



MUCORMYCOSE



- ➔ Les mucormycoses sont des infections fongiques gravissimes du fait du développement extrêmement rapide des champignons du groupe des *Mucorales*, et de leur caractère très angio-invasif. L'émergence des mucormycoses est liée essentiellement à l'augmentation des populations à risque (patients immunodéprimés, transplantés...).

L'amélioration du diagnostic, avec notamment le développement récent de techniques de PCR permettant la détection et l'identification précoce d'ADN de *Mucorales* dans le sang, amplifie le phénomène d'émergence observé. Nous diagnostiquons désormais des mucormycoses, mais aussi des co-infections aspergilloses et mucormycoses, chez des patients classés précédemment comme atteints d'infections fongiques possibles, avec souvent une évolution très péjorative.

Cette amélioration du diagnostic permet d'initier un traitement précoce avec un meilleur ciblage des antifongiques selon les espèces. Le diagnostic précoce améliore la survie, mais aussi la qualité de vie des patients, en limitant le recours aux chirurgies délabrantes.

Pr. Laurence MILLON



La mucormycose

RARES MAIS GRAVES

Le terme mucormycose désigne les infections fongiques invasives liées aux champignons filamenteux du groupe *Mucorales*. S'il existe une hétérogénéité clinique liée à différents facteurs (situation prédisposante chez l'hôte, agent pathogène impliqué, forme clinique), elles ont en commun une gravité extrême : malgré les traitements associant antifongiques et chirurgie, la mortalité reste élevée, de 20-50 % dans les formes localisées à 70-90 % dans les formes disséminées.¹

Les *Mucorales* sont des moisissures présentes de façon ubiquitaire dans l'environnement. Les êtres humains inhalent des spores de façon quotidienne mais une infection ne survient que sur des terrains prédisposants particuliers : neutropénies prolongées dans le cadre des hémopathies malignes, transplantation d'organes solides, mais aussi diabète, corticothérapie, ou chez des patients atteints de blessures telluriques ou de brûlures étendues.²

Les agents les plus fréquemment retrouvés en pathologie humaine sont *Rhizopus spp.*, *Mucor spp.*, *Rhizomucor* et *Lichtheimia spp.*

Il existe différentes formes cliniques, dont la survenue dépend en partie du terrain favorisant et de l'agent pathogène : les formes rhino-orbito-cérébrales, plus fréquentes chez les sujets diabétiques ; les formes pulmonaires ou limitées à un autre organe, plus fréquentes chez les patients transplantés d'organes ; et les formes disséminées, gravissimes, plus fréquentes chez les patients atteints d'hémopathie maligne. Les formes cutanées sont celles qui ont le meilleur pronostic.² (figure 1)

