

# Les Mucormycoses : des Infections Fongiques Emergentes.

André PAUGAM,  
Laboratoire de Parasitologie-Mycologie  
Hôpital Cochin  
[andre.paugam@aphp.fr](mailto:andre.paugam@aphp.fr)



*XIe Journée Microbiologie Clinique, 25 septembre 2015*

- Liens d'intérêt
  - Astellas, Pfizer, Gilead, MSD

# HDM

- Mme D, 70 ans
- Décembre 2014.
  - Scanner thoracique
    - Nodule du lobe inférieur droit (diamètre 20 mm)
- Janvier 2015
  - Exploration à Cochin
    - Fibroscopie bronchique normale

# ATCD (1)

## – 1995

- 1<sup>ère</sup> transplantation hépatique (HVB fulminante)
  - Dysfonction du greffon
- 2<sup>ème</sup> transplantation
  - Lymphome sur son greffon

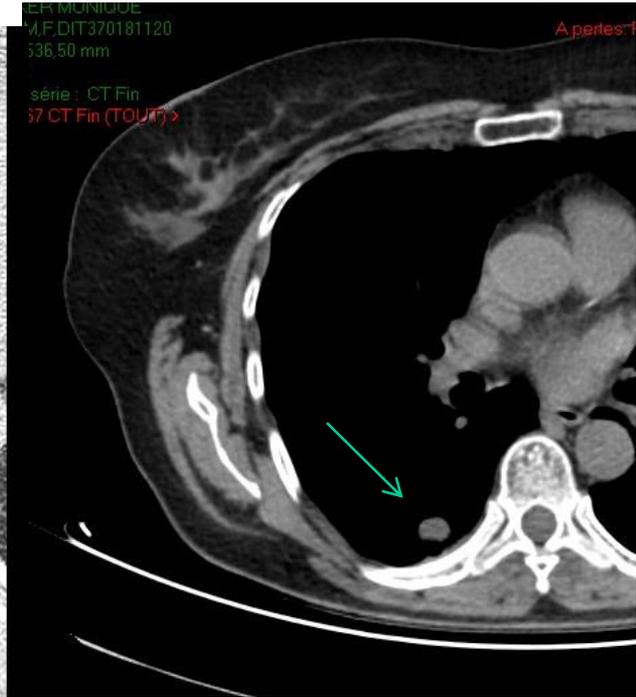
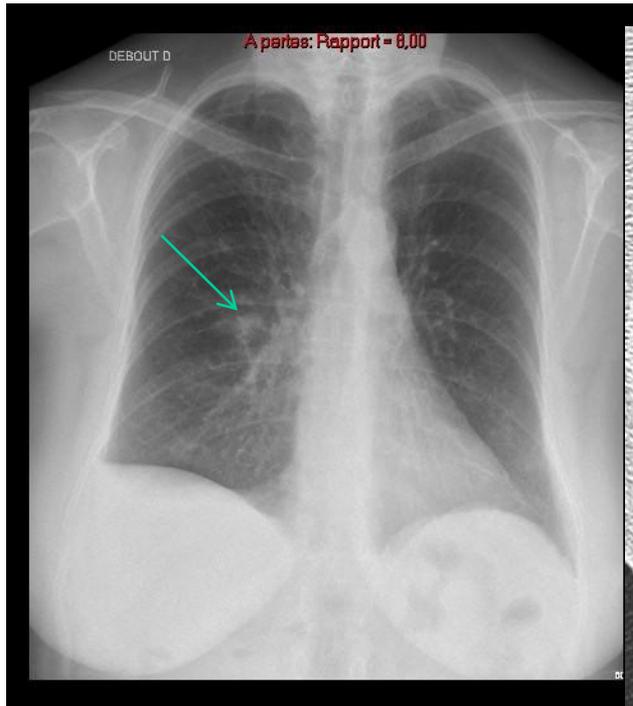
## – 1996

- 3<sup>ème</sup> transplantation
  - Pneumonie bilatérale à Staph. post-op.

# ATCD (2)

- Complication du tacrolimus
  - Diabète
  - HTA

# Radio



# Hypothèses diagnostiques

- **Nodule pulmonaire isolé chez une immunodéprimée**
  - 3 TP hépatiques, 20 ans d'évolution, greffon hépatique fonctionnel
- **Cancer**
  - Meta
  - KBP
  - Lymphome
- **Infection**
  - Bactéries à croissance lente
    - Actinomycose, nocardiose, mycobactérie
  - Virus: CMV
  - Mycoses
    - Aspergillose

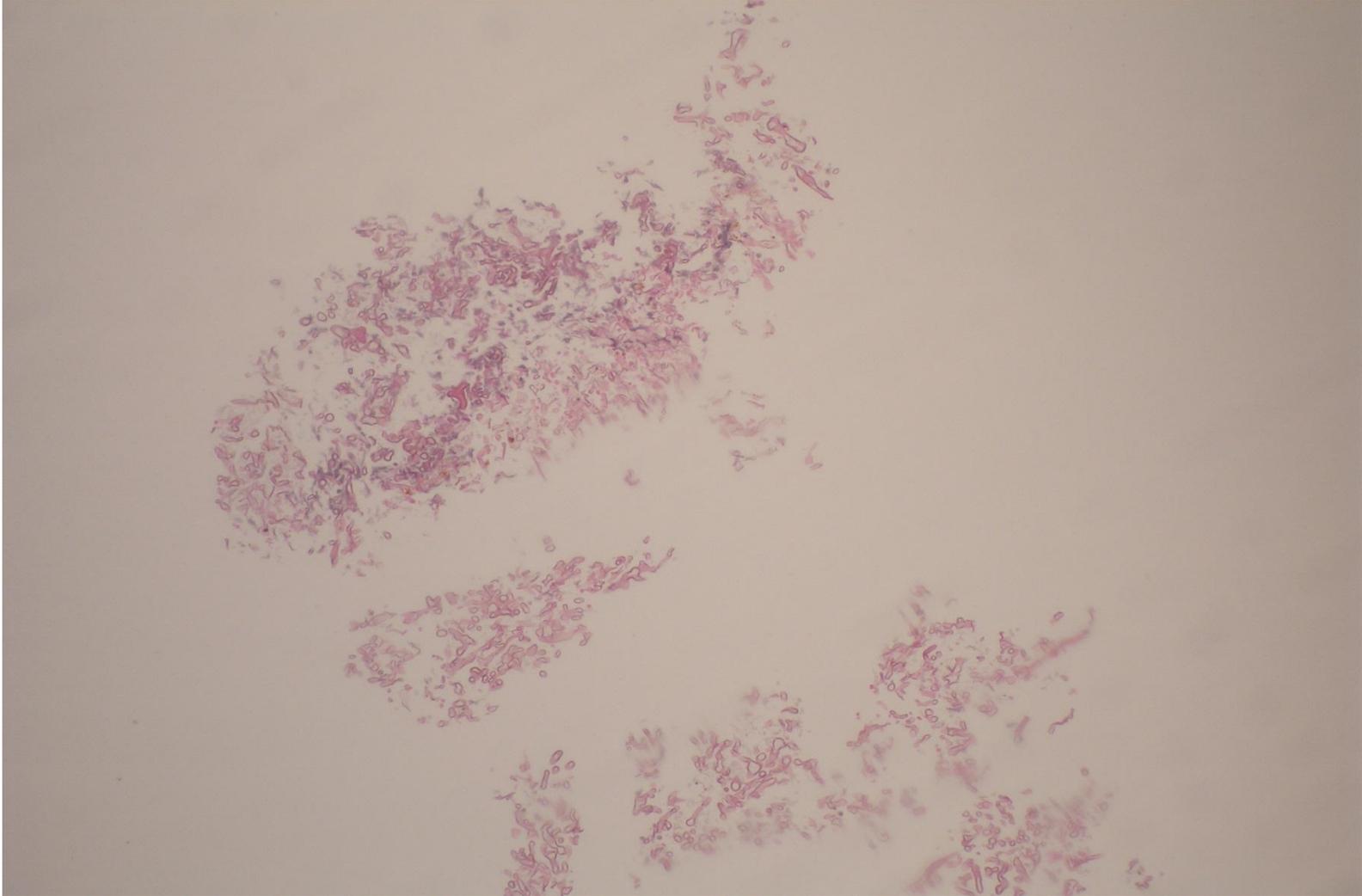
# Biologie

- *Hémocultures* : négatives (10 jours).
- *LBA et aspiration bronchique*
  - Bactériologie, virologie, mycologie et parasitologie : négatives
  - *Recherche de BAAR* : négative.
  - Galactomanane (LBA) : négatif
- *Sérologies VIH 1 et 2* : négatives.
- *Antigénuries légionelle et pneumocoque* : négatives
- *Antigénémie aspergillaire* : négative
- *PCR CMV et herpes* : négatives

