

# La transition épidémiologique des mycoses en Afrique subsaharienne : de la surface vers la profondeur

## Epidemiological transition of mycosis diseases in sub-Saharan Africa: from surface to depth

J. Chandénier · G. Desoubieux

Reçu le 1 avril 2014 ; accepté le 6 mai 2014  
© Société de pathologie exotique et Lavoisier SAS 2014

**Résumé** Les champignons sont à l'origine de pathologies infectieuses regroupées classiquement en trois grandes catégories : mycoses superficielles, sous-cutanées, profondes, et la transition épidémiologique en Afrique subsaharienne n'a pas les mêmes conséquences pour ces trois groupes de pathologies. Dans les zones tropicales, les mycoses superficielles dues aux champignons dermatophytes ou à *Malassezia (Pityriasis versicolor)* sont fréquentes, connues de longue date, et liées aux conditions climatiques ainsi qu'à la promiscuité. Plus rares, les mycoses sous-cutanées sont des maladies principalement dues à des champignons dimorphiques présents dans le milieu extérieur et pénétrant l'organisme humain par des effractions cutanées. Ces derniers champignons sont à l'origine de pathologies souvent chroniques comme les chromoblastomycoses, les rhinoentomophthoromycoses ou les mycétomes, d'aspects spectaculaires, et elles aussi bien connues des praticiens. Les mycoses profondes (ou systémiques ou invasives) posent un problème différent. Il s'agit de pathologies qui touchent des sites profonds et *a priori* stériles, avec des conséquences rapidement dramatiques pour le patient. Si l'un des exemples les plus marquants a été la flambée de la cryptococcose neuro-méningée dans le cadre de l'épidémie VIH, d'autres mycoses profondes sont à présent à redouter. Il s'agit en effet de pathologies qui surviennent dans des conditions épidémiologiques particulières, actuellement plus le fait des pays industrialisés mais en passe de s'installer à présent en Afrique. L'augmentation de maladies telles que le diabète, l'allongement de la durée de vie et des pathologies afférentes, le développement des prises en charge thérapeutique comme les réanimations intensives, les chimiothérapies ou à présent les transplantations, sont tous des événements associés à des conditions immunosuppressives favorisant la pénétration des champi-

gnons dans l'organisme. Compte tenu de l'évolution médicale du continent, ces mycoses profondes vont croître dans les années à venir comme elles ont crû dans les pays du nord ces 20 dernières années ; d'une part les conséquences d'un tel événement ne sont pas seulement cliniques : les démarches et méthodes de diagnostic sont différentes des autres mycoses, la recherche et l'identification des champignons se faisant dans un contexte d'urgence, sous peine d'une mortalité frôlant les 100 % dans certaines conditions ; d'autre part la prise en charge en est également particulière, avec des médicaments de maniement délicat, souvent onéreux, et des patients sous haute surveillance pendant de longues périodes, ce qui majore d'autant le coût. Il faut dès à présent anticiper à tous les niveaux ces nouvelles entités cliniques que sont les mycoses profondes, nouvelle rançon du développement socio-économique de l'Afrique intertropicale.

**Mots clés** Mycoses invasives · Diagnostic · Traitement · Afrique subsaharienne

**Abstract** Fungi are schematically responsible for three distinct kinds of infections: superficial mycoses, subcutaneous and deep ones. The current socio-epidemiological transition observed in sub-Saharan Africa does not actually lead to similar consequences regarding these three categories of fungal entities. For instance, it has long been known that superficial mycoses are very prevalent in tropical areas, since they are partly due to the warm climate and the promiscuity. They are mostly caused by dermatophytic fungi or *Malassezia sp. (Pityriasis versicolor)*. Subcutaneous mycoses are rarer, and usually due to dimorphic fungi which are accidentally inoculated into the body after a skin injury or a trauma. Sometimes very spectacular, the clinical outcome is then described as chronic. Thus, chromoblastomycosis, rhinoentomophthoromycosis or mycetoma are some examples of subcutaneous mycoses which remain well-known by practitioners of endemic countries. Deep mycoses (or invasive / systemic mycoses) are defined by fungal infections of deep anatomical sites