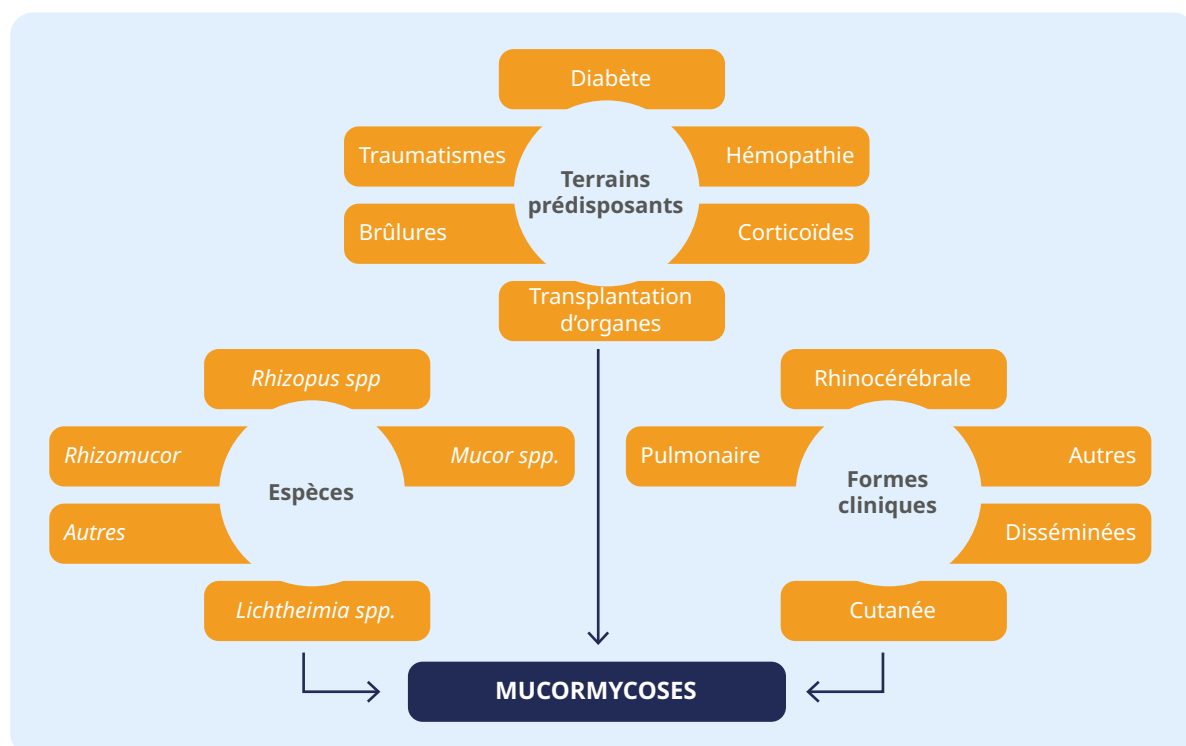


Figure 1 : Hétérogénéité des mucormycoses.

Pour illustrer cette hétérogénéité, une étude française (RetroZygo) rapportant 101 cas diagnostiqués entre 2005 et 2007 (60 cas prouvés, 41 probables) retrouvait comme terrain favorisant une hémopathie dans 50 % des cas, un diabète dans 23 % des cas et un traumatisme dans 18 % des cas. Les formes cliniques les plus fréquentes étaient les formes pulmonaires (28%), puis rhino-cérébrales (25 %), cutanées (20 %) et disséminées (18 %). *Rhizopus oryzae* était l'espèce majoritaire (32 % des cas). Le traitement reposait sur des antifongiques dans 87 % des cas, et une prise en charge chirurgicale dans 59 % des cas. La mortalité à 90 jours était de 56 % ; les principaux facteurs de risque de décès étaient une forme disséminée et une hémopathie sous-jacente.³

À l'échelle internationale, une revue de la littérature prenant en compte 851 cas de mucormycoses publiés entre 2000 et 2017 retrouvait un taux de mortalité de 46 %. Le diabète était la pathologie prédisposante la plus fréquente (40 %) ; *Rhizopus* spp. était majoritaire (48 %).²

L'épidémiologie de ces pathologies rares et difficiles à diagnostiquer reste cependant mal connue. Une étude française, basée sur les données du PMSI⁴ (Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information) entre 1997 et 2010, retrouve une incidence moyenne sur cette période de 0,08 cas pour 100 000 habitants par an. L'étude montre une augmentation d'incidence de 6,4 % par an sur cette période. Cette augmentation d'incidence, si elle peut être en partie le reflet d'une meilleure déclaration dans le cadre du PMSI, est constatée également par d'autres auteurs⁴. Elle peut être expliquée par des facteurs liés à l'hôte, comme l'augmentation des situations à risque (notamment la survie des patients ayant une immuno-dépression profonde dans le cadre des hémopathies malignes) ou l'utilisation de prophylaxies antifongiques non actives sur les *Mucorales* chez les patients à haut risque d'infections fongiques invasives ; mais aussi par des progrès dans les méthodes diagnostiques.^{4,5}

