

Mucormycoses pulmonaires : difficultés diagnostiques et thérapeutiques

A. Pipet¹, J.P. Mallet², C. Marty², D. Sandron², L. Benard³, J.Y. Leberre⁴, F. Thibaut⁵, O. Morin⁶, A. Bettembourg⁷

¹ Service de Pneumologie, Centre Hospitalo-Universitaire de Nantes, France.

² Service de Pneumologie, Centre Hospitalier Général de Saint-Nazaire, France.

³ Laboratoire d'Anatomopathologie, Centre Hospitalier Général de Saint-Nazaire, France.

⁴ Laboratoire de Bactériologie, Centre Hospitalier Général de Saint-Nazaire, France.

⁵ Service de Réanimation Polyvalente, Centre Hospitalier Général de Saint-Nazaire, France.

⁶ Laboratoire de Mycologie-Parasitologie, Centre Hospitalo-Universitaire de Nantes, France.

⁷ Laboratoire d'Hématologie, Centre Hospitalo-Universitaire de Nantes, France.

Correspondance : A. Pipet
CHU de Nantes, Pneumologie, boulevard Jacques Monod -
Saint Herblain, 44093 Nantes cedex 1.
p.anais.4@caramail.com

Réception version princeps à la Revue : 29.01.2006.
1^{ère} demande de réponse aux auteurs : 04.08.2006.
Réception de la réponse des auteurs : 31.12.2006.
Acceptation définitive : 12.01.2007.

Résumé

Introduction Les mucormycoses sont des infections fongiques opportunistes rares, à champignons filamenteux de la famille des Zygomycètes et de l'ordre des Mucorales.

Les formes rhinocérébrales et pulmonaires prédominent, liées au mode de contamination aérien par les spores. Les atteintes digestives, cutanées et polyviscérales sont moins fréquentes.

Les principaux facteurs favorisants sont l'immunodépression et l'acidocétose diabétique.

Observation Un cas de mucormycose pulmonaire fatale et deux cas de colonisation illustrent à la fois l'extrême gravité de cette pathologie et les difficultés diagnostiques auxquelles le praticien est confronté. Le caractère ubiquitaire des germes rend fréquentes les colonisations ; par ailleurs, la symptomatologie mime volontiers l'aspergillose pulmonaire invasive. Seule l'analyse anatomopathologique et mycologique de biopsies permet d'affirmer le diagnostic de mucormycose. Ces données contrastent avec la nécessité d'une prise en charge thérapeutique rapide, associant débridement chirurgical, amphotéricine B et contrôle de la pathologie sous-jacente.

Le taux de létalité reste malheureusement très élevé, de 50 à 80 % dans les séries publiées.

Conclusion L'espoir se porte actuellement vers de nouvelles perspectives thérapeutiques avec le posaconazole. En revanche, l'inefficacité du voriconazole et des échinocandines, de plus en plus employés à visée anti-aspergillaire, soulève la question d'une émergence des mucormycoses par effet de sélection.

Mots-clés : Zygomycose • Immunodépression • Corticothérapie • Pneumopathie • Amphotéricine B.

Rev Mal Respir 2007 ; 24 : 617-21

Pulmonary mucormycosis: difficulties in diagnosis and treatment

A. Pipet, J.P. Mallet, C. Marty, D. Sandron, L. Benard, J.Y. Leberre, F. Thibaut, O. Morin, A. Bettembourg

Summary

Introduction Mucormycosis is a rare opportunistic fungal infection due to filamentous fungi of the order Mucorales in the class Zygomycetes. Rhino-cerebral and pulmonary manifestations predominate on account of the airborne spread of the spores. Gastro-intestinal, cutaneous and disseminated disease is less common. The principal risk factors are immuno-suppression and diabetic keto-acidosis.

