

BESANÇON > Santé

# Champignons mutants : la

Le CHRU de Besançon, où ont été recensés les premiers cas français d'aspergilles résistantes (dûes à la mutation de champignons microscopiques) est en pointe dans la recherche. Même si les finances ne suivent pas. Diagnostic.

« Nous inhalons tous, tous les jours, des spores de moisissures, *aspergillus fumigatus* compris. Mais si votre système immunitaire est défaillant, des complications respiratoires peuvent survenir. Et s'il s'agit d'un champignon mutant, il va résister aux traitements, et présenter un risque mortel. »

Docteur au service de mycologie du CHRU de Besançon, Steffi Rocchi s'est spécialisée dans l'étude des champignons microscopiques. Notamment de ceux dont l'ADN a muté sous la pression des pesticides massivement employés en agriculture céréalière, dans les cultures

**3** En millions, le nombre de morts dus aux aspergilles, toutes sortes confondues, chaque année dans le monde.

## « Maintenant, il y en a même en ville »

Comment les molécules mutant-elles et infectent-elles les patients ?

« En fait, les *aspergillus* sont des champignons qui se développent dans le sol. Ils ne posent pas de problème aux plantes mais, quand ils se trouvent à l'endroit où l'on sème des fongicides, ils sont soumis à la pression de ceux-ci et mutent génétiquement.



Dans une boîte de culture, l'*aspergillus fumigatus* (responsable de 80 % des aspergilloses chez l'humain) constituant les colonies grises-bleuâtres. Photo DR

marâchères, la vigne, les scieries et même les terrains de golf.

Un champ d'étude encore méconnu dans lequel le service du P Laurence Millon, membre du laboratoire Chrono-Environnement de l'université, fait figure de pionnier depuis que les deux premiers cas français d'aspergilles résistantes ont été diagnostiqués et documentés au cours de ces six dernières années.

« Voilà dix ans que l'on dit qu'il y a un problème avec les fongicides »

Le premier en 2012, chez un agriculteur de 45 ans qui souffrait de leucémie et a succombé du fait de ces complications. Le second avec un scieur, quadragénaire lui aussi, qui avait contracté une aspergillite résistante suite à un accident du travail au cours duquel il avait inhalé une forte concentration de champignons résistants.

Lui s'en est sorti parce qu'il n'avait aucun problème de défenses immunitaires au départ, même s'il a tout de même développé une aspergillite résistante.

Le problème de cette résistance ? « La médecine ne dispose que de trois classes de médicaments antifongiques pour traiter des pathologies du type aspergillite. Si le patient est colonisé par des champignons *Aspergillus* résistants qu'il a inhalés, les molécules médi-

cales correspondantes seront inefficaces. Or les autres traitements sont soit plus toxiques, soit difficilement utilisables par voie orale », explique le P Laurence Millon.

« Sachant que les aspergilles, toutes sortes confondues, représentent à l'heure actuelle 3 millions de morts par an dans le monde », souligne le Dr Steffi Rocchi. « Un chiffre certainement sous-estimé d'ailleurs. »

« Les infections aux moisissures sont peu communes », poursuit le P Millon. « Lorsque vous parlez de résistance, les gens pensent tout de suite résistance aux antibiotiques. Mais c'est la même chose avec les antifongiques ! Et les moisissures ne sont pas des bactéries. Nombre de patients atteints de leucémie meurent d'infections fongiques. Pour les patients d'hématologie, les champignons sont un énorme problème qui n'est pas connu du tout. »

Et la chercheuse de faire part de ses inquiétudes : « S'agissant des résistances aux antibiotiques, on a mis dix ans à écouter les chercheurs qui faisaient la sonnette d'alarme en alertant sur les effets néfastes chez l'homme des antibiotiques que l'on donnait aux animaux pour améliorer les rendements. Or, voilà maintenant dix ans que l'on dit qu'il y a un problème avec les fongicides. Combien de temps va-t-il falloir pour réagir ? »

Textes : Pierre LAURENT

ment de façon à devenir résistants. C'est un dommage collatéral des pesticides. Et après, les spores de ces champignons sont transportées par le vent. On en respire partout et on les élimine sans problème. Sauf les personnes immuno-déprimées, chez qui cela devient très problématique car, au moment où on va vouloir utiliser ces mêmes molécules en traitement médical, elles ne pourront plus être actives puisque le champignon sera devenu résistant. Il aura développé une stratégie pour faire face à ces molécules. »

Pourquoi le CHRU de Besançon est-il particulièrement en pointe sur le sujet ?

