic, la mortalité associée aux candidémies était de 40,6%, avec près de 58% des décès survenus dans les 8 premiers jours. Cette mortalité globale augmentait avec l'âge, de 27,2% chez les 15-45 ans à 54,9% chez les plus de 80 ans, avec en revanche une proportion de décès précoces qui ne différait pas selon la classe d'âge. La proportion de décès n'était pas influencée par la présence d'une hémopathie maligne ou d'un cancer solide ; on notait une proportion de décès précoces plus importante en USI ($p<0,001$). Le diagnostic de fongémie à levures (positivité de l'hémoculture) avait été établi après le décès du patient dans 28% (270/962) des cas. À noter que pour 17,9% des patients, le délai de survenue du décès ne permettait pas la mise en place d'un traitement.

Chez les patients pour lesquels le délai de positivité de l'hémoculture permettait la prescription d'un traitement, il s'agissait initialement majoritairement du fluconazole (51%) ou d'une échinocandine (19,7%). Chez les patients atteints d'hémopathies

malignes, fluconazole et échinocandines étaient prescrits de façon équivalente (30% chacun), tandis que la prescription de fluconazole prévalait en cancérologie ou en USI (tableau 1). Lorsque le délai permettait la mise en route d'un traitement, l'absence de prescription (soins palliatifs...) était toujours un élément péjoratif (93/140 (66,4%) décès chez les non traités vs. 563/1 885 (29,9%) décès chez les patients traités, $p<0,001$).

Discussion

L'ODL représente l'un des outils de surveillance de l'épidémiologie des infections fongiques invasives mis en place par le CNRMA depuis 2002. Cette analyse des fongémies à levures en Île-de-France a permis de générer des informations importantes pour la santé publique, ainsi que pour l'optimisation de la prise en charge individuelle des patients, par une meilleure description des populations atteintes, des espèces en causes et de leur sensibilité aux antifongiques. Ainsi, les candidémies restent des infections hospitalières fréquentes, dont l'incidence semble augmenter selon plusieurs publications, notamment dans les unités de soins intensifs, avec une mortalité encore trop élevée. Des analyses complémentaires sur l'impact de l'évolution des facteurs de risque et des prescriptions antifongiques au cours de la période d'étude sont en cours. Cependant, il est déjà possible de souligner que le choix de l'antifongique initial ne peut pas être guidé par la détermination de la sensibilité aux antifongiques sur l'isolat obtenu, qui nécessite au moins 24h de plus après l'identification, mais sur la détermination rapide de l'espèce et la connaissance des pressions antifongiques récentes chez le patient. C'est notamment le cas pour les espèces plus rares qui sont souvent moins sensibles aux antifongiques, en particulier aux échinocandines, et peuvent émerger sous pression antifongique, d'où la nécessité d'obtenir très rapidement une identification de l'espèce en cause, en particulier dans ce contexte.

Participants à l'Observatoire des levures

C. Bouges-Michel, S. Brun (Bobigny), I. Poilane (Bondy), J. Dunan (Boulogne-Billancourt), G. Galeazzi (Colombes), F. Botterel (Créteil), N. Fauchet (Créteil), E. Forget (Clichy),

C. Lawrence (Garches), C. Bonnal, A. Angoulvant (Kremlin Bicêtre), O. Eloy (Le Chesnay), M-F. David, N. Khassis, L. Milhaïla, E. Chachaty (Villejuif), et à Paris : C. Chochillon (Bichat), A. Paugam, M-T. Baixench, F. Lesle (Cochin), M. Cornet (Hôtel Dieu), M-C. Escande (Institut Curie), M-E. Bougnoux, Y. Sterckers, S. Challier (Necker-Enfants Malades), E. Dannaoui, V. Lavarde (Hôpital Européen Georges Pompidou), A. Datry, B. Lmimouni, A. Fekkar (Pitié-Salpêtrière), J-L. Poirot (Saint-Antoine), C. Lacroix, A. Alanio (Saint-Louis), D. Moissenet (Trousseau), M. Develoux (Tenon), S. Bonacorsi (Robert Debré).