Case reports One case of fatal pulmonary mucormycosis and two cases of colonisation illustrate both the extreme severity of this disease and the diagnostic difficulties facing the physician. The ubiquitous nature of the organism leads to frequent colonisation and, moreover, the symptomatology readily mimics that of invasive pulmonary aspergillosis. The diagnosis of mucormycosis can only be confirmed by pathological and mycological examination of biopsy specimens. These requirements conflict with the need for urgent treatment with surgical debridement, amphotericin B and control of the underlying pathology. Sadly the mortality remains very high, between 50 and 80% in published series.

Conclusion Currently there is hope of new therapeutic approaches with posaconazole but the ineffectiveness of voriconazole and the echinocandins, used more and more against aspergillus, raises the possibility of an increase in mucormycosis by selection.

Key-words: Zygomycosis • Immuno-suppression • Cortico-steroid therapy • Pneumonia • Amphotericin B.

Rev Mal Respir 2007 ; 24 : 617-21
p.anais.4@caramail.com

Introduction

Les mucormycoses sont des infections à champignons filamenteux de l'ordre des Mucorales, appartenant à la famille des Zygomycètes, les genres les plus fréquemment retrouvés étant *Rhizopus*, *Absidia* et *Mucor*. Elles surviennent principalement en contexte d'immunodépression et d'acidocétose diabétique.

Bien que restant rares, on peut les placer au troisième rang des infections fongiques opportunistes, derrière *Candida* et *Aspergillus*. Leur incidence est en augmentation depuis ces dernières années, attribuable aux progrès des thérapeutiques immunosuppressives et des chimiothérapies [1].

Le taux élevé de létalité et la possibilité d'une émergence par effet de sélection sous traitement antifongique ne couvrant pas les zygomycètes (molécules récentes comme le voriconazole), justifient de connaître les principales caractéristiques de ces affections et les éléments de leur prise en charge.

Dans ce but, trois cas cliniques sont ici rapportés, confrontant un cas de mucormycose pulmonaire invasive fatale et deux cas de colonisation, qu'il n'est pas toujours aisé d'individualiser.

Observations

Les trois observations que nous présentons sont issues de deux hôpitaux différents, en région de Loire-Atlantique, au cours de la même année (2003).

Cas n° 1

Mme J., 56 ans, a été admise aux urgences pour pneumopathie bilatérale fébrile, avec expectorations noirâtres, malgré huit jours d'antibiothérapie par amoxicilline et acide clavulanique à domicile. Elle recevait une corticothérapie au long cours (prednisolone 10 mg/j) pour une polyarthrite rhumatoïde. Elle n'avait pas de pathologie bronchopulmonaire connue et sa polyarthrite était stable.

La radiographie thoracique (fig. 1) et le scanner (fig. 2) à l'entrée montraient plusieurs foyers alvéolaires bilatéraux, macronodulaires, dont un excavé avec un signe du croissant gazeux.

Le bilan biologique montrait un syndrome inflammatoire majeur avec CRP supérieure à 160 mg/L et polynucléose neutrophile, ainsi qu'une hyperglycémie sans acidose, révélant un diabète induit par les corticoïdes.

Dans un premier temps, l'antibiothérapie a été élargie (céfotaxime et ofloxacine). Une fibroscopie bronchique réalisée au deuxième jour retrouvait d'abondantes sécrétions noirâtres associées à une large nécrose des bronches de division linguales. L'analyse du liquide de lavage broncho-alvéolaire (LBA) montrait une hypercellularité (900 cellules/mm³) composée de 78 % de polynucléaires neutrophiles, de 20 % de macrophages et de 2 % de lymphocytes sur fond hémorragique (20 000 hématies/mm³), sans filament mycélien décelable. Le score de Golde n'était pas précisé. Les études bactériologiques et virologiques de ce LBA n'ont pas permis d'isoler de germe particulier.

Les biopsies bronchiques ont mis en évidence des filaments mycéliens non septés, au sein d'une muqueuse largement ulcérée, tapissée de nappes de fibrine.