J. Chandénier (✉) · G. Desoubieux  
Parasitologie-mycologie-médecine tropicale,  
CHRU, 37000 Tours, France ; Centre d'étude des pathologies  
respiratoires, INSERM U1100/EA6305, Tours, France  
e-mail : chandenier@med.univ-tours.fr

that should be normally sterile. By contrast with the other entities mentioned above, the outcome may be rapidly fatal for the patient. One of the most outstanding examples was the great increasing of cryptococcal meningitis during the HIV outbreak in the 80'. A few other similar mycoses may be feared in a near future, since they usually occur in contexts of important immunosuppression which are about to be definitely experienced in Africa: overall increase of chronic diseases like diabetes, lengthening life expectancy and its associated diseases, widespread medical practices which were only seen in advanced intensive care units, onco-haematology departments or graft centers so far. Thus, the deep mycoses will inevitably increase in Africa, as they did in all developed countries over the last two decades. The consequences will not only be limited to the clinical management as described above: the diagnostic approach is also quite particular, since the identification of the involved fungal species should be established in emergency, if not the outcome will be fatal. Besides, the antifungal drugs are expensive, and their therapeutic monitoring is quite challenging all along the follow up. Overall, we have to thoroughly take into account the emergence of invasive mycoses right now in Intertropical Africa, in order to successfully achieve the socio-economic development of this continent.

**Keywords** Deep mycosis · Diagnosis · Treatment · Sub-Saharan Africa

## Introduction

Plus de 500 espèces de champignons ont à ce jour été identifiées dans le monde comme potentiellement pathogènes pour l'Homme, entraînant trois types de mycoses : superficielles, sous-cutanées, et profondes.

En Afrique intertropicale, les mycoses superficielles (*Pityriasis versicolor*, teignes...) et les mycoses sous-cutanées comme les mycétomes ou les chromoblastomycoses ont longtemps constitué l'essentiel de la mycologie médicale. Ces pathologies sont à l'origine de symptômes souvent chroniques, d'aspects parfois spectaculaires, de diagnostics biologiques assez aisés, et sont souvent bien connues des praticiens. L'histoplasmose africaine à *Histoplasma capsulatum* var. *duboisii*, est une mycose redoutable décrite de longue date, aux localisations cliniques variables, mais dont les quelques cas annuels ne suffisent pas à en cerner les mécanismes physiopathologiques précis (5).

À côté de ces éléments mycologiques ancestraux, les modifications socioéconomiques que rencontre actuellement le continent africain ont déjà commencé à bouleverser cet état de fait, et d'autres affections fongiques aux caractéristiques très différentes vont émerger.

## Une transition socioéconomique responsable d'une transition médicale

Ainsi que cela l'a été largement développé par différents auteurs au congrès de Dakar en novembre 2013 (11), l'évolution socioéconomique que connaît l'Afrique ces dernières décennies contribue à profondément modifier les aspects de la médecine du continent.

Si, dans ce contexte, les pathologies cardio-vasculaires (13) et le diabète (14) sont les néo-entités médicales qui retiennent le plus l'attention depuis plusieurs années, l'allongement de la durée de vie est probablement le facteur supplémentaire qui est susceptible d'influer le plus cette évolution. Le corollaire de cet accroissement de l'espérance de vie est en effet l'émergence des pathologies dégénératives afférentes (hypertension artérielle, insuffisance rénale, cancers...), le développement des moyens mis en œuvre pour leur prise en charge comme les centres d'hémodialyse ou de chimiothérapie, et même dans certains pays d'Afrique subsaharienne, des réflexions sur la mise en place des transplantations d'organes (8). Par ailleurs, l'âge des patients admis en unité de soins intensifs croît en parallèle et conduit à des situations nouvelles : la gestion de ces pathologies liées à l'âge a peu à peu remplacé les accidents de la voie publique ou le postopératoire (22) dans ces unités.