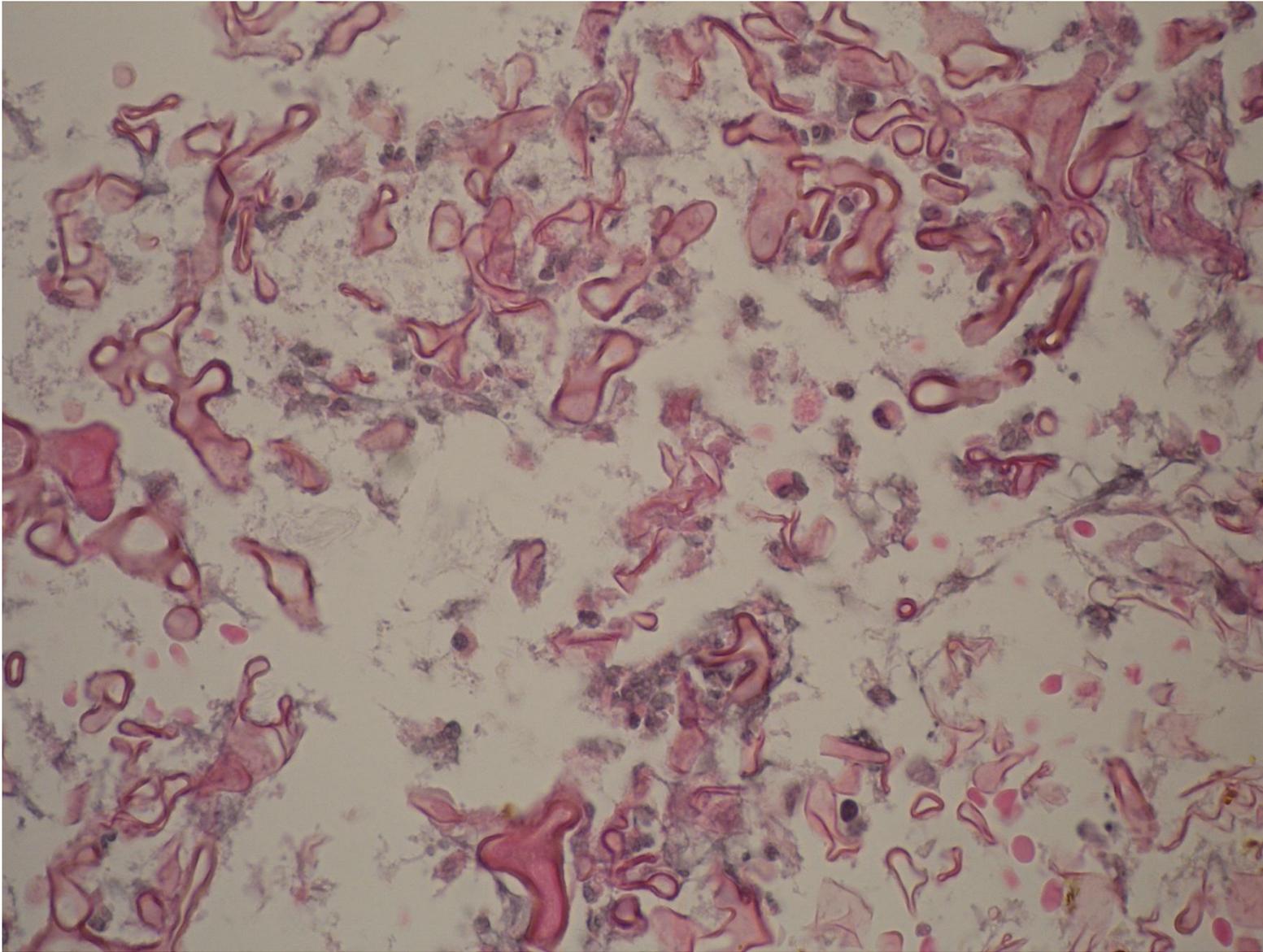
# Biopsie pulmonaire sous scanner

- Nodule lobaire inférieur droit (Nelson)
  - Anapath
    - Localisation de nombreux filaments
  - Microbiologie
    - Absente !!