L'utilisation de moyens diagnostiques plus sensibles que la culture, moins invasifs et plus spécifiques que la biopsie, montre en effet que la fréquence des mucormycoses est très probablement sous-estimée. Ainsi, une étude française testant trois PCR spécifiques aux *Mucorales* sur des liquides broncho-alvéolaires (LBA) de 374 patients immunodéprimés ayant une pneumopathie, retrouvait 24 résultats positifs. Chez ces 24 patients, 23 avaient les critères cliniques et radiologiques d'infection fongique invasive prouvée ou probable, alors que les cultures n'étaient positives que chez 2 patients.⁶

L'ENJEU D'UNE PRISE EN CHARGE RAPIDE

Le caractère gravissime des mucormycoses (97 % de décès en l'absence de traitement)² et la rapidité d'évolution de certaines formes angio-invasives imposent une prise en charge précoce. Cette précocité de mise en place d'un traitement approprié est primordiale : ainsi, dans une série rapportant 70 patients atteints d'hémopathies malignes, un délai de 6 jours ou plus entre le début des signes cliniques et l'instauration d'un traitement actif sur les *Mucorales* était associé à une mortalité de 82,9 % contre 48,6 % si le traitement était instauré au cours des 5 premiers jours.¹

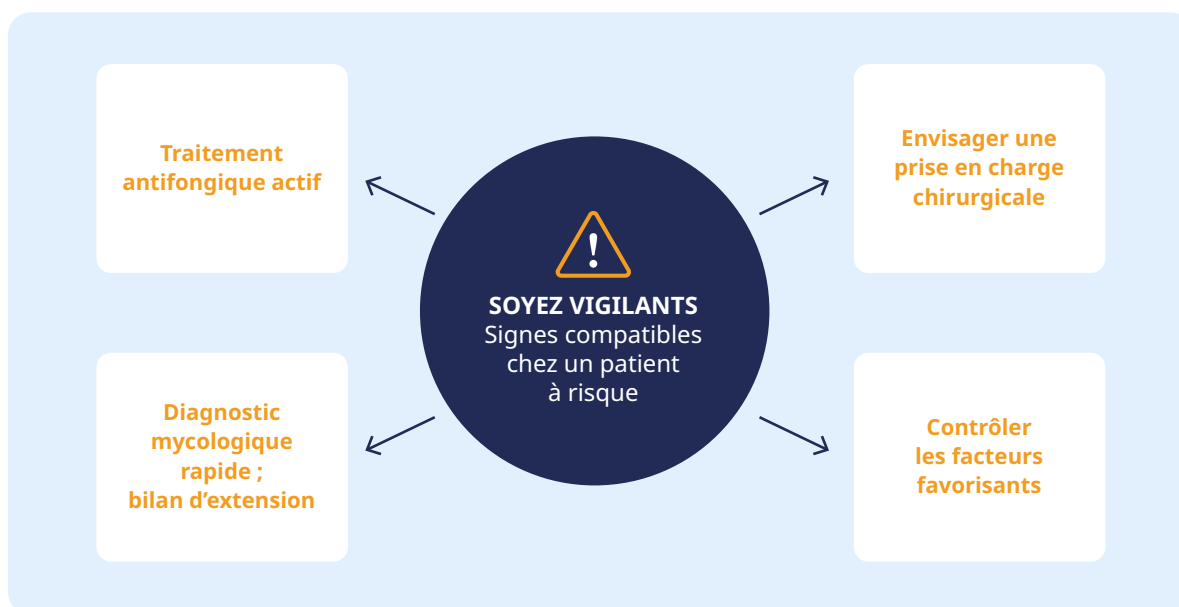


Figure 2 : Les principes d'une prise en charge précoce et rapide.^{1,4}



Malgré cette constatation, les délais de prise en charge sont souvent longs : dans l'étude française RetroZygo, le délai diagnostique moyen était de 2 semaines.³ Plusieurs éléments peuvent expliquer ce délai : tout d'abord, les mucormycoses étant rares, elles peuvent être moins bien connues des praticiens que d'autres infections (notamment l'aspergillose invasive) et donc moins facilement évoquées.⁴ Par ailleurs, la distinction entre une mucormycose et une aspergillose invasive est parfois difficile : les terrains prédisposants chez l'hôte sont proches, à l'exception du diabète plus spécifique aux mucormycoses ; les signes cliniques peuvent être les mêmes, surtout dans les formes pulmonaires ; et la distinction entre les *Aspergillus sp.* et les *Mucorales* est parfois délicate sur les examens directs de mycologie ou sur les examens histologiques. Or, la prise en charge des mucormycoses est différente de celle de l'aspergillose invasive, tant sur le plan des traitements antifongiques utilisés que sur les indications d'une prise en charge chirurgicale.⁴ Enfin, les modalités classiques de diagnostic des mucormycoses (cultures ou biopsies) demandent plusieurs jours de mise en œuvre et manquent de sensibilité.⁷

Dans ce contexte, l'une des priorités actuelles de la prise en charge des mucormycoses est la précocité du diagnostic suivie de la mise en place de traitement spécifique. Les experts recommandent une stratégie de prise en charge très active et reposant sur une équipe pluridisciplinaire, dès la suspicion de mucormycose, notamment chez les patients prenant une prophylaxie antifongique non active sur les *Mucorales*. Cette stratégie repose sur 4 points clés, à mettre en œuvre de façon concomitante dès que le diagnostic de mucormycose est évoqué :