## Des mycoses invasives

Les mycoses invasives (ou systémiques ou profondes) sont des pathologies qui touchent des sites profonds et *a priori* stériles de l'organisme (parenchyme pulmonaire, foie, rein, cœur, système nerveux central...) avec les conséquences rapidement dramatiques que l'on imagine pour le patient. Elles se développent sur des terrains débilisés, suite à une brèche dans les défenses de l'organisme, que celle-ci soit mécanique, au niveau des épithéliums ou cellulaire, lors d'une atteinte de tout ou partie du système immunitaire. Selon le terrain sous-jacent ou l'intensité de la baisse des défenses et l'environnement géographique ou social des patients, une grande variété de champignons présents chez un sujet ou dans son environnement sont susceptibles de devenir responsables de ces mycoses profondes (15).

## Des rencontres inéluctables et à hauts risques

L'un des exemples les plus marquants de cet opportunisme fongique conduisant à des mycoses invasives inattendues et dramatiques a sans nul doute été la flambée de la cryptococcose neuro-méningée dans le cadre de l'épidémie à VIH. Mycose exceptionnelle avant les années 1980, cette méningo-encéphalite à levures s'est progressivement

répandue sur tous les continents au fur et à mesure que progressait l'endémie virale. Si le nombre de cas dans les pays industrialisés a certes chuté avec les traitements anti-rétroviraux, la persistance de la maladie en zones tropicales défavorisées fait qu'elle reste actuellement, avec un nombre estimé de plus d'un million de cas annuels, au premier rang des affections fongiques invasives mondiales (4).

À un degré moindre, le champignon *Pneumocystis jirovecii* s'est également engouffré dans la brèche ouverte dans les défenses par le virus lymphotoxique, entraînant partout dans le monde ces pneumopathies asphyxiantes aiguës à la mortalité pouvant atteindre un taux de 80 % dans certaines séries (4).

Enfin, l'espèce *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum* a aussi révélé son opportunisme à cette occasion aux États-Unis, mais également chez les patients originaires d'Afrique où, faute de moyens diagnostiques adaptés, elle était probablement sous estimée (18).

Cependant, au moment où dans les dernières décennies du 20<sup>e</sup> siècle progressaient les moyens de diagnostic et de traitement de ces pathologies liées au sida, d'autres mycoses profondes faisaient leur apparition dans les pays industrialisés. Ainsi, aux États-Unis, une étude portant sur l'analyse de plus de 10 millions de sepsis montre que le taux de ceux dus aux éléments fongiques a crû de 207 % entre 1979 et 2000 (17). Il s'agit de pathologies qui surviennent dans ces conditions épidémiologiques particulières de développement médical, et assurément en passe de s'installer à présent en Afrique.

Au premier rang de ces mycoses se situent les candidoses invasives. Il s'agit de pathologies consécutives à la pénétration de différentes espèces du genre *Candida* dans l'organisme et dont au premier rang d'entre eux *C. albicans*, levure très présente dans l'environnement mais également dans le tube digestif d'une grande majorité de la population. Les antibiothérapies à large spectre, cathéters veineux, épurations extra-rénales, chirurgies du tube digestif, ou chimiothérapies sont les principaux facteurs de risques de ces candidoses profondes (12). Elles peuvent ainsi atteindre une incidence de 6,7 cas pour 1 000 admissions en réanimation en France (3), représentent la principale complication fongique des transplantations d'organes solides aux États-Unis (20), et leur taux de mortalité atteint encore plus de 50 % dans bien des situations (4).

Au second rang de ces infections fongiques profondes se situent les aspergilloses invasives. Là encore, ce sont des affections dues à des espèces fongiques très présentes dans l'environnement, et au premier rang desquels se trouve *Aspergillus fumigatus*. Comme tous les champignons filamenteux, ce champignon se multiplie principalement par la fabrication quotidienne de milliards de spores très volatiles, de très petite taille, qui disséminent dans l'air ambiant, et qui sont donc susceptibles d'être inhalées par tout un chacun.