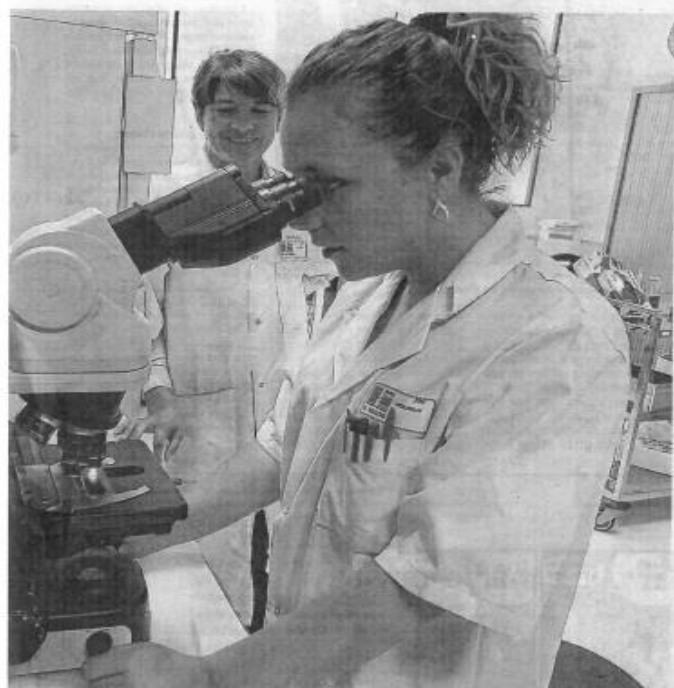
« Nous faisons partie du laboratoire Chrono-Environnement qui regroupe différentes disciplines, dont des chimistes qui nous sont très précieux. C'est un atout. D'autant que nous avons beaucoup de patients d'origine rurale, où ces souches résistantes sont produites. Au début, quand on parlait à nos confrères de Créteil des souches résistantes portant la signature des fongicides, ils n'en avaient jamais rencontrées. Maintenant, il y en a même en ville ! »

Quelles pistes de solutions explorez-vous ?

« L'idée serait déjà d'essayer de limiter les énormes quantités de fongicides déversés dans la nature, notamment ceux composés de molécules qui croissent avec celles de la médecine. Et pour celles qui sont diffusées, nous cherchons des solutions pour les piéger et les capturer afin qu'elles ne diffusent pas dans les sols, où elles peuvent induire des mutations. »



# menace silencieuse



Membre du laboratoire Chrono-Environnement de l'université de Bourgogne-Franche-Comté, qui célèbre cette année ses dix ans, le service parasitologie-mycologie du CHRU de Besançon est devenu une référence dans la recherche sur les champignons microscopiques mutants. Photo P.E.

## « Ne plus utiliser dans les champs les molécules de la médecine »



P Laurence Millon, chef du service parasitologie-mycologie du CHRU de Besançon : « On nous dit que ce n'est pas un problème de santé publique... » Photo P.E.

« Les patients de mucoviscidose sont de plus en plus touchés, on trouve de plus en plus d'*aspergillus* résistants dans leurs poumons », observe le P Laurence Millon, chef du service parasitologie-mycologie du CHRU de Besançon. « Chez un sujet sain, on s'en fiche, mais là... C'est beaucoup plus compliqué. Dans les antibiotiques, on dispose de 15 classes et au moins 100 molécules. Mais s'agissant des antifongiques pour soigner l'homme, on n'a que 3 classes et 5 molécules ! En cas de résistance, on n'a pas trop le choix. »

Pour autant, les recherches en la matière ont du mal à trouver des financements. « Depuis que nous travaillons sur le sujet, même si nos travaux sont reconnus et salués, nos demandes de financement successives se sont vues opposer l'argument qu'il ne s'agit pas d'un problème de santé publique », déplore la chercheuse. « Certes, cela touche peu de patients pour l'instant, mais si nous avons eu deux cas identifiés, il y en a eu probablement plus parce que les souches résistantes ne sont pas toujours diagnostiquées. »

Qui plus est, « il faut savoir que l'on estime aujourd'hui à 6 % le taux de souches résistantes en France. Sachant qu'aux Pays-Bas, où l'horticulture utilise massivement des pesticides, on parle de 20 à 30 % de souches résistantes à tel point qu'ils sont obligés de changer leurs attitudes thérapeutiques parce que leurs médicaments n'agissent plus. On n'en est pas encore à en France. »

C'est pourquoi « on nous dit qu'il n'y a pas assez de maladies en regard des besoins de mettre des fongicides pour préserver les récoltes », poursuit le P Millon. « Certes, il existe des maladies très nuisibles (pour les plantes), liées aux moisissures (phytopathogènes) qui se développent sur les cultures, la septoriose du blé notamment. Mais il faudrait penser à ne plus utiliser les mêmes molécules que celles que l'on utilise en médecine. Un de nos axes de recherche porte d'ailleurs sur cela : identifier les molécules qui croissent. L'agriculture en utilise trente, dix-cinq ont des structures chimiques similaires à celles que nous utilisons en médecine. L'idée serait déjà que l'agrochimie stoppe l'utilisation de ces cinq-là. Et nous sommes en train d'écrire un projet pour voir si, parmi le vingt-cinq restantes, il y a en qui présentent un mécanisme similaire et risquent de déclencher les mêmes effets nocifs. »