Après transfert en réanimation devant l'aggravation respiratoire rapide, un traitement par amphotéricine B liposomale à la dose de 3 mg/kg a été débuté, dans l'hypothèse d'une aspergillose pulmonaire invasive.

Cependant, l'aggravation s'est poursuivie, avec la survenue au troisième jour d'une vomique massive et d'un infarctus myocardique, provoquant le décès de la patiente.

Ce n'est qu'a posteriori que les analyses mycologiques ont permis de conclure à une infection à *Rhizopus oryzae*.



Fig. 1.
Radiographie thoracique à l'entrée montrant plusieurs foyers alvéolaires bilatéraux.



Fig. 2.
Coupe de scanner thoracique montrant un volumineux foyer de condensation à droite avec signe du « croissant gazeux ».

Deux cas de colonisation illustrent en revanche la difficulté du diagnostic de mucormycose invasive à un stade précoce, chez des patients porteurs de facteurs de risque.

Cas n° 2

M. L., 31 ans, souffrait d'une mucoviscidose sévère pour laquelle il avait été transplanté cœur-poumons douze ans auparavant. Une colonisation bronchique chronique à pyocyanique et *Aspergillus* était connue avant la transplantation pulmonaire, qui s'était compliquée au 26^e jour d'une pneumopathie sévère à cytomégalovirus transmise par le greffon.

Une greffe rénale avait été nécessaire dix ans après cette intervention, en raison d'une insuffisance rénale chronique iatrogène.

Il s'est présenté en consultation pour dyspnée, asthénie et frissons évoluant depuis 12 heures. Il recevait alors un traitement immunosuppresseur par

tacrolimus, mycophénolate et prednisolone. La radiographie de thorax n'était pas modifiée par rapport aux clichés précédents, le VEMS en spirométrie restait stable à 52 % de la théorique. Un examen des expectorations montrait, outre une colonisation à pyocyanique connue (10^3 UFC/mL), la présence d'*Absidia corymbifera* et d'*Aspergillus fumigatus*.

La réapparition d'*Aspergillus* dans les expectorations pouvait être liée à une exposition professionnelle importante récente, le patient réalisant des restaurations de vieux bâtiments. Devant l'absence de signe de gravité clinique, il n'a pas été réalisé d'investigation complémentaire par scanner ou fibroscopie bronchique. Le patient a été traité par amoxicilline-acide clavulanique, ciprofloxacine et voriconazole, considérant le zygomycète comme un colonisant bronchique transitoire. L'évolution a été favorable et un examen des expectorations deux mois plus tard ne retrouvait plus ni *Absidia* ni *Aspergillus*.

Cas n° 3

M. C., 77 ans, était suivi depuis quatre ans pour un adénocarcinome bronchique stade IV, traité par chimiothérapie puis radiothérapie pour une reprise évolutive. Cette irradiation avait entraîné l'apparition d'une fibrose pulmonaire justifiant une corticothérapie au long cours. En raison d'une évolutivité pleurale gauche avec épanchement symptomatique, le patient a été hospitalisé en pneumologie pour réalisation d'un talcage pleural. La présence d'un encombrement bronchique avec expectorations sales a justifié la réalisation d'une fibroscopie bronchique. Celle-ci retrouvait des sécrétions purulentes bilatérales, avec une muqueuse d'aspect très inflammatoire à droite, sans lésion suspecte. Le piège bronchique a permis d'isoler un *Rhizopus oryzae*, les cultures bactériologiques étaient restées négatives. Il n'y avait pas eu de biopsie bronchique de réalisée. Le scanner thoracique ne notait que des signes compatibles avec la progression néoplasique (adénopathies médiastinales, pleurésie gauche connue, absence d'infiltrat parenchymateux). L'amélioration clinique a été obtenue sous antibiothérapie seule (amoxicilline-acide clavulanique), en l'absence de traitement antifongique.

Discussion

La première observation montre que cette affection pulmonaire rare se distingue par un diagnostic difficile, une gravité extrême et une évolution potentiellement foudroyante, même sous traitement.