Un organisme indemne de toute affection sous-jacente se débarrassera aisément de ces éléments. Une altération de la fonction phagocytaire des macrophages ou plus fréquemment des polynucléaires neutrophiles permettra au contraire la persistance, la germination, puis la prolifération du champignon au sein des tissus sains. C'est ainsi que les neutropénies profondes rencontrées dans les pathologies hémato-logiques, mais aussi lors des greffes réalisées pour leurs prises en charge, sont à très haut risque de telles complications. D'autres situations, moins connues comme étant à risque telles que les séjours prolongés en réanimation, les pathologies pulmonaires chroniques, les corticothérapies au long cours et, là encore, les transplantations d'organes solides, ont été plus récemment identifiées. Dans ces dernières situations, elles peuvent s'accompagner d'errances diagnostiques qui majorent encore le mauvais pronostic des patients (9). Les conséquences de toutes ces aspergilloses invasives sont gravissimes, et la mortalité extrême (4).

Enfin, un nombre considérable de pathologies fongiques profondes telles que les mucormycoses à l'évolution fatale fulgurante, principalement chez les diabétiques (2), les fusarioses, scédosporioses, ou même l'invasion cardiaque par du mycélium de champignons macroscopiques comme les coprins (21) viennent s'ajouter à la liste jamais close des espèces fongiques susceptibles de s'installer dans des organismes aux défenses diminuées.

Ainsi, lorsque l'on envisage tous les facteurs de risques qui ont fait le lit de ces mycoses profondes dans les pays industrialisés ces 20 dernières années, on peut logiquement s'attendre à les voir croître dans les années à venir sur le continent africain. Allongement de l'âge des patients admis en réanimation, dialyse, corticothérapies, cancers, greffes ou transplantation vont rapidement devenir le quotidien des praticiens africains, et les mycoses invasives seront inéluctablement l'une des complications infectieuses majeures.

## Des conséquences à tous les niveaux

Les conséquences de cette apparition progressive probable des mycoses invasives dans l'environnement médical africain sont multiples.

### Aspects cliniques

Les aspects cliniques de ces pathologies sont déroutants. La symptomatologie est peu spécifique, se résumant souvent au début de l'affection à des manifestations fébriles ne réagissant pas aux traitements habituels. Dans un contexte tropical dans lequel les pathologies infectieuses bactériennes et parasitaires sont fréquentes, la vigilance des praticiens devra être constante afin d'évoquer également l'éventualité fongique et approfondir la démarche diagnostic en ce sens.

Des examens complémentaires spécifiques doivent ainsi pouvoir être réalisés dans l'environnement proche des patients, car la prise en charge se fait dans un contexte d'urgence, sous peine d'une mortalité frôlant les 100 % dans certaines conditions.

Dans les candidoses invasives, les hémocultures sur des milieux spécifiques des champignons permettent d'isoler rapidement les levures. Dans l'aspergillose et les autres mycoses à filamenteux, ce sont souvent la possibilité de réalisation d'une imagerie de qualité et de lavages bronchoalvéolaires qui sont susceptibles d'apporter les informations cruciales pour le diagnostic. Par contre, seule l'anatomopathologie est capable de prouver la réalité de l'affection. De plus, l'identification précise des champignons doit à présent s'appuyer sur des techniques moléculaires (étude des acides nucléiques ou des protéines) afin de donner des identifications suffisamment rapides ou précises pour guider au mieux le traitement (6). En effet, à plusieurs reprises, des sous-espèces indifférenciables par des techniques classiques, mais mises en évidence par ces nouvelles techniques, ont ainsi révélé de grandes variations de sensibilité aux antifongiques par rapport à l'espèce « mère ». C'est ainsi le cas des différences de comportement observées vis-à-vis des échinocandines pour l'espèce *Candida parapsilosis stricto sensu* et les variants *C. orthopsilosis* ou *C. metapsilosis* (16). De même, si *Aspergillus fumigatus stricto sensu* garde une sensibilité quasi constante à l'amphotéricine B et à ses dérivés, ce n'est pas le cas de l'espèce *A. lentulus*, morphologiquement identique, mais constamment résistante à ces produits (1). En toute rigueur, ceci conduit donc à ne rendre aux praticiens que le résultat « *Aspergillus* section *Fumigati* » si le laboratoire n'a pas la possibilité de différencier les différentes espèces apparentées à *A. fumigatus*. Enfin, toujours en termes de diagnostic biologique, le caractère invasif de ces affections nécessite souvent d'avoir également recours à la réalisation de techniques sérologiques (recherches d'anticorps ou, mieux, d'antigènes circulants) pour étayer un diagnostic pré-somptif (19).

