

# Contribution au plan stratégique médical 2020-2024

## Assistance publique – Hôpitaux de Paris

Nom de la spécialité :

Parasitologie-Mycologie

Principaux rédacteurs :

Pr. F. Arieu (Hôpital Cochin), Pr. F. Botterel (Henri Mondor), Dr. M.E. Bougnoux (Necker-Enfants Malades), Pr. S. Bretagne (St Louis), Dr. E. Dannaoui (HEGP), Dr. R. Durand (Bicêtre), Pr. C. Hennequin (St Antoine), Pr. S. Houzé (Bichat), Dr. A. Izri (Avicenne), Pr. R. Piarroux (Pitié-Salpêtrière)

### Q1. Contexte général de la spécialité

La Parasitologie-Mycologie s'inscrit dans le cadre général de la Biologie Médicale. Elle se présente comme une discipline au sein de la biologie des Agents Infectieux (Microbiologie), spécialisée sur les agents eucaryotes (parasites et champignons). L'expertise proposée concerne un large éventail de pathologies allant des infections opportunistes chez les patients profondément immunodéprimés aux infections communautaires (ectoparasitoses, gale, dermatophyties ...) touchant principalement, mais pas uniquement, des populations en situation précaire, en passant par les infections tropicales des migrants et des voyageurs (paludisme, bilharziose).

La Parasitologie-Mycologie est une discipline structurée, organisée autour de 2 CNU's (Médecine section 45-02, Pharmacie section 82), de Sociétés Savantes (Société Française de Parasitologie, Société Française de Mycologie Médicale), d'une Collégiale Nationale (Anofel) et parisienne et de quatre CNR nationaux (Toxoplasmose; Leishmaniose; Paludisme et Mycoses Invasives et Antifongiques) dont deux localisés à Paris.

Dans sa mission de soins, la discipline intervient dans le diagnostic et le suivi thérapeutique (évaluation de la sensibilité des pathogènes aux antifongiques/antiparasitaires) des infections dues aux parasites ou aux agents fongiques. L'entomologie médicale est également du ressort de la discipline que ce soit dans le cadre des ectoparasitoses (gale) ou des maladies vectorielles parasitaires (paludisme), virales (dengue, zika ...) ou bactériennes (maladie de Lyme).

La discipline présente plusieurs particularités :

- Elle nécessite une expertise sur des germes excessivement divers aussi bien au niveau de leur biologie, leur répartition géographique, que de leur prise en charge.
- Elle met en œuvre une très grande diversité des approches/techniques diagnostiques pour couvrir l'ensemble des germes incriminés associant des techniques conventionnelles (microscope, culture), la spectrométrie de masse, le sérodiagnostic (antigène/anticorps) et les approches moléculaires (PCR).
- Elle joue un rôle important de conseils pour des infections pour lesquelles les cliniciens sont souvent peu formés (i) dans les décisions thérapeutiques, particulièrement importantes vis-à-vis des antifongiques, (ii) dans la prise en charge de la toxoplasmose de la femme enceinte et du fœtus et (iii) dans les épidémies d'ectoparasitoses.
- Elle intervient également dans les processus de prévention des infections liées aux soins chez les patients immunodéprimés.

La Parasitologie-Mycologie de l'AP-HP répond au positionnement des centres experts des hôpitaux de l'institution dans les pathologies « lourdes » (prise en charge des cancers, greffes d'organe, biothérapies...). Elle intervient également auprès des hôpitaux généraux périphériques (GHT) et des acteurs privés de Biologie Médicale à titre d'expertise. La discipline participe également à la permanence des soins au travers des urgences diagnostiques (paludisme, méningite à levures).

## Q2. Évolution épidémiologique des pathologies de la spécialité

L'évolution épidémiologique concerne avant tout

1. L'augmentation et la diversification des patients à risque d'infections opportunistes fongiques ou parasitaires. Celle-ci est liée à l'activité des centres d'hématologie clinique, de cancérologie, de réanimation, de greffes d'organe solide, de médecine interne et à la plus large utilisation des traitements immunosuppresseurs/modulateurs/biothérapies. Durant la dernière décennie, des augmentations d'incidence de 8,3 à 21%/an ont été observées pour les candidémies, les aspergilloses invasives, les pneumocystoses et les mucormycoses dans certains groupes de patients (diabète, insuffisance rénale, transplantations d'organes) avec mortalité globale pour les candidoses et les aspergilloses d'environ 50-60% (Bull. Epidemiol Hebdo 2013).