- 1 **Débuter un traitement antifongique efficace contre les *Mucorales* dès la suspicion diagnostique,**
- 2 **Mettre en œuvre des modalités de diagnostic mycologique rapide** (avec examens invasifs si nécessaires : LBA, biopsies) et rechercher des signes de dissémination : scanner cérébral, de la face, thoracique et abdomino-pelvien,
- 3 **Envisager rapidement une chirurgie d'exérèse des lésions si possible,**
- 4 **Contrôler les facteurs favorisant le développement fongique** (équilibre glycémique, baisse de l'immunosuppression, arrêt des corticoïdes, restauration immunitaire...) (figure 2).

Comment améliorer la précocité de la prise en charge ?

MODALITÉS DIAGNOSTIQUES

Les mucormycoses sont des pathologies rares qui regroupent différents tableaux cliniques. Il faut cependant savoir évoquer ce diagnostic au plus vite pour que la prise en charge thérapeutique permette d'améliorer la morbi-mortalité de façon conséquente. Plusieurs cadres nosologiques doivent faire évoquer le diagnostic de mucormycose (figure 3)⁸ :

- La forme « classique » rhino-orbitaire, survenant préférentiellement chez des patients ayant un diabète déséquilibré, se caractérise par une atteinte sinusienne rapidement évolutive avec éléments nécrotiques faciaux ainsi qu'une atteinte orbitaire puis cérébrale. Le caractère angio-invasif des *Mucorales* explique leur capacité à former des thromboses et de la nécrose.
- Les formes pulmonaires primitives ou disséminées des patients atteints d'hémopathies malignes se caractérisent par des tableaux proches de l'aspergilliose invasive : fièvre persistante chez un patient agranulocytaire et/ou présence de nodules pulmonaires éventuellement associés à des atteintes cutanées ou cérébrales (ou de tout autre organe). Les éléments qui permettent d'évoquer une mucormycose sont : un diabète déséquilibré, la prise d'un antifongique efficace contre *Aspergillus spp.* et non efficace sur les *Mucorales* (en prophylaxie ou en curatif), la présence d'une sinusite, de lésions nécrotiques faciales ou d'une inflammation cutanée en regard des lésions pulmonaires, l'existence de nodules pulmonaires multiples ou le signe du « halo inversé » au scanner et enfin la négativité des dosages du galactomannane.⁴ Chez ces patients, des co-infections aspergilliose et mucormycose peuvent survenir, rendant le diagnostic encore plus complexe. En effet, le dosage du galactomannane peut notamment être positif dans ce cas.⁶
- Les autres formes cliniques (cutanées ou cérébrales notamment) plus rares et survenant sur des terrains particuliers, sont aussi de diagnostic difficile. Le caractère rapidement nécrotique des lésions septiques et l'inefficacité des traitements de première intention de l'aspergilliose doivent faire évoquer l'hypothèse d'une mucormycose.⁹