### Prise en charge thérapeutique

La prise en charge thérapeutique de ces nouvelles entités cliniques est également particulière. Elle s'appuie sur des séjours prolongés en unité de soins intensifs, avec des médicaments nouveaux, de maniement délicat et souvent très onéreux. En France, le prix journalier de tels traitements peut atteindre 900 euros, soit près de six cent mille FCFA. Dans les CHU prenant en charge ces patients, le coût global annuel de ces traitements dépasse donc largement celui des antibiotiques, alors même que le nombre de sujets concernés en est beaucoup plus restreint. La rapidité d'intervention est également capitale et il a par exemple été montré que chaque jour de retard dans l'instauration d'un traitement adapté majorait

de 10 % le taux de mortalité des patients candidémiques (10). Cette difficile prise en charge curative a bien entendu conduit à mettre en place des mesures prophylactiques. La filtration de l'air et les mesures d'hygiène drastiques dans l'environnement des patients à risque sont cependant insuffisantes. Il faut donc là encore faire appel à des chimioprophylaxies basées sur ces nouveaux produits, de maniement délicat et souvent très onéreux.

### Conséquences financières

Les conséquences financières de telles attitudes de diagnostic et de traitement de mycoses invasives ont déjà été évaluées. Une prolongation d'une semaine en moyenne du séjour en réanimation et un surcoût de plus de 32000 dollars (soit plus de 15 millions de FCFA) sont observés par rapport à une population témoin appariée (7).

### Des attitudes à anticiper

En passant de la peau aux organes profonds, les mycoses vont révéler des tableaux encore méconnus de la majorité des acteurs de santé pratiquant en Afrique. Il faut donc dès à présent anticiper cette émergence que sont les mycoses invasives, rançon supplémentaire du développement socio-économique de l'Afrique intertropicale.

Plutôt que de recopier à l'identique les démarches progressivement mises en place, pas à pas, à la fin du 20<sup>e</sup> siècle dans les pays industrialisés, il faut d'emblée s'efforcer de gagner du temps dans le diagnostic et la prise en charge de ces affections en adoptant les démarches techniques les plus récentes et les thérapeutiques les plus efficaces. Les techniques d'identification moléculaires doivent s'imposer dans les laboratoires souvent en lieu et place des microscopes et galeries biochimiques ; les molécules majeures doivent être préférées à l'amphotéricine B historique ; dans tous les secteurs de prise en charge, les formations adaptées doivent être dispensées.

Ceci repose sur la volonté, à tous les niveaux de décision, de donner aux acteurs concernés (médecins, chirurgiens, réanimateurs, mycologues, ...) les moyens de connaître, reconnaître, et traiter de façon adaptée les mycoses invasives.

C'est à ce prix que tous les autres progrès médicaux déjà visibles sur le continent africain ne risqueront pas d'être mis à mal par ces redoutables complications fongiques.

**Conflit d'intérêt :** Les auteurs déclarent ce conflit d'intérêt : invitations à des manifestations nationales et internationales à caractère scientifique. Laboratoires MSD France, Laboratoires Pfizer (rédaction de documents), Laboratoires Astellas.