Cette activité pourrait être également amplifiée en lien avec l'émergence de pathogènes résistants (naturellement ou secondairement par pression de sélection) aux antifongiques. Plusieurs pays européens ont mis en avant l'impact sur la prise en charge thérapeutique des mycoses opportunistes dues à ces microorganismes multi-résistants (*Aspergillus fumigatus* résistants aux dérivés azolés ; *Candida auris*), phénomènes maintenant relayés dans la presse internationale (New York Times 6 avril 2019).

2. L'augmentation des pathologies d'importation (parasitoses en premier lieu) liées à l'accentuation des flux migratoires, notamment en provenance d'Afrique Sub-Saharienne.

3. L'émergence de certaines infections (virales, parasitaires ou bactériennes) transmises par des arthropodes vecteurs dont la zone d'endémie est élargie par des modifications climatiques.

## Q3. Contexte en matière de démographie médicale

Dix structures hospitalières (Services, Unités fonctionnelles) regroupent l'ensemble des personnels médicaux.

Toutes les structures participent à la recherche hospitalière (PHRC...) et réalisent une activité de recherche académique qui s'effectue dans les structures labellisées (Inserm, CNRS, IRD, Universités, Institut Pasteur, EnVA...).

## Q4. Positionnement de l'AP-HP par rapport à la concurrence

En France, la Parasitologie-Mycologie de l'AP-HP est au premier rang en termes d'expertise au moins jugée sur la production scientifique (MIGAC, dont les retombées en termes d'intéressement auprès des unités productrices peuvent clairement prêter à discussion).

Elle est reconnue par son très haut niveau de compétence technique et d'interactions clinico-biologiques.

Certaines de nos structures sont laboratoires coordonnateur (Paludisme), collaborateur (Mycoses invasives et antifongiques) ou supports (Toxoplasmose) de Centres Nationaux de Référence.

Nos laboratoires entrent en compétition avec les laboratoires privés (CERBA, Biomnis ...) pour des analyses peu spécialisées mais ceux-ci se retournent vers des laboratoires de l'AP-HP en cas de nécessité d'expertise plus poussée.

## Q5. Modalités d'amélioration de l'attractivité

1. Pour les patients et les correspondants de ville (laboratoires privés et publics en France et à l'étranger)

Les défauts de logistique (circuits des prélèvements), de système informatique (absence de communication entre les serveurs de résultats des différents GH) et de facturation impactent négativement son recrutement potentiel, notamment sur des analyses prescrites aux consultant(e)s.

Des axes d'amélioration peuvent être envisagés :

- Possibilité de réalisation dans nos hôpitaux d'analyses prescrites par les médecins du secteur privé (parasitologie des selles, recherche de dermatophytes, gale ...) :
- Développement des centres de prélèvements avec mise en œuvre d'une logistique de circuit des prélèvements, une accessibilité sécurisée externe aux serveurs de résultats et des modalités de facturation adaptées
- Mise en place d'outils de télédiagnostic pour l'identification d'agents pathogènes (moisissures, dermatophytes, levures rares, leishmanies), de vecteurs (moustiques, phlébotomes, tiques) ou pour une réponse à des diagnostics spécialisés. Les aspects de sécurisation de l'information et d'informatique sous-tendus devront être analysés.

## 2. Pour le PM et le PNM

-PM

L'attrait de la discipline commence par la dispense d'un enseignement spécifique à notre discipline. Celui-ci est en phase avec la restructuration récente du DES de Biologie Médicale avec la création d'un parcours Agents Infectieux identifié en seconde partie d'internat, parcours au sein duquel la Parasitologie-Mycologie trouve toute sa place.

La fidélisation des internes motivés passe également par le maintien des postes d'Assistants Hospitalo-Universitaires dans la discipline.