L'élément clé du diagnostic de mucormycose est la confirmation mycologique de la présence de *Mucorales*. La culture est l'examen de référence, mais nécessite un prélèvement parfois invasif, plusieurs jours pour obtenir un résultat, et sa sensibilité peut être mise à défaut comme le montrent les études récentes utilisant le diagnostic par PCR.^{6,7} L'histologie permet de prouver l'infection par *Mucorales* de la mucormycose, mais présente aussi certaines limites : la réalisation d'une biopsie n'est pas dénuée de risque hémorragique, les techniques nécessitent plusieurs jours pour un résultat, et l'examen morphologique seul peut confondre une mucormycose avec une aspergilliose. Deux chiffres illustrent ces difficultés diagnostiques par les méthodes « classiques » : il existe une discordance entre les cultures et l'histologie dans 15 % des cas⁹ et le délai diagnostique moyen était de 2 semaines dans la série RetroZygo.³

Plusieurs techniques ont été développées ces dernières années et sont en cours d'évaluation pour améliorer la faisabilité, la sensibilité et la précocité du diagnostic de mucormycose, notamment :

- Des techniques de PCR ciblées qui peuvent être réalisées sur les tissus prélevés lors de biopsies, ou sur des prélèvements moins invasifs (LBA ou sang).⁵⁻⁷ Elles permettent un diagnostic rapide, sensible et spécifique, avec identification de l'espèce. Leur utilisation plus large nécessite néanmoins une harmonisation entre les différentes PCR développées, et toutes les précautions nécessaires pour éviter les contaminations.⁷
- La spectrométrie de masse à partir de cultures permet une identification d'espèce rapide et spécifique. Cette technique ne s'affranchit pas d'un délai de culture préalable.⁷

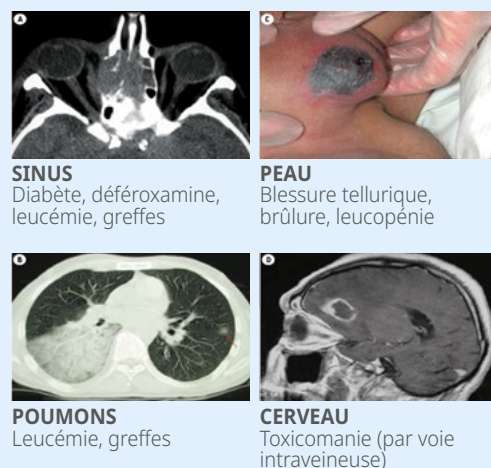


Figure 3 : Formes cliniques et radiologiques les plus fréquentes de mucormycoses selon le terrain du patient.

MODALITÉS THÉRAPEUTIQUES 4,10

Dès la suspicion diagnostique, une prise en charge multidisciplinaire personnalisée permettant une optimisation thérapeutique doit être débutée. Elle repose sur 3 grands axes :

- Un traitement antifongique actif sur les *Mucorales*. Seuls quelques antifongiques sont actifs contre ces champignons : les polyènes, et certains azolés. Certains antifongiques utilisés en première intention dans l'aspergillose invasive ne sont pas actifs contre les *Mucorales*, rendant nécessaire la distinction diagnostique précoce entre ces 2 pathologies.
- Une discussion concernant la possibilité d'une prise en charge chirurgicale rapide d'emblée, qui consiste en une exérèse des tissus nécrotiques et qui peut parfois être délabrante. Chez certains patients, la chirurgie n'est envisageable du fait du terrain ou de la localisation des atteintes fongiques.
- La correction des facteurs favorisant l'infection : restauration immunitaire, contrôle du diabète, modification du traitement immunosuppresseur, oxygénothérapie hyperbare...