## Références

- Alcazar-Fuoli L, Mellado E, Alastruey-Izquierdo A, et al (2008) *Aspergillus* section *Fumigati*: antifungal susceptibility patterns and sequence-based identification. *Antimicrob Agents Chemother* 52(4):1244–51
- Bitar D, Van Cauteren D, Lanternier F, et al (2009) Increasing incidence of zygomycosis (mucormycosis), France, 1997-2006. *Emerg Infect Dis* 15(9):1395–401
- Bougnoux ME, Kac G, Aegerter P, et al (2008) Candidemia and candiduria in critically ill patients admitted to intensive care units in France: incidence, molecular diversity, management and outcome. *Intensive Care Med* 34(2):292–9
- Brown GD, Denning DW, Gow NA, et al (2012) Hidden killers: human fungal infections. *Sci Transl Med* 4(165):165rv13
- Chabasse D, Guiguen C, Contet-Audonnet N (1999) *Abrégé de mycologie médicale*. Masson (éd.), Paris.
- Desoubeaux G, François N, Poulain D, et al (2010) Spectrométrie de masse MALDI-TOF, un nouvel outil que la mycologie médicale ne peut contourner. *J Mycol Méd* 20:263–267
- Dodds Ashley E, Drew R, Johnson M, et al (2012) Cost of invasive fungal infections in the era of new diagnostics and expanded treatment options. *Pharmacotherapy* 32(10):890–901
- Esezobor CI, Disu E, Oseni SB (2012) Attitude to organ donation among healthcare workers in Nigeria. *Clin Transplant* 26(6):E612–6.
- Gangneux JP, Camus C, Philippe B (2008) Epidémiologie et facteurs de risque de l'aspergillose invasive du sujet non neutropénique. *Rev Mal Respir* 25(2):139–53
- Garey KW, Rege M, Pai MP, et al (2006) Time to initiation of fluconazole therapy impacts mortality in patients with candidemia: a multi-institutional study. *Clin Infect Dis* 43(1):25–31
- Groupe d'auteurs (2013) Numéro spécial 9<sup>e</sup> Congrès international francophone « Transitions épidémiologiques en Afrique : quelles réponses des systèmes de santé ? », 12-14 novembre 2013, Dakar, Sénégal. *Bull Soc Pathol Exot* 106(5):291-359
- Guery BP, Arendrup MC, Auzinger G, et al (2009) Management of invasive candidiasis and candidemia in adult non-neutropenic intensive care unit patients: Part I. Epidemiology and diagnosis. *Intensive Care Med* 35(1):55–62
- Ikem I, Sumpio BE (2011) Cardiovascular disease: the new epidemic in sub-Saharan Africa. *Vascular* 19(6):301–7
- Kengne AP, Echouffo-Tcheugui JB, Sobngwi E, Mbanya JC (2013) New insights on diabetes mellitus and obesity in Africa-part 1: prevalence, pathogenesis and comorbidities. *Heart* 99(14):979–83
- Kontoyiannis DP (2012) Invasive mycoses: strategies for effective management. *Am J Med* 125(1 Suppl):S25–38
- Lockhart SR, Messer SA, Pfaller MA, Diekema DJ (2008) Geographic distribution and antifungal susceptibility of the newly described species *Candida orthopsilosis* and *Candida metapsilosis* in comparison to the closely related species *Candida parapsilosis*. *J Clin Microbiol* 46(8):2659–64
- Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M (2003) The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 348:1546–54
- Murray JF (2005) Pulmonary complications of HIV-1 infection among adults living in Sub-Saharan Africa. *Int J Tuberc Lung Dis* 9(8):826–35
- Ostrosky-Zeichner L (2012) Invasive mycoses: diagnostic challenges. *Am J Med* 125(1 Suppl):S14–24
- Pappas PG, Alexander BD, Andes DR, et al (2010) Invasive fungal infections among organ transplant recipients: results of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET). *Clin Infect Dis* 50(8):1101–11
- Surmont I, Van Aelst F, Verbanck J, De Hoog GS (2002) A pulmonary infection caused by *Coprinus cinereus* (*Hormographiella aspergillata*) diagnosed after a neutropenic episode. *Med Mycol* 40(2):217–9
- Wade KA, Diaby A, Niang EM, et al (2012) Devenir des sujets âgés en réanimation à Dakar (Sénégal). *Méd Santé Trop* 22(2):223–4