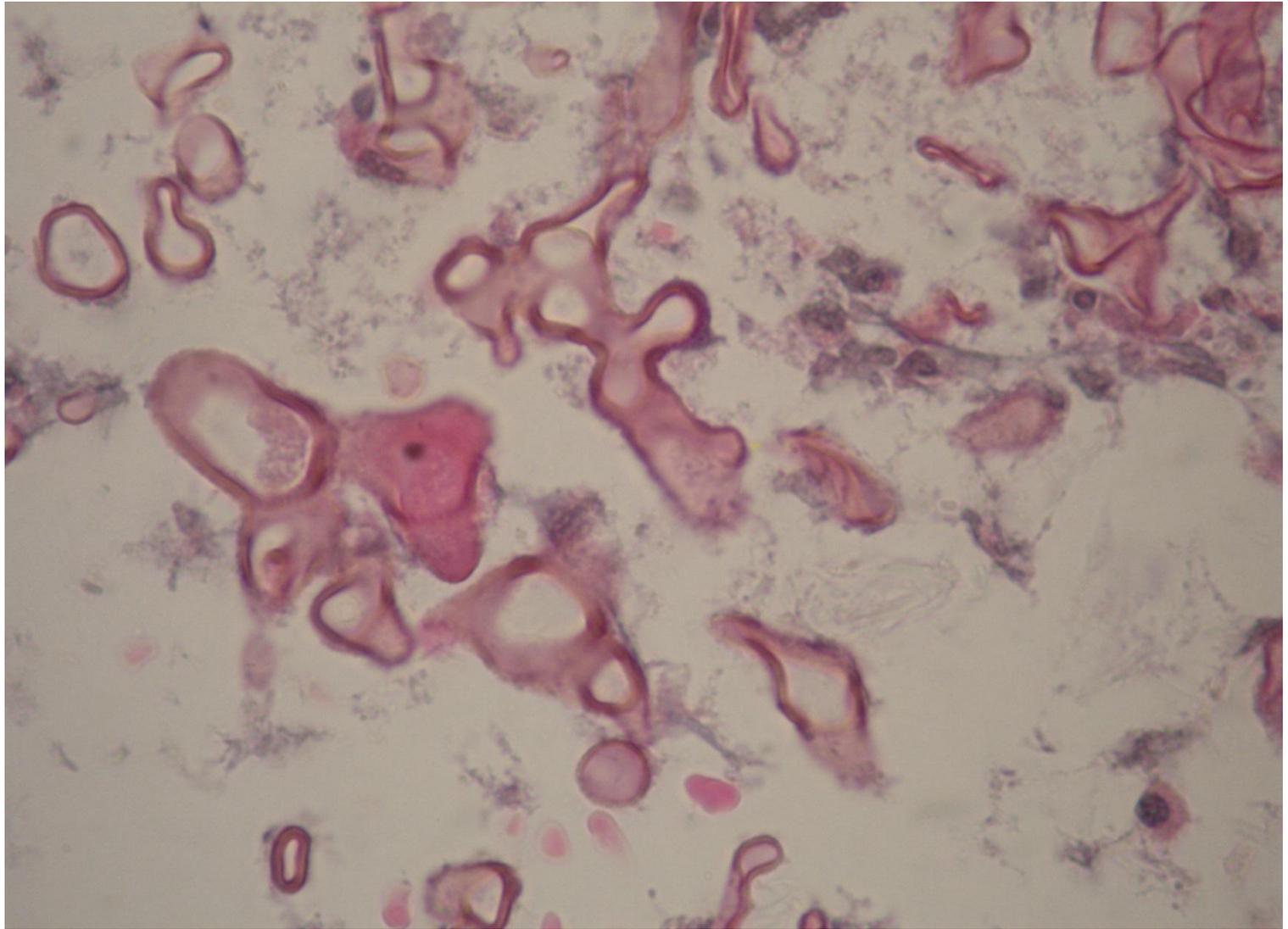
# Anatomopathologie



**x 10 Coloration Hématoxyline Eosine Safran (HES)**

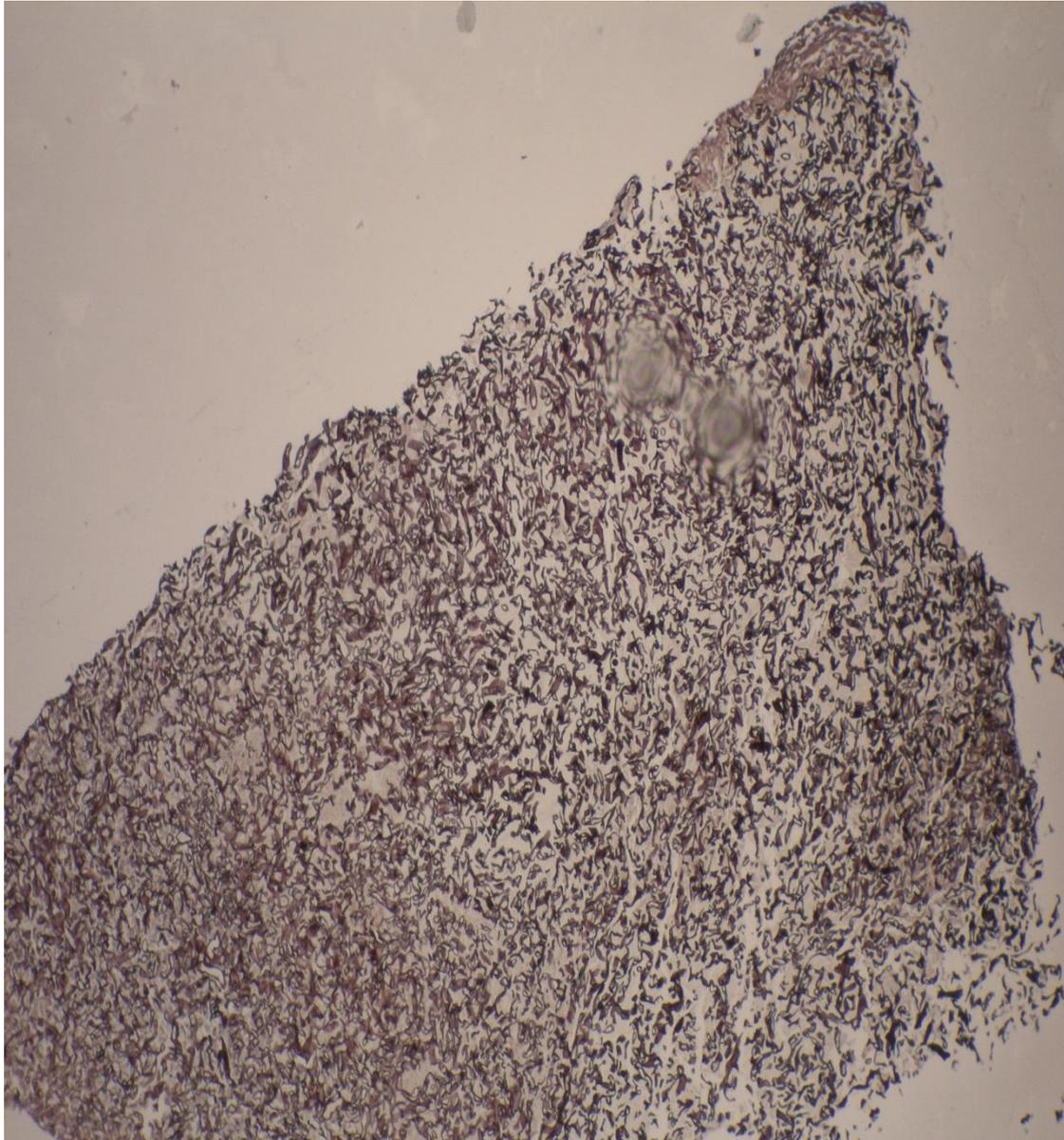


**x 50 Coloration Hématoxyline Eosine Safran (HES)**



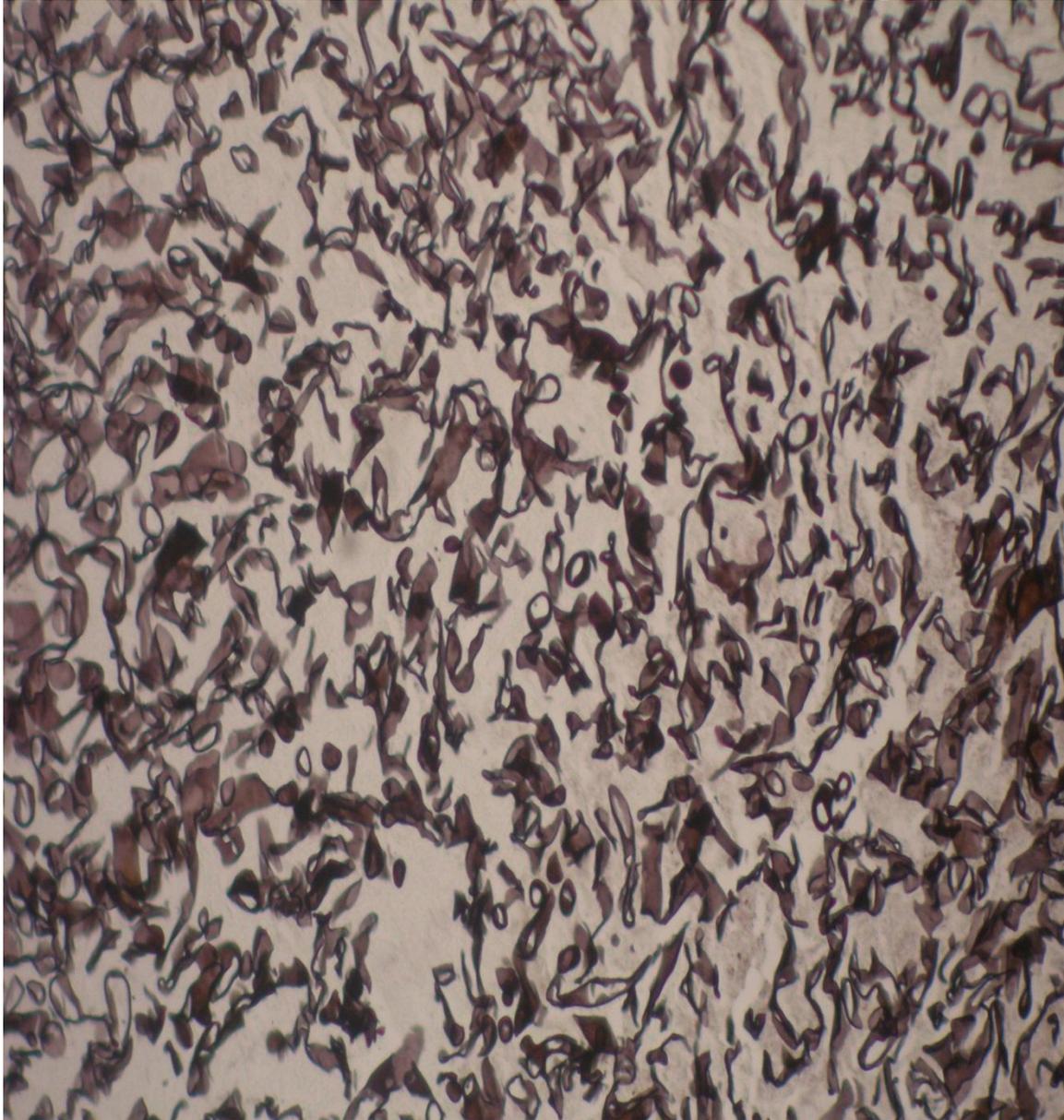
