

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, sarcoïdose, 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 Cochran-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% (cryptococcoses), $p < 0,01$.

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
Cryptococcoses 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)

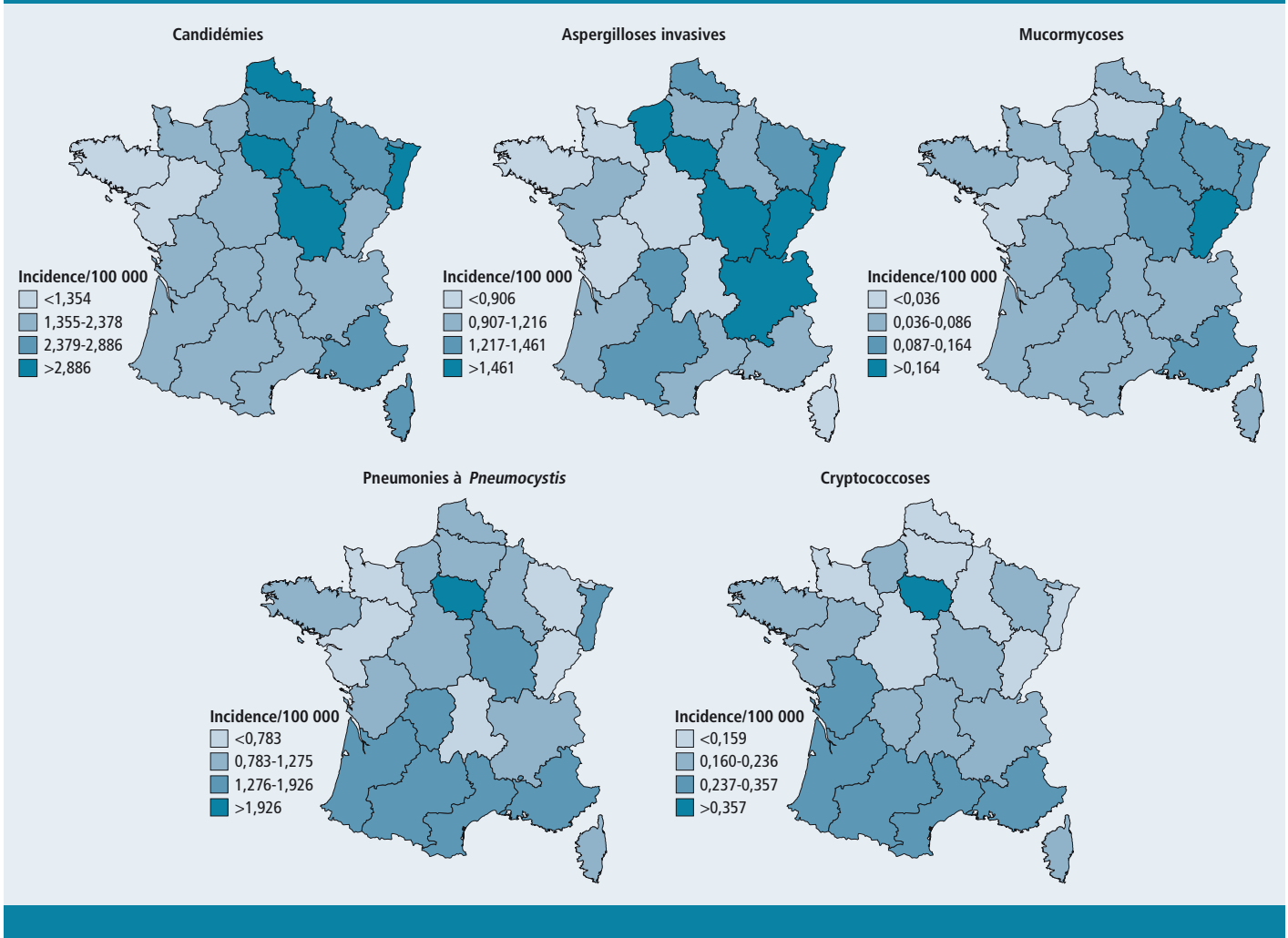
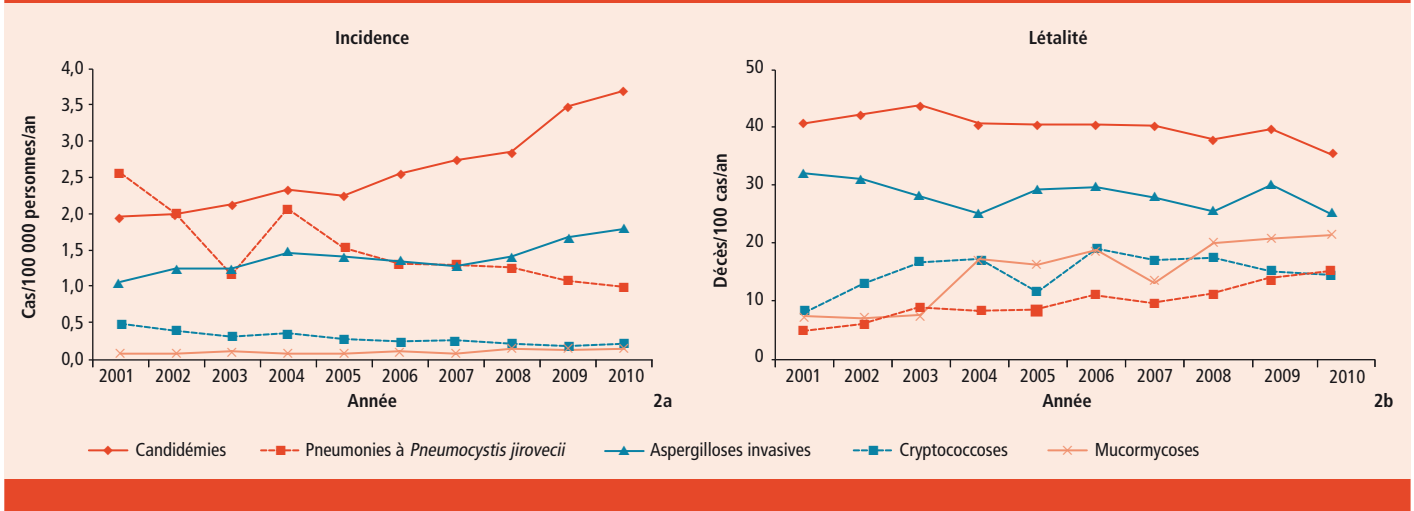