Malgré une prise en charge précoce et adaptée, la mortalité de ces infections fongiques reste importante. L'augmentation actuelle de leur incidence et leur pronostic gravissime montre la nécessité d'avancées médicales et scientifiques tant sur le plan diagnostique que thérapeutique.

À RETENIR

- Les mucormycoses sont des infections fongiques invasives rares mais gravissimes, associées à une mortalité de 40 à 50 % malgré les traitements actuellement disponibles.
- Leur incidence est sous-estimée car leur diagnostic est difficile.
- Il existe différentes formes cliniques (rhino-orbitaires, pulmonaires, cutanées et disséminées notamment), différents terrains à risque (diabète, hémopathies malignes, transplantation d'organes solides, traumatismes, brûlures...) et différentes espèces fongiques impliquées.
- Une prise en charge retardée au delà de 6 jours est associée à une mortalité quasi double par rapport à une prise en charge précoce (83 % vs 48 %).
- De nouvelles modalités diagnostiques, basées sur des techniques génomiques ou spectrométriques, permettent d'envisager des diagnostics plus rapides.
- Leur traitement repose sur les rares antifongiques actifs sur les *Mucorales*, comme certains azolés, la chirurgie d'exérèse des lésions si possibles et la correction des facteurs favorisants.

LBA : Lavage broncho-alvéolaire ; **PCR** : Polymerase chain reaction.

Références : [1] Sipsas NV, Gamaletsou MN, Anastasopoulou A, et al. Therapy of Mucormycosis. J Fungi (Basel) 2018;31;4(3). [2] Jeong W, Keighley C, Wolfe R, et al. The epidemiology and clinical manifestations of mucormycosis: a systematic review and meta-analysis of case reports. Clin Microbiol Infect. 2019;25(1):26-34. [3] Lanternier F, Dannaoui E, Morizot G, et al. A global analysis of mucormycosis in France: the RetroZygo Study (2005-2007). Clin Infect Dis. 2012;54(1):S35-43. [4] Kontoyiannis DP1, Lewis RE. How I treat mucormycosis. Blood. 2011;4;118(5):1216-24. [5] Millon L, Herbrecht R, Grenouillet F, et al. Early diagnosis and monitoring of mucormycosis by detection of circulating DNA in serum: retrospective analysis of 44 cases collected through the French Surveillance Network of Invasive Fungal Infections (RESSIF). Clin Microbiol Infect. 2016;22(9):810.e1-810.e8. [6] Scherer E, Iriart X, Bellanger AP, et al. Quantitative PCR (qPCR) Detection of *Mucorales* DNA in Bronchoalveolar Lavage Fluid To Diagnose Pulmonary Mucormycosis. J Clin Microbiol. 2018;56(8). [7] Dadwal SS1, Kontoyiannis DP2. Recent advances in the molecular diagnosis of mucormycosis. Expert Rev Mol Diagn. 2018;18(10):845-54. [8] Herbrecht R1, Sabou M, Ledoux MP. Clinical and radiological aspects of mucormycosis. Med Sci (Paris). 2013;29 Spec No 1:19-24. [9] Rammaert B, Lortholary O. Diagnostic et traitement des mucormycoses en 2014. Réanimation (2014) 23:309-16. [10] Tissot F, Agrawal S, Pagano L, et al. ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients. Haematologica. 2017;102(3):433-44.

Rédaction : Pr Millon (Centre Hospitalier Universitaire - Besançon), Dr Wintenberger : Rédaction médicale (laboratoires MSD, Pfizer) (par intermédiaire d'Elsevier Masson).