**X 100**

# Anatomopathologie

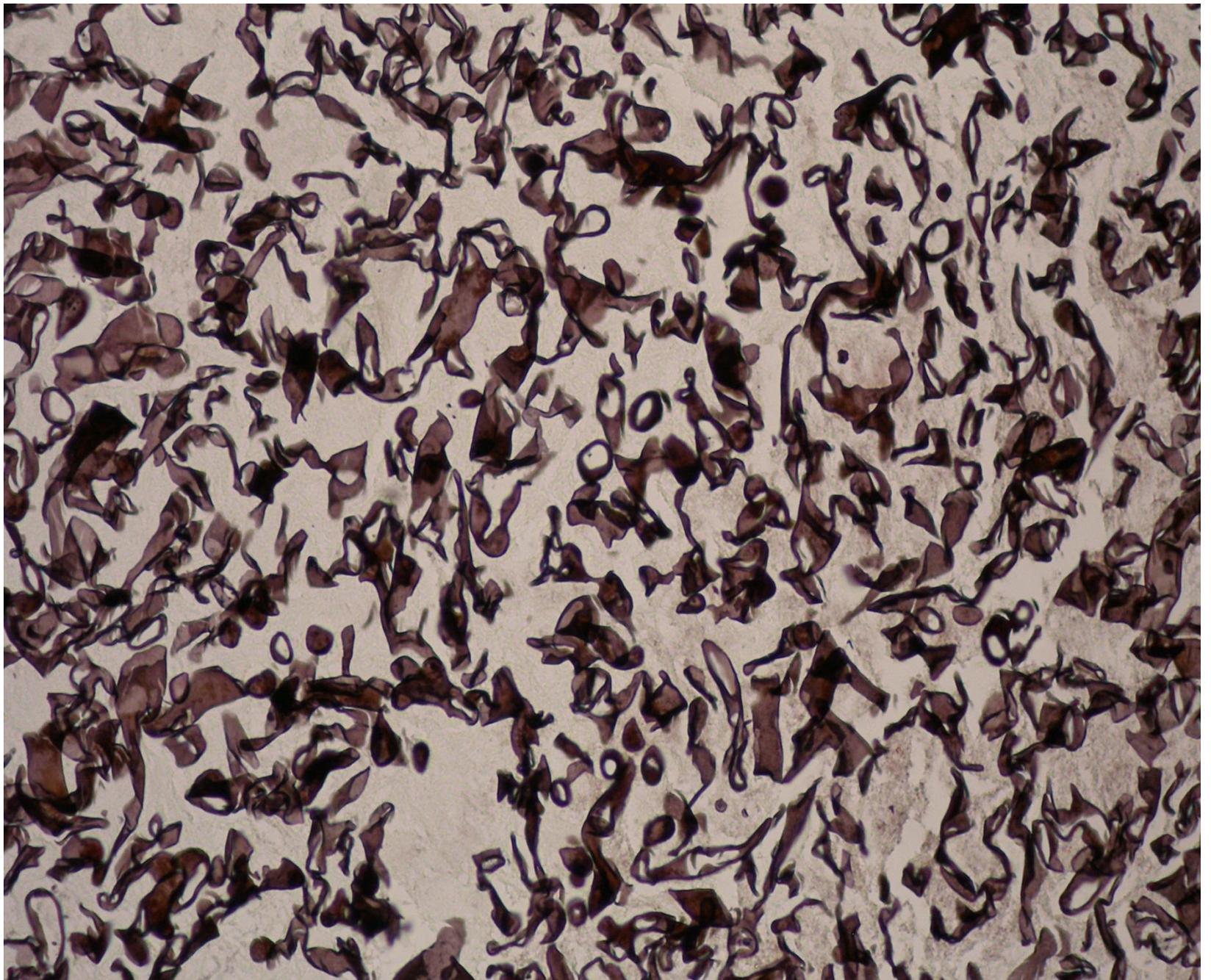


**X 10 Grocott**

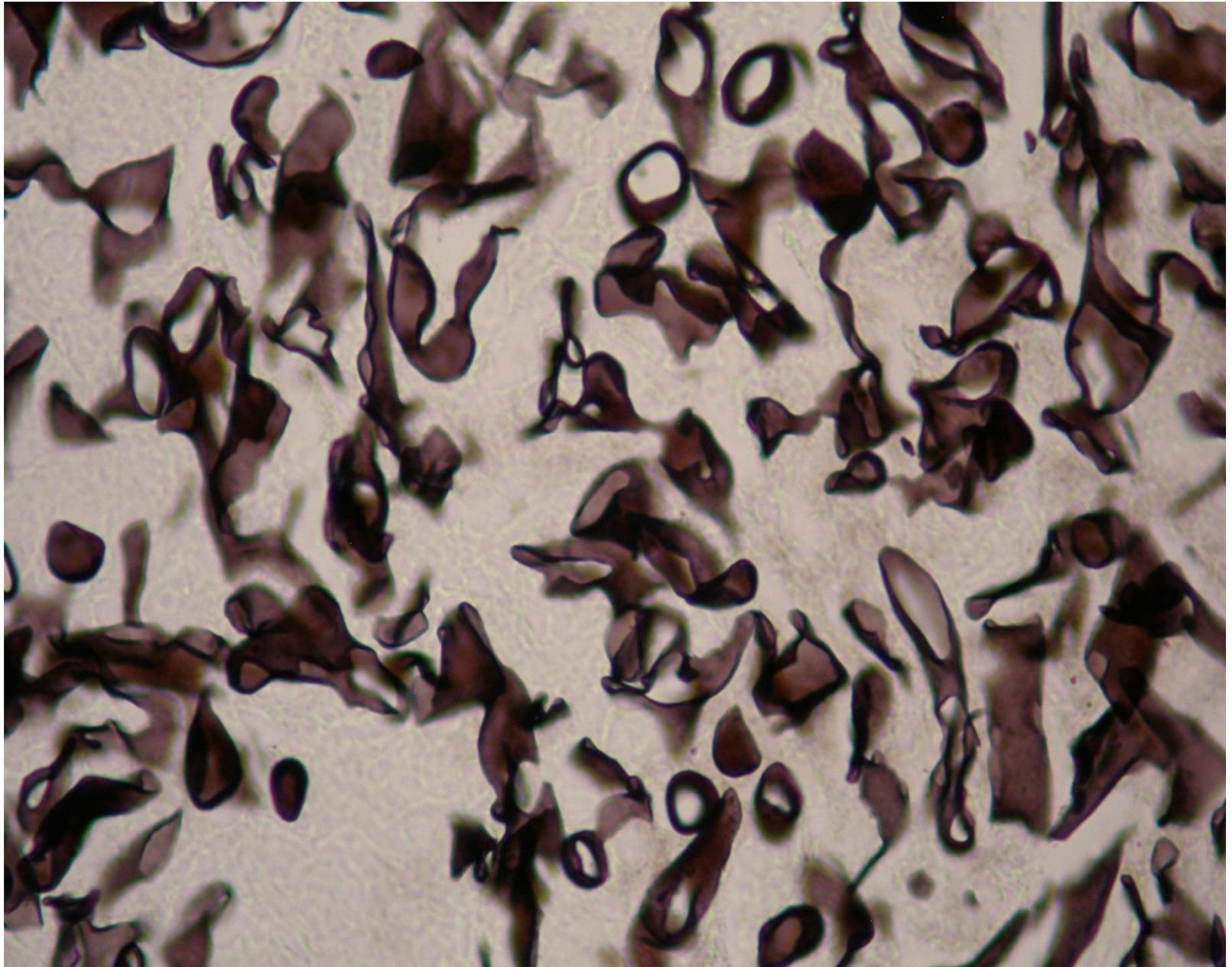
# Anatomopathologie



X 40 Grocott



**X 50 Grocott**

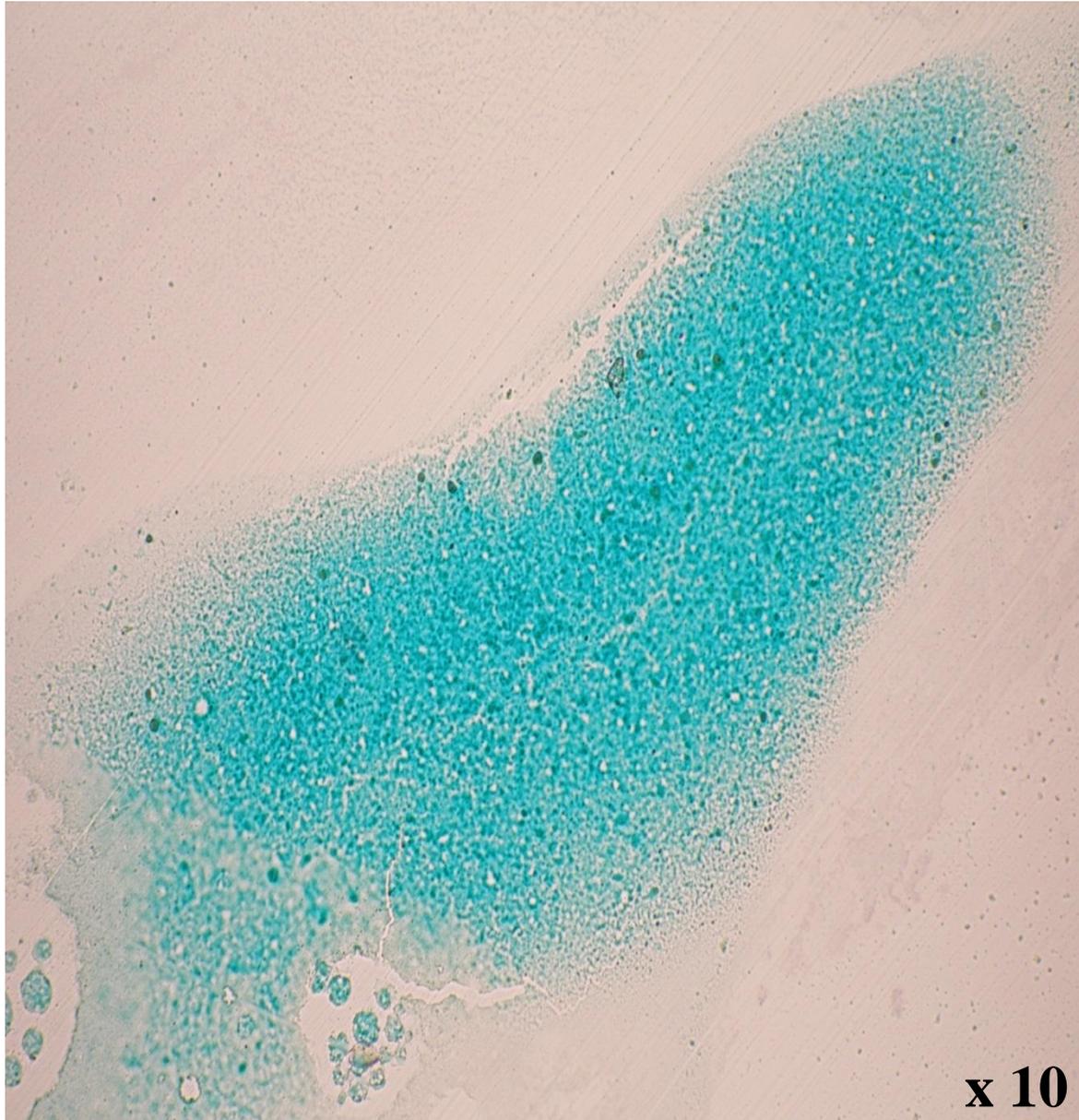


**X 100 Grocott**

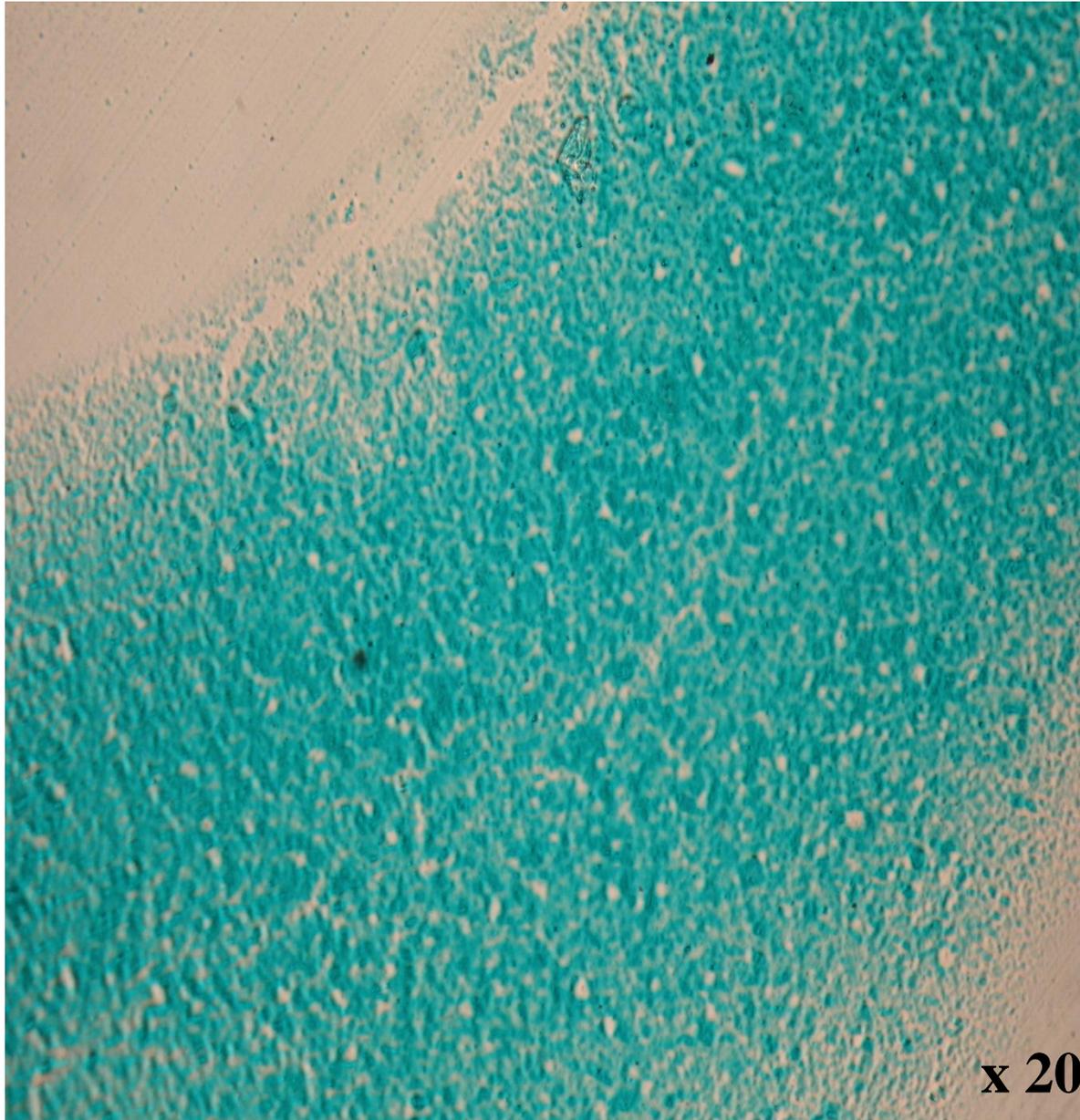
# Prise en charge

- Le 11/02 : Patiente hospitalisée
- Le 13/02 : Intervention chirurgicale
  - But thérapeutique : exérèse nodule pulmonaire
    - Lobectomie inférieure droite
  - Envoi biopsie pulmonaire en Mycologie-Parasitologie