Figure 2 Infections fongiques invasives en France métropolitaine, 2001-2010 : évolution des taux annuels d'incidence (2a) et de létalité (2b) / Figure 2 Invasive fungal infections in metropolitan France, 2001-2010: trends of the annual incidence (2a) and lethality (2b) rates

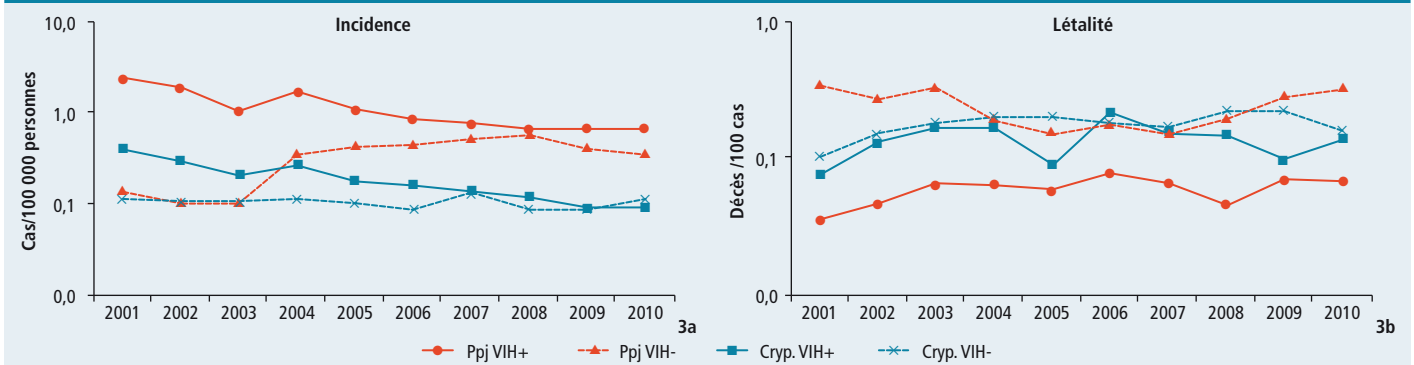


associée avec un Fdr, dans la population générale. Dans le premier groupe d'IFI, les Fdr étaient essentiellement les HM (28,3% des cas), cancers des organes solides (22,1%) et diabète (7,4%). Les maladies respiratoires chroniques étaient retrouvées chez 8,2% des AI (moins de 5% des autres IFI).

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)	1 710	5,8	3 496	4,3	143	10,3	869	3,3	88	
avec transplantation de moelle	276	6,4	890	10,3	40		115		7	
avec neutropénie	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
Greffe 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'hétopathies 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 JVF004 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, Plikaytis 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/6949f3707b826ada566544613ee8d4fe.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/le-panorama-des-etablissements-de-sante-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, Lyytikäinen 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 aspergillus-related hospitalizations in the United States. *Clin Infect Dis*. 2000;31:1524-8.
- [20] Pfaller 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.