En articulation avec les Universités, une politique de carrière avec des projections à moyen termes et le financement de périodes de « temporisation active » (postes d'accueil « AP – autres structures », année recherche, année médaille... ) doit être poursuivie et développée afin de permettre une meilleure gestion des recrutements.

Enfin, un recrutement renforcé de postes hospitaliers permettrait aux hospitalo-universitaires de consacrer plus largement leur temps universitaire à la recherche.

-PNM

Le PNM, dans le respect de sa diversité, devrait être davantage associé à la recherche clinique translationnelle et au développement de l'innovation. Ceci ne pourra se faire qu'au travers de la création de « nouveaux » métiers. Une promotion plus ouverte vers le grade d'ingénieur devrait être également un moyen de fidéliser les personnels les plus investis.

## Q6. Marge de progression du virage ambulatoire

## Q7. Innovations diagnostiques à venir dans les 5 à 10 ans

### « Molécularisation » et automatisation de la discipline

On assiste à un déploiement progressif des approches diagnostiques par détection d'acides nucléiques-pour le diagnostic de l'infection et la détection de la résistance aux antifongiques. La mutualisation de matériels, notamment avec les autres disciplines de la Microbiologie, devrait favoriser l'automatisation de ces techniques

Les approches syndromiques qui nécessitent encore des améliorations conceptuelles et techniques quant à leur application à la détection des parasites et champignons, vont très certainement se généraliser.

L'application de la métagénomique, approches ciblées ou génome entier, pourrait s'imposer comme une technique de référence au moins pour certains types de prélèvements ou certains syndromes (méningites)

L'intelligence artificielle trouvera certainement sa place dans nos stratégies diagnostiques et notamment pour la reconnaissance d'images (parasites, spectres de masse, western blot ...).

Il est important de noter que ces technologies, toujours plus sensibles, loin d'être des approches « clés en main », nécessitent un très haut degré d'expertise pour leur interprétation.

#### Q8. Innovations thérapeutiques à venir dans les 5 à 10 ans

Plusieurs axes de développement sont déjà visibles. Dans tous les cas, l'adaptation thérapeutique repose sur la précision du diagnostic :

- Nouvelles classes d'antifongiques (essais de phase III en cours) pour combattre l'émergence de la résistance.
- Repositionnement de molécules déjà sur le marché ou en association
- Peptides anti-microbiens (activité combinée anti-bactérienne-antifongique) qui pourraient répondre à la problématique des infections polymicrobiennes
- Développement de vaccins anti-parasitaires (paludisme, toxoplasmose) mais également antifongiques (cryptococcose, candidose)
- Modulation de la réponse immune et thérapeutique ciblée (après analyse de la susceptibilité génétique).

#### Q9. Innovations globales dans les prises en charge dans les 5 à 10 ans

Implication ou renforcement des Parasitologues-Mycoologues dans

- les équipes mobiles d'infectiologie.
- la prise en charge des infections polymicrobiennes
- l'approche syndromique
- la transplantation des microbiotes

#### Q10. Recherche clinique et translationnelle

- En cours

La Parasitologie-Mycologie, comme nombre de disciplines biologiques ou radiologiques, est aujourd'hui indispensable à la mise en œuvre de larges études cliniques pour lesquelles le diagnostic le plus précis possible participe aux critères d'inclusion dans l'étude (exemple screening microbiologique des donneurs dans le cadre de la transplantation de microbiote fécal, diagnostic des infections fongiques, ...).

Parmi les travaux en cours, il est possible de citer

- Le développement des tests diagnostiques basés sur la détection de génome
- Etude multicentrique prospective d'outils (sérologie, PCR syndromique ou non, biomarqueurs ...) pour le diagnostic et l'évaluation pronostique
- L'application plus large de la spectrométrie de masse MALDI-TOF à l'identification des pathogènes, y compris des vecteurs, à la détection de la résistance aux drogues
- Etude des biofilms fongiques

Participation à plusieurs études européennes permettant la mise en commun de données épidémiologique au cours desquelles l'AP-HP est souvent l'un des principaux centres recruteurs