# Apposition biopsie pulmonaire (Grocott)



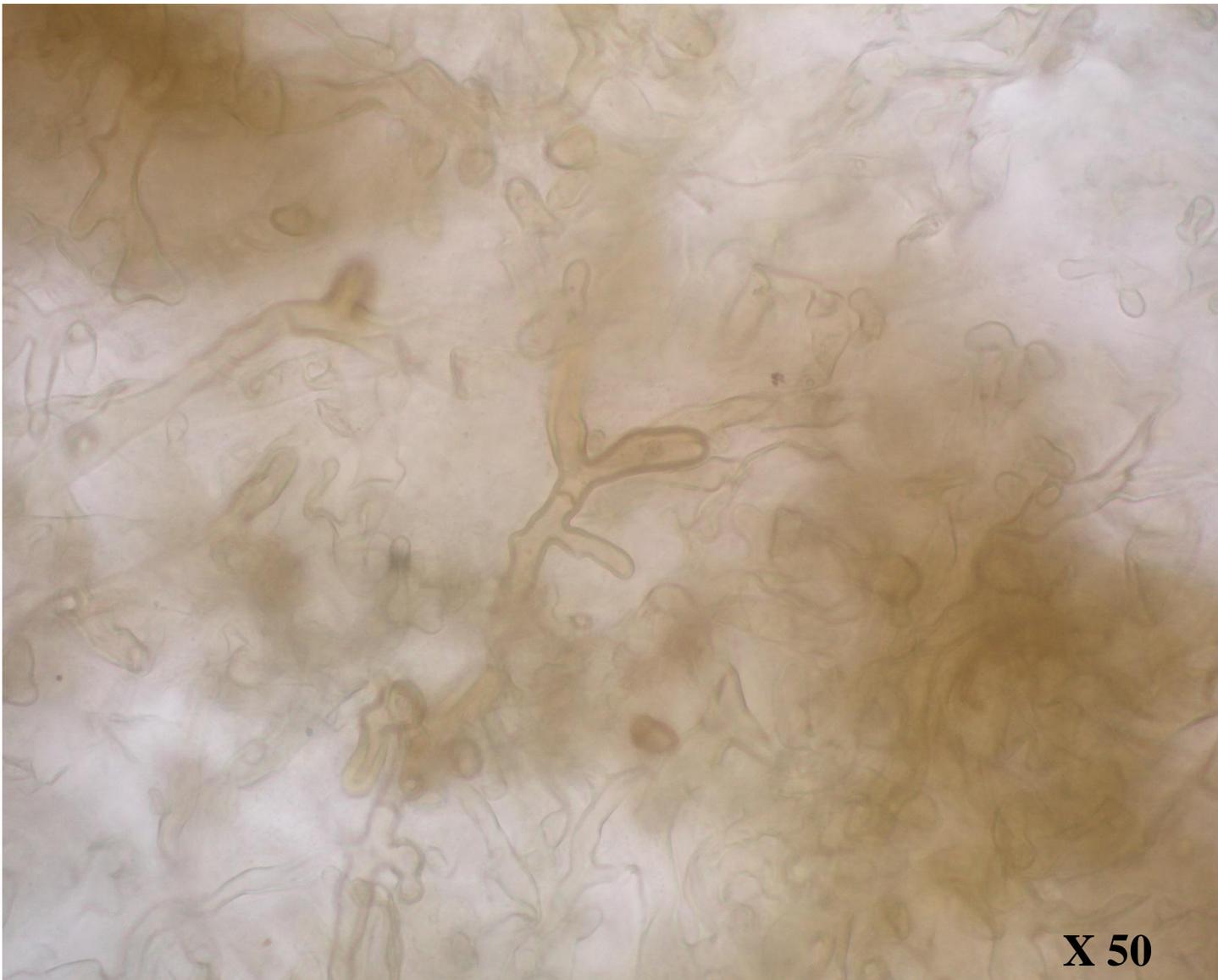
# Apposition biopsie pulmonaire (Grocott)



# Biopsie pulmonaire (noir chlorazol)



X 50

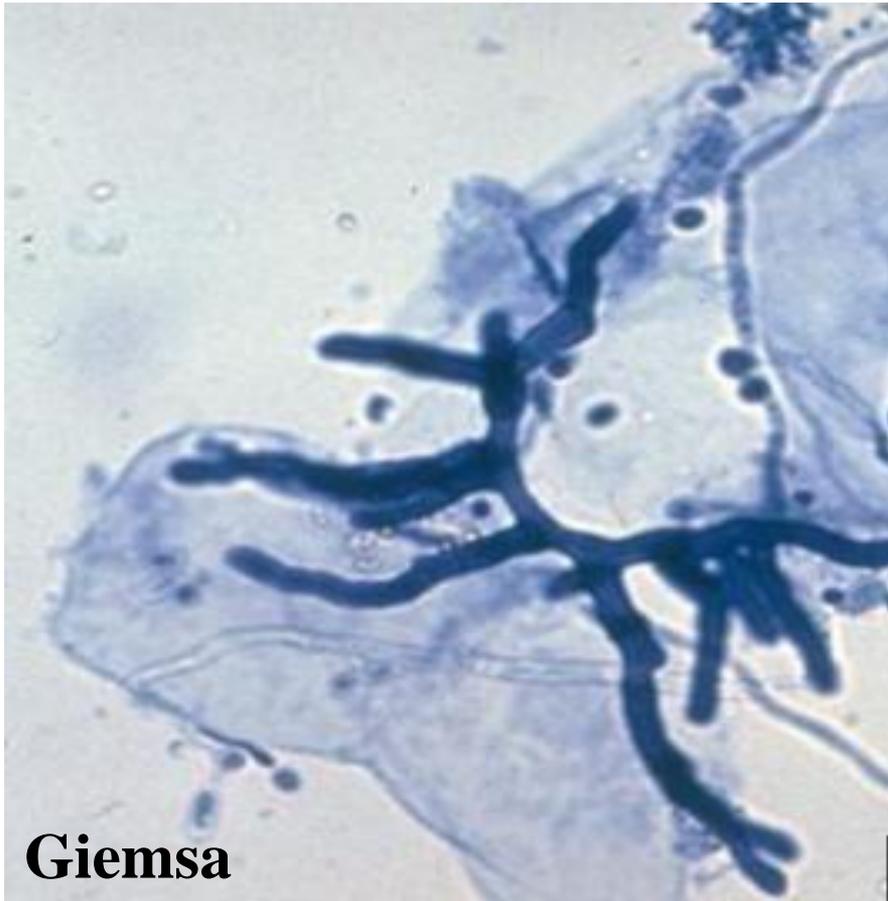


**Filaments mycéliens, irréguliers, larges, rubanés, rares septa.**

# Apposition biopsie pulmonaire (Grocott)

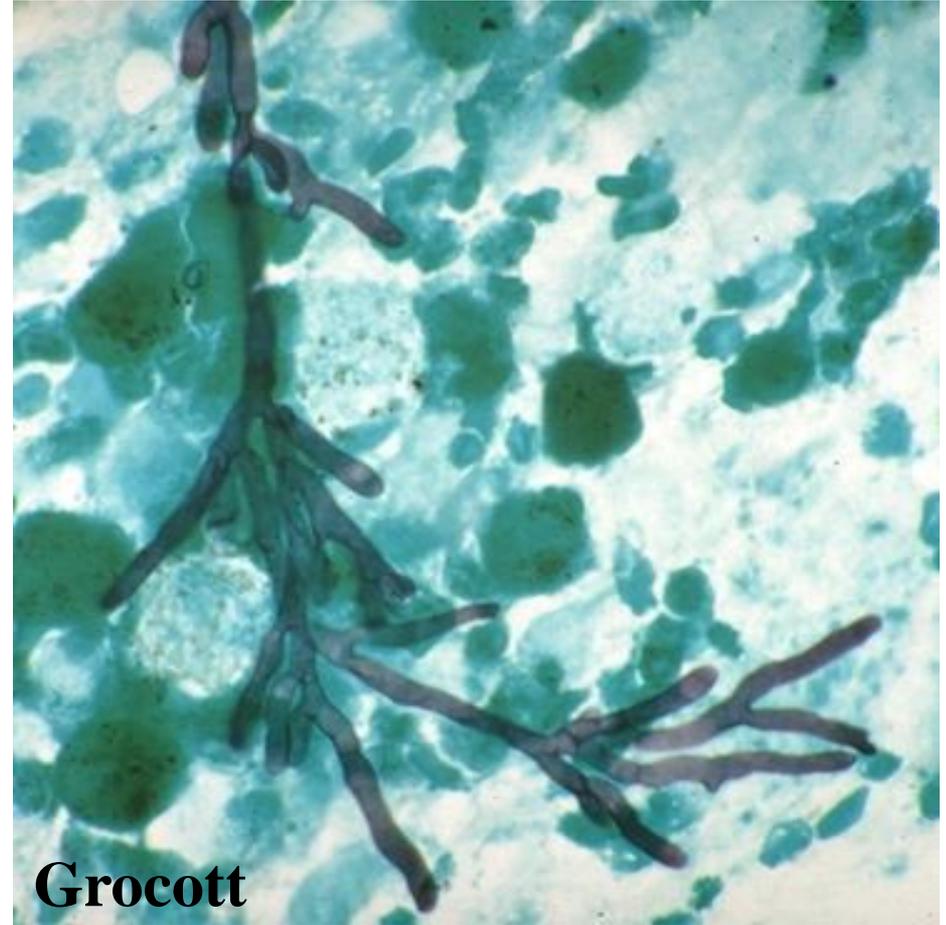


# *Aspergillus* spp



**Giemsa**

- **Filaments**
  - Fins
  - Réguliers
  - Septés,
  - Ramifications à angle aigu.