Les cas de colonisation sont toutefois fréquents. Il est nécessaire de connaître les caractéristiques d'une infection active, afin de ne pas négliger une forme débutante : à ce titre, tous les praticiens prenant en charge des patients atteints de cancers, des patients transplantés, ou sous corticothérapie au long cours sont particulièrement concernés.

Les mucormycoses sont des infections fongiques opportunistes dont le principal facteur de risque est l'immunodépression, avec les neutropénies, les traitements immunosuppresseurs dont la corticothérapie, les maladies hématologiques. L'acidocétose diabétique est également un facteur de risque majeur : l'acidose inhiberait la capacité de la transferrine à transporter le fer, celui-ci étant détourné au profit de la croissance des Mucorales, et pourrait aussi inhiber des fonctions effectrices des polynucléaires neutrophiles et des macrophages [2].

Dans la première observation, le principal facteur de risque est donc représenté par la corticothérapie ; le rôle potentiel des lésions pulmonaires préexistantes dans le cadre de la polyarthrite rhumatoïde a été discuté dans une précédente publication [3]. En l'absence d'ictonographie antérieure, nous ne pouvions vérifier cette hypothèse chez notre patiente.

Plus rarement, sont incriminés les traitements par chélateurs du fer chez les hémodialysés (déféroxamine), l'insuffi-

sance rénale, la malnutrition, les traumatismes cutanés [4]. On note peu de cas chez les sujets infectés par le VIH, l'immunité cellulaire n'étant pas primordiale dans la lutte de l'organisme contre les mucormycoses [1].

Les sujets sains ne sont qu'exceptionnellement concernés [5].

Les spores de ces champignons saprophytes du milieu extérieur sont dispersées par le vent et pénètrent dans l'organisme essentiellement via les voies aériennes. Ceci explique la prédominance des atteintes rhinocérébrales, puis pulmonaires, pouvant évoluer vers une dissémination polyviscérale, surtout dans le cadre de pathologies hématologiques. Les formes digestives et cutanées sont plus rares.

Comme dans le cas 1, les atteintes pulmonaires miment volontiers l'aspergillose invasive, qui représente le principal diagnostic différentiel. Sur le plan clinique, on retrouve globalement les mêmes facteurs de risque (neutropénie, immunodépression post-greffes, corticothérapie prolongée), avec une mention particulière pour l'acidocétose diabétique : dans une revue de 178 cas, Chakrabarti et coll. [6] relèvent ce facteur de risque dans 73,6 % des cas de zygomycoses. Pour l'aspergillose invasive le lien apparaît moins fort : Janes et coll. [7] ne citent en effet que 3 cas de diabète sur 39 cas d'aspergillose invasive chez des non immunodéprimés.

Toux, expectoration, hémoptysie, dyspnée, fièvre, douleur thoracique, sont des signes non spécifiques qui peuvent se rencontrer à la fois dans l'aspergillose pulmonaire invasive et dans les mucormycoses pulmonaires. Aucun signe radiologique n'est pathognomonique non plus : nodules volontiers excavés (signe de nécrose), donnant une image « en halo » ou en « croissant gazeux », infiltrats, épanchements pleuraux.

Les aspects endoscopiques varient du simple énanthème aux ulcérations, sténoses, nécroses, traduisant le potentiel extrêmement destructeur de ces germes, caractérisés par un fort tropisme vasculaire [8].

Le diagnostic de certitude repose sur l'association de preuves anatomopathologiques et mycologiques : signes d'agressivité tissulaire (inflammation, ulcérations, nécrose) avec tropisme vasculaire, filaments mycéliens typiques. Ceux-ci sont en effet larges, non septés, ramifiés à angle droit, différents des filaments aspergillaires. Les caractéristiques morphologiques à l'examen direct permettent d'orienter vers une zygomycose ; la culture apporte l'identification du genre et de l'espèce [4].