- À venir

Plusieurs équipes sont impliquées dans des travaux portant sur

- L'application de la métagénomique ciblée et/ou shot gun à l'épidémiologie, au diagnostic et à la détection de la résistance
- L'étude des microbiotes (digestif, broncho-pulmonaire...) et notamment leur composante fongique en lien avec différentes pathologies « systémiques » (allergie, inflammation ...)
- L'adaptation des approches d'intelligence artificielle (apprentissage profond, data mining) aux problématiques de la discipline

#### Q11. Aspects universitaires de la spécialité

Les membres de la discipline participent à des degrés divers à toutes les formes d'enseignement

institutionnel de la discipline : Faculté de Médecine, de Pharmacie, DES de Biologie Médicale, Faculté des Sciences (L3, M1, M2), avec de nombreuses responsabilités d'Unités d'Enseignement Ils participent à la rédaction de publications pédagogiques de langue française ou anglaise ainsi qu'à plusieurs référentiels de type HAS, HASP, ...

Tous des membres HU de la discipline sont intégrés dans des équipes de recherche labellisées, le plus souvent incluses dans des Centres de Recherche (UMR). Les travaux de recherche de ces structures comportent le plus souvent des aspects translationnels, en lien avec des problématiques épidémiologiques, diagnostiques et thérapeutiques hospitalières.

#### Q12. Modalités d'évaluation de la pertinence de soins dans la spécialité

La prescription des examens complémentaires spécifiques doit s'inscrire dans l'évaluation de la juste prescription.

Le coût des antifongiques chez les patients immunodéprimés reste élevé avec plus de 22 millions d'euros, au second rang des anti-infectieux à l'AP-HP (COMAI de l'APHP). Ces antifongiques font pour certains l'objet d'une dispensation contrôlée pour laquelle une justification médicale est demandée et dont l'évolution est disponible.

## Synthèse

La Parasitologie-Mycologie vit une mutation importante. Celle-ci est le fait à la fois de modifications épidémiologiques fortes (émergence de la mycologie) et du déploiement de nouvelles technologies. Cette évolution place la discipline au cœur du diagnostic infectieux en collaboration étroite avec la Bactériologie, la Virologie.

La discipline se voit confrontée à des demandes de diagnostic pour des cohortes de patients toujours plus conséquentes, recrutées dans les services de réanimation, cancérologie, hématologie lourde, greffe d'organes ... mais persiste également dans son rôle d'expertise concernant des infections aujourd'hui considérées comme rares, expertise singulière, concentrée essentiellement dans des laboratoires situés dans les grands CHU français, notamment de l'AP-HP.

Les acteurs de la discipline sont impliqués dans le développement et la validation de nouvelles méthodes analytiques (génomiques et protéomiques). Les laboratoires de Parasitologie-Mycologie se sont investis dans l'accréditation des méthodes selon la norme ISO 15189. Les difficultés rencontrées dans cette tâche poussent les laboratoires à utiliser des trousse commerciales « ready-to-use ». L'impact de cette stratégie sur l'innovation et la prise en charge de maladies rares et/ou négligées pose question. S'il est clair que le diagnostic parasitologique et mycologique s'intégrera dans des approches transversales « Agents Infectieux », celles-ci nécessiteront rapidement des investissements en personnels (bio-informaticiens, ingénieurs) et en matériels (NGS, spectromètre de masse) afin de maintenir l'expertise de l'AP-HP dans ces domaines.

Dans tous les cas, la nécessité d'une validation critique, par un Biologiste hautement spécialisé, permettant au clinicien d'adapter au mieux sa stratégie thérapeutique reste indispensable.

Enfin, à la fois par le biais de l'émergence de certaines zoonoses transmises par des vecteurs dont les zones d'endémie s'étendent en raison du réchauffement climatique, et par la pression de sélection exercée sur des pathogènes fongiques dans le monde agricole, la Parasitologie-Mycologie se situe évidemment au centre de la problématique « One Health ».

Au total, la Parasitologie-Mycologie se situe au carrefour de nombreuses disciplines biologiques (Bactériologie-Virologie, Immunologie, Hygiène) mais aussi cliniques (Infectiologie, greffes d'organe, Cancérologie, réanimations ...) position qui justifie pleinement le maintien et l'intégration des structures dédiées à la discipline dans chaque GH interdisciplinaire.