**Grocott**

*Anofel 4*

# Biologie post-traitement

- **Bactériologie**

- Biopsie du 29/01/15
  - *Pseudomonas aeruginosa*
- Biopsie du 13/02/15
  - *Pseudomonas aeruginosa*

- **Mycologie**

- Biopsie du 13/02/15
  - Négative
- LBA du 16/02/15
  - Négatif

# TTT **chirurgical**

- Diminue la charge fongique
- Facilite la diffusion de l'antifongique
  - Ablation des tissus nécrosés
- Augmente significativement la survie
  - 255 patients traités
    - 11% ATF vs 68% (ATF + chirurgie)

O. Lortholary, Rammaert B.

*Réanimation 2014; 23: 309-16.*

# TTT antifongique

Posaconazole (6 mg /kg/j)

+ amphotéricine B liposomale (5 mg /kg /j)

- Ajustement posologie tacrolimus
- Dosage posaconazole

# **FDR de cette patiente**

## **1) Transplantation hépatique**

Traitement immunosuppresseur par tacrolimus

## **2) Hémopathie**

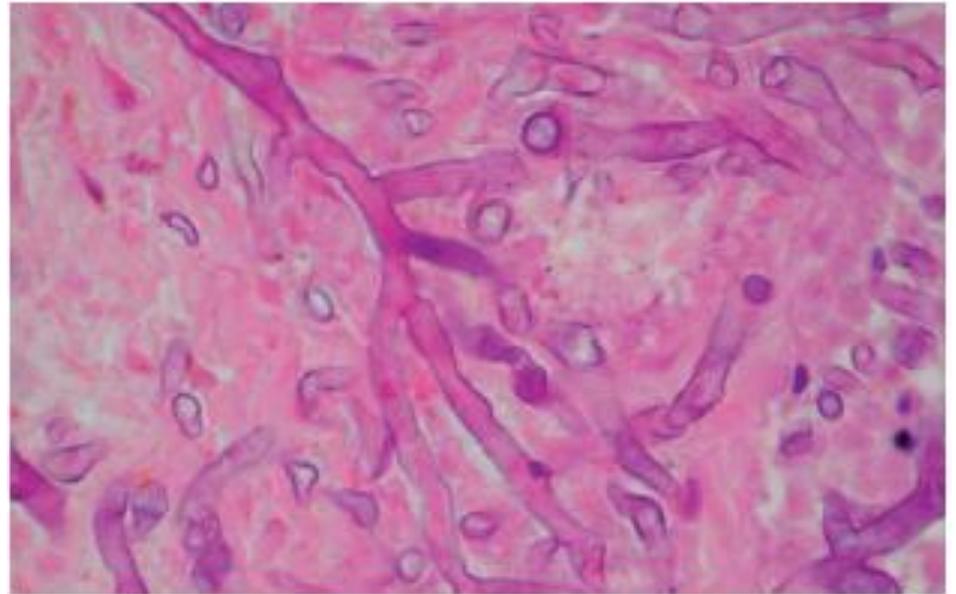
Lymphome du greffon

## **3) Diabète**

Dysfonction des PNN

# Mucormycoses

- **IFI émergente (Hématologie, transplantés)**
  - Contamination
    - Inhalation
    - Traumatismes
  - Menace le pronostic vital
  - Angio-invasif (nécrose)



# Mucorales (zygomycètes)

- **Champignons inférieurs**

- Filaments **irréguliers, larges, non septés**
- Spores asexuées à l'intérieur de sacs (**endospores**)
  - Sporocystes

- **Mucorales** ++++

- *Mucor*,
- *Rhizopus*,
- *Lichtheimia (Absidia)*



# Mucorales

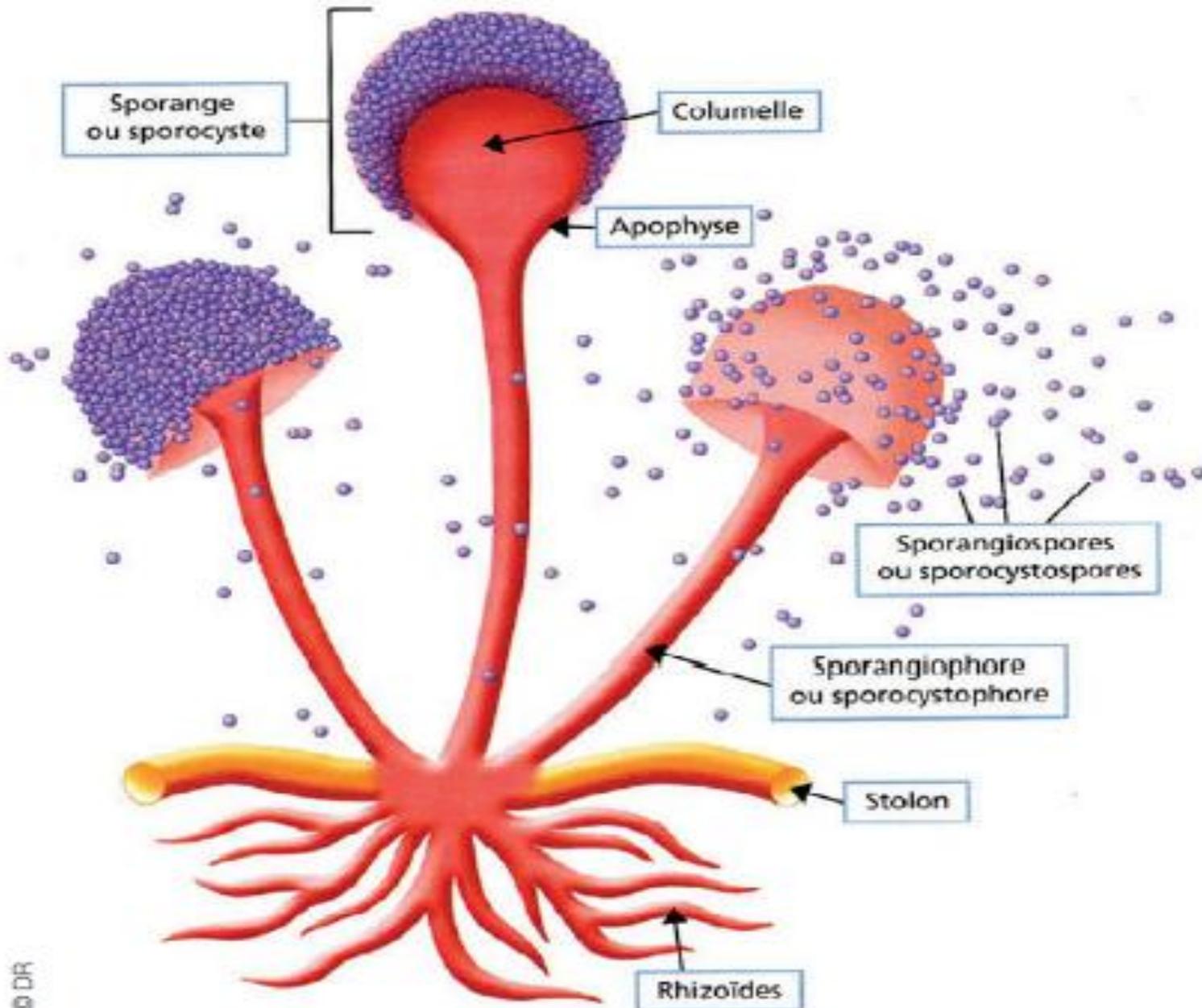
- **Diagnostic**
  - Prélèvements
    - Respiratoires, biopsies
  - Examen direct +++
  - Histologique +++
- **Culture**
  - Pousse rapide
    - **Négative 30%**