Idéalement, on effectue des biopsies bronchiques orientées pour faire le diagnostic d'atteinte pulmonaire ; les circonstances cliniques l'imposant parfois, on peut être limité à un lavage broncho-alvéolaire ou à un prélèvement bronchique protégé : ces examens sont moins sensibles mais hautement évocateurs d'infection en cas de positivité [2].

En revanche, il faut souligner la très faible rentabilité des examens d'expectorations : peu sensibles (environ 25 %) [2], peu spécifiques (spores transitoirement présentes dans les bronches, sans caractère pathogène), ce qui impose de répéter les prélèvements.

Les cas 2 et 3 montrent bien qu'il faut considérer avec circonspection un prélèvement unique, non protégé ; dans les deux cas, des facteurs de risque étaient présents (immunosuppresseurs pour le premier, terrain de néoplasie sous corticoïdes pour le second), mais l'évolution favorable sous antibiothérapie a permis d'infirmer le diagnostic de mucormycose invasive. Ces exemples montrent la difficulté d'un diagnostic précoce en l'absence de prélèvements tissulaires, les symptômes cliniques et l'isolement du germe dans les expectorations n'étant pas spécifiques.

Le diagnostic de colonisation peut se justifier devant un prélèvement positif unique, non protégé, l'absence de signes radiologiques et d'évolutivité clinique. Il nécessite toujours une collaboration avec le biologiste, une réévaluation clinique régulière du patient et la répétition des prélèvements.

En outre, il n'existe pas à ce jour de diagnostic sérologique ni de méthode de biologie moléculaire validée en pratique courante [4].

Le traitement se fonde sur trois axes : le contrôle de la pathologie sous-jacente et la réduction de l'immunodépression, l'amphotéricine B (liposomale aussi efficace et moins toxique), et le débridement chirurgical large, autant que possible.

Le retard thérapeutique est un élément de pronostic péjoratif [9].

La durée du traitement n'est pas consensuelle, la plupart des auteurs recommandant 3 à 6 semaines d'amphotéricine B à dose efficace (5 mg/kg d'amphotéricine B liposomale d'après Herbrecht) [9].

Les perspectives de progrès thérapeutiques restent pour l'instant limitées, la plupart des souches étant résistantes aux azolés et à la caspofongine, avec une exception pour le posaconazole, efficace *in vitro* et déjà testé chez plusieurs patients non répondeurs à l'amphotéricine B [10]. Une étude rétrospective portant sur 91 cas de zygomycose dont 69 prouvés et 22 probables a rapporté un taux de réponse de 60 % à 12 semaines. Le posaconazole était administré par voie orale, à la dose de 800 mg/j, en dernier recours après échec du traitement standard [11].

D'autres moyens thérapeutiques restent anecdotiques, comme la rifampicine adjuvante, l'oxygénothérapie hyperbare, ou les aérosols d'amphotéricine B [4].

Le voriconazole, utilisé de plus en plus en hématologie à visée anti-aspergillaire, est inefficace contre les Mucorales. Des cas de patients sous voriconazole, à titre préventif ou curatif, ayant développé une mucormycose ont conduit de nombreux auteurs à s'interroger sur le risque d'émergence de cette pathologie [12-14]. En comparant 27 patients avec zygomycose et 54 avec aspergillose invasive dans un service de cancérologie à dominance hématologique, Kontoyiannis et coll. [13] ont montré qu'un traitement prophylactique par voriconazole était plus souvent associé à une zygomycose (OR 20,30, $p = 0,0001$). Cette apparente association est probablement liée à l'absence d'activité du voriconazole sur les zygomycètes malgré un large spectre antifongique, la progression du nombre de zygomycoses observée depuis deux décen-

nies étant plutôt imputable aux progrès de la transplantation et des traitements immunosuppresseurs [14].

Conclusion

Malgré les mesures thérapeutiques actuelles, le pronostic des mucormycoses, tous sites confondus, reste encore effroyable, avec une mortalité variant de 50 à 80 % selon les séries [8]. Pour comparaison, la mortalité moyenne des candidoses systémiques avoisine les 40 %, alors que celle des aspergilloses invasives est toujours supérieure à 50 % [15].