Références

- [1] Cleveland AA, Farley MM, Harrison LH, Stein B, Hollick R, Lockhart SR, et al. Changes in incidence and antifungal drug resistance in candidemia: results from population-based laboratory surveillance in Atlanta and Baltimore, 2008-2011. *Clin Infect Dis*. 2012;55(10):1352-61.
- [2] Arendrup MC, Sulim S, Holm A, Nielsen L, Nielsen SD, Knudsen JD, et al. Diagnostic issues, clinical characteristics, and outcomes for patients with fungemia. *J Clin Microbiol*. 2011;49(9):3300-8.
- [3] Almirante B, Rodriguez D, Cuenca-Estrella M, Almela M, Sanchez F, Ayats J, et al. Epidemiology, risk factors, and prognosis of *Candida parapsilosis* bloodstream infections: case-control population-based surveillance study of patients in Barcelona, Spain, from 2002 to 2003. *J Clin Microbiol*. 2006;44(5):1681-5.
- [4] Leroy O, Gangneux JP, Montravers P, Mira JP, Gouin F, Sollet JP, et al; AmarCand Study Group. Epidemiology, management, and risk factors for death of invasive *Candida* infections in critical care: a multicenter, prospective, observational study in France (2005-2006). *Crit Care Med*. 2009;37(5):1612-8.
- [5] Garnacho-Montero J, Díaz-Martín A, García-Cabrera E, Ruiz Pérez de Pipaón M, Hernández-Caballero C, Aznar-Martín J, et al. Risk factors for fluconazole-resistant candidemia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54(8):3149-54.
- [6] Pfaller MA, Messer SA, Moet GJ, Jones RN, Castanheira M. *Candida* bloodstream infections: comparison of species distribution and resistance to echinocandin and azole antifungal agents in Intensive Care Unit (ICU) and non-ICU settings in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2008-2009). *Int J Antimicrob Agents* 2011;38:65-9.
- [7] Lortholary O, Desnos-Ollivier M, Sitbon K, Fontanet A, Bretagne S, Dromer F; French Mycosis Study Group. Recent exposure to caspofungin or fluconazole influences the epidemiology of candidemia: a prospective multicenter study involving 2,441 patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55(2):532-8.
- [8] Blanchard E, Lortholary O, Boukris-Sitbon K, Desnos-Ollivier M, Dromer F, Guillemot D; French Mycosis Study Group. Prior caspofungin exposure in patients with hematological malignancies is a risk factor for subsequent fungemia due to decreased susceptibility in *Candida* spp.: a case-control study in Paris, France. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55(11):5358-61.

La reproduction (totale ou partielle) du BEH est soumise à l'accord préalable de l'InVS. Conformément à l'article L. 122-5 du code de la propriété intellectuelle, les courtes citations ne sont pas soumises à autorisation préalable, sous réserve que soient indiqués clairement le nom de l'auteur et la source, et qu'elles ne portent pas atteinte à l'intégrité et à l'esprit de l'œuvre. Les atteintes au droit d'auteur attaché au BEH sont passibles d'un contentieux devant la juridiction compétente.

Retrouvez ce numéro ainsi que les archives du Bulletin épidémiologique hebdomadaire sur <http://www.invs.sante.fr/Publications-et-outils/BEH-Bulletin-epidemiologique-hebdomadaire>

Directrice de la publication : Dr Françoise Weber, directrice générale de l'InVS
Rédactrice en chef : Judith Benrekassa, InVS, redactionBEH@invs.sante.fr
Rédactrice en chef adjointe : Jocelyne Rajnchapel-Messai
Secrétaires de rédaction : Laetitia Gouffé-Benadiba, Farida Mihoub

Comité de rédaction : Dr Pierre-Yves Bello, Direction générale de la santé ; Dr Juliette Bloch, CNSA ; Dr Cécile Brouard, InVS ; Dr Sandrine Danet, ATIH ; Dr Claire Fuhrman, InVS ; Dr Bertrand Gagnière, Cire Ouest ; Anabelle Gilg Soit Ilg, InVS ; Dorothee Grange, ORS Ile-de-France ; Dr Rachel Haus-Cheymol, Service de santé des Armées ; Dr Nathalie Jourdan-Da Silva, InVS ; Agnès Lefranc, InVS ; Dr Bruno Morel, ARS Rhône-Alpes ; Dr Marie-Eve Raguenaud, Cire Limousin/Poitou-Charentes ; Dr Sylvie Rey, Drees ; Hélène Therre, InVS ; Pr Isabelle Villena, CHU Reims.