**Mycélium aérien,  
cotonneux,  
pousse en hauteur,  
gris en vieillissant.**

# Schéma général des mucormycoses



# Mucormycoses

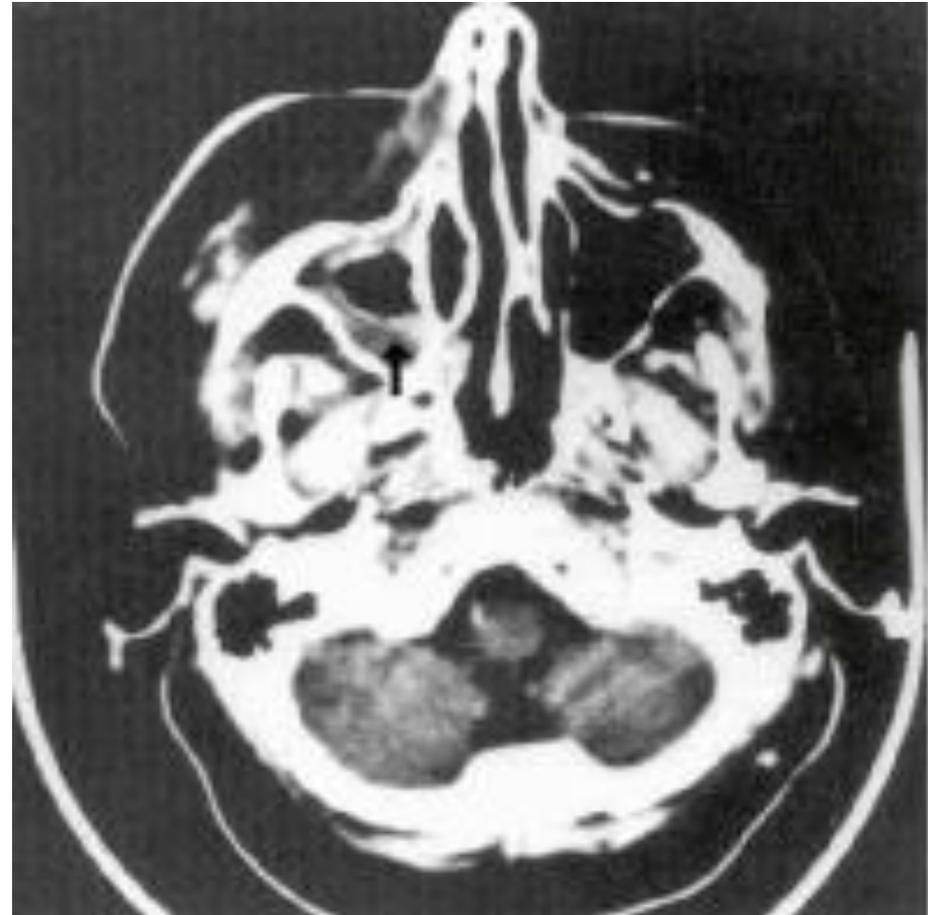
- **Clinique**

- Atteintes rhinocérébrales (diabétique)
- Atteintes cutanées (brûlure, accident de motos)
- Atteintes pulmonaires, digestives, rénales (hémopathies, transplantés).

- **Radiologique**

- Macronodules proches des vaisseaux
- Infiltrats
- Epanchements
- Lésions excavées

# Mucormycoses



# Mucormycoses



# Epidémiologie

- Espèces les + fréquentes
  - *Rhizopus sp* et *Lichtheimia sp*.
- Anciennement : infection fongique du diabétique
  - Dysfonction des PNN
- Actuellement
  - Neutropénie = 1er facteur de risque (Hématologie)
  - Diabète, Traumatisme, Transplantation d'organes solides : 4ème facteur de risque (hépatique).
- Mortalité
  - 48% à 3 mois si localisations pulmonaires

Lortholary O, Rammaert B.  
Diagnostic et traitement des mucormycoses en 2014.  
Réanimation 2014; 23: 309-16.

# Diagnostic (1)

- Mise en évidence des **filaments**
  - Direct
  - Histologie
- Prélèvements profonds : **biopsies++**



Anofel 4

# Diagnostic (2)

## – PCR

- Biopsie
- Sérum (QS)

## – Culture

- **Hémocultures jamais +**
- Identification
  - Microscopie
  - Spectrométrie de masse : MALDI-TOFF.

# Quantitative polymerase chain reaction detection of circulating DNA in serum for early diagnosis of mucormycosis in immunocompromised patients

*L. Millon et al. Clin Infect Dis 2013; 56: 95-101*

## Etude rétrospective (2004-2012)

10 patients mucomycoses prouvées

Histologie (culture et/ou biologie moléculaire)

## 3 qPCR

- *Lichtheimia corymbifera*

- *Mucor amphibiorum/circinelloides/hiemalis/indicus/mucedo/racemosus/ramissimus*

- *Rhizomucor meihei/pusillus/variabilis*

## Témoins (n=51)

10 patients sans hémopathies

10 patients avec hémopathies sans IFI

17 patients avec API (prouvées, probables)

14 patients avec Pneumocystose

## Quantitative polymerase chain reaction detection of circulating DNA in serum for early diagnosis of mucormycosis in immunocompromised patients

L. Millon et al. *Clin Infect Dis* 2013; 56: 95-101

N	Terrain	Localisation	Biopsie J0	Agent	T (j)
1	Dénutrition, alcoolisme	Disséminée	Peau	<i>L. corymbifera</i>	/
2	Lymphome de Hodgkin	Disséminée	Poumon, foie	<i>L. corymbifera</i>	-3
3	LAL	Rhinocérébral	Sinus	<i>L. corymbifera</i>	-8
4	Polytraumatisé	Cutanée	Peau	<i>Lichtemia sp</i>	0
5	LNH + diabète	Disséminée	Rein	<i>L. ramosa</i>	-23
6	Anémie aplastique	Disséminée	Sinus	<i>R. oryzae</i>	-10
7	LAM	Pulmonaire	Poumon	<i>R. oryzae</i>	-68
8	Allogreffe de moelle	Rhinocérébral	Sinus	<i>R. pusillus</i>	-18
9	Transplanté (rein)	Disséminée	Poumon, cœur	<i>R. pusillus</i>	-4
10	LAM	Disséminée	Foie, rate	<i>Rhizomucor</i>	-49

T = Délai (J0-PCR+)

LAL : Leucémie Aiguë Lymphoïde, LNH : Lymphome Non Hodgkinien,

LAM : Leucémie Aiguë Myéloïde

## **Quantitative polymerase chain reaction detection of circulating DNA in serum for early diagnosis of mucormycosis in immunocompromised patients**

*L. Millon et al. Clin Infect Dis 2013; 56: 95-101*

### **PCR performante**

- Spécificité 100% (50/50)
- Sensibilité 90% (9/10)
- Diagnostic précoce  
de J-49 à J-3 pour les formes disséminées

### **Perspectives : diagnostic et dépistage des patients à risque (hématologie)**

- Leucémie aiguë
- Chimiothérapie intensive aplasante
- Allogreffés de moelle

□ **Conclusion : test non invasif devant permettre une prise en charge thérapeutique optimale (chirurgie, amphotéricine).**

# Traitement = Antifongique + chirurgie

- **Le plus précocement** possible : améliore le pronostic
- **2 phases**
  - Phase d'induction : 1 mois
  - Phase d'entretien > 2mois
- **Amphotéricine B liposomale** (7-10mg/kg/j)
- **Posaconazole cp**
  - Relais PO chevauchement avec ampho B
  - Dosage sérique

**Merci**  
**de votre attention**