Il demeure primordial d'assurer au patient une prise en charge adaptée la plus précoce possible, permettant d'améliorer ses chances de survie. Le diagnostic doit donc être évoqué devant tout tableau infectieux d'évolution défavorable malgré une antibiothérapie à large spectre, chez un patient présentant un ou plusieurs facteurs de risque.

Références

- 1 Eucker J, Sezer O, Graf B, Possinger K : Mucormycoses. *Mycoses* 2001 ; 44 : 253-60.
- 2 Prabhu RM, Patel R : Mucormycosis and entomophthoromycosis: a review of the clinical manifestations, diagnosis and treatment. *Clin Microbiol Infect* 2004 ; 10 : S31-47.
- 3 Bettembourg A, Morin O, Mallet JP, Thibaut F, Leberre JY, Benard L : À propos d'une observation de zygomycose pulmonaire à *Rhizopus oryzae* chez une patiente traitée pour une polyarthrite rhumatoïde. *J Mycol Med* 2004 ; 14 : 103-7.
- 4 Ribes JA, Vanover-Sams CL, Baker DJ : Zygomycetes in human disease. *Clin Microbiol Rev* 2000 ; 13 : 236-301.
- 5 Verma GR, Lobo DR, Walker R, Bose SM, Gupta KL : Disseminated Mucormycosis in Healthy Adults. *J Postgrad Med* 1995 ; 41 : 40-2.
- 6 Chakrabarti A, Das A, Mandal J, Shivaprakash MR, George VK, Tarai B, Rao P, Panda N, Verma SC, Sakhuja V : The rising trend of invasive zygomycosis in patients with uncontrolled diabetes mellitus. *Med Mycol* 2006 ; 44 : 335-42.
- 7 Janes SM, Barker KF, Mak V, Bell D : Invasive pulmonary aspergillosis in an insulin-dependent diabetic. *Respir Med* 1998 ; 92 : 972-5.
- 8 Lee FYW, Mossad SB, Adal KA : Pulmonary mucormycosis. *Arch Intern Med* 1999 ; 159 : 1301-9.
- 9 Herbrecht R : Traitement des infections fongiques en oncohématologie. In : Blot F, Conti G, Société de Réanimation de Langue Française. *Réanimation en oncohématologie*. Elsevier 2004 : 425-41.
- 10 Herbrecht R : Posaconazole: a potent, extended-spectrum triazole anti-fungal for the treatment of serious fungal infections. *Int J Clin Pract* 2004 ; 58 : 612-24.
- 11 Van Burik JA, Hare RS, Solomon HF, Corrado ML, Kontoyiannis DP : Posaconazole is effective as salvage therapy in zygomycosis: a retrospective summary of 91 cases. *Clin Infect Dis* 2006 ; 42 : e61-5.
- 12 Blin N, Morineau N, Gaillard F, Morin O, Milpied N, Harousseau JL, Moreau P : Disseminated mucormycosis associated with invasive pulmonary aspergillosis in a patient treated for post-transplant high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2004 ; 45 : 2161-3.
- 13 Kontoyiannis DP, Lionakis MS, Lewis RE, Chamilos G, Healy M, Perego C, Safdar A, Kantarjian H, Champlin R, Walsh TJ, Raad II : Zygomycosis in a tertiary-care cancer center in the era of *Aspergillus*-active antifungal therapy: a case-control observational study of 27 recent cases. *J Infect Dis* 2005 ; 191 : 1350-60.
- 14 Chayakulkeeree M, Ghannoum MA, Perfect JR : Zygomycosis: the re-emerging fungal infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006 ; 25 : 215-29.
- 15 FNCLCC. Standards, options et recommandations pour la prévention, le diagnostic et le traitement des candidoses en cancérologie. In : *Infection et cancer*. John Libbey 1999 : 180-94.