

Les Mucormycoses : des Infections Fongiques Emergentes.

André PAUGAM,
Laboratoire de Parasitologie-Mycologie
Hôpital Cochin
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^{ère} transplantation hépatique (HVB fulminante)
 - Dysfonction du greffon
- 2^{ème} transplantation
 - Lymphome sur son greffon

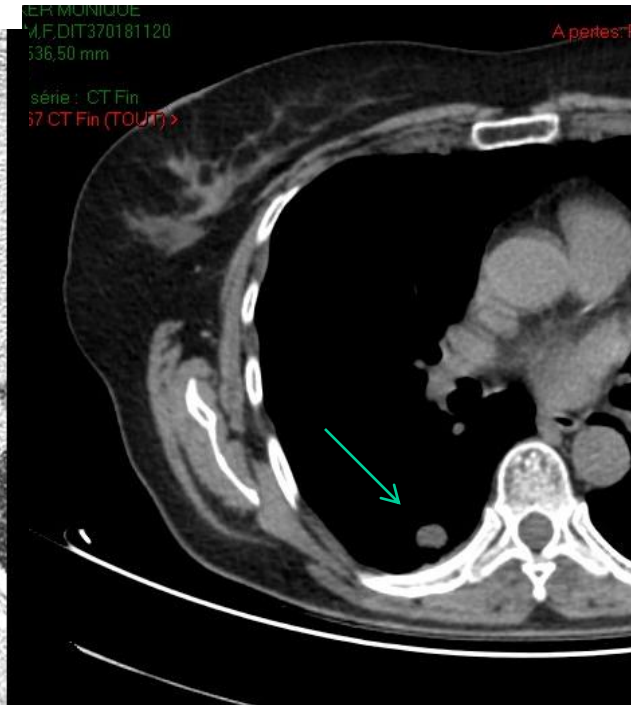
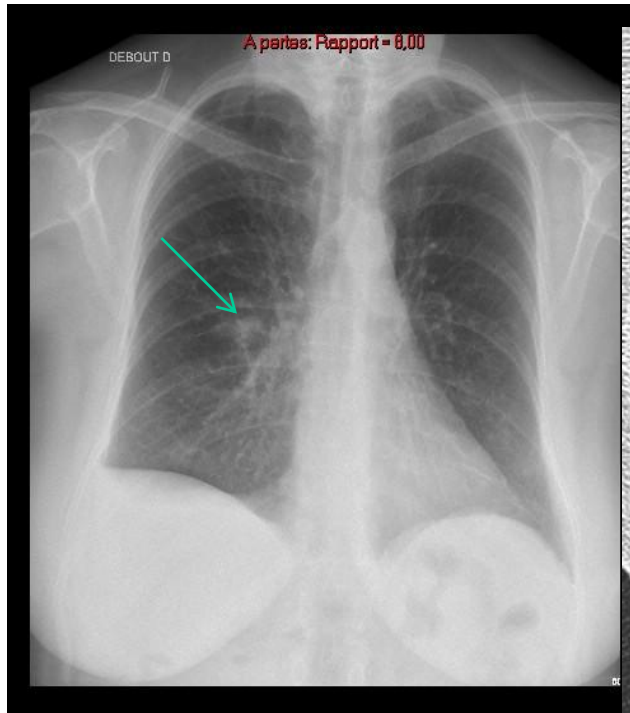
– 1996

- 3^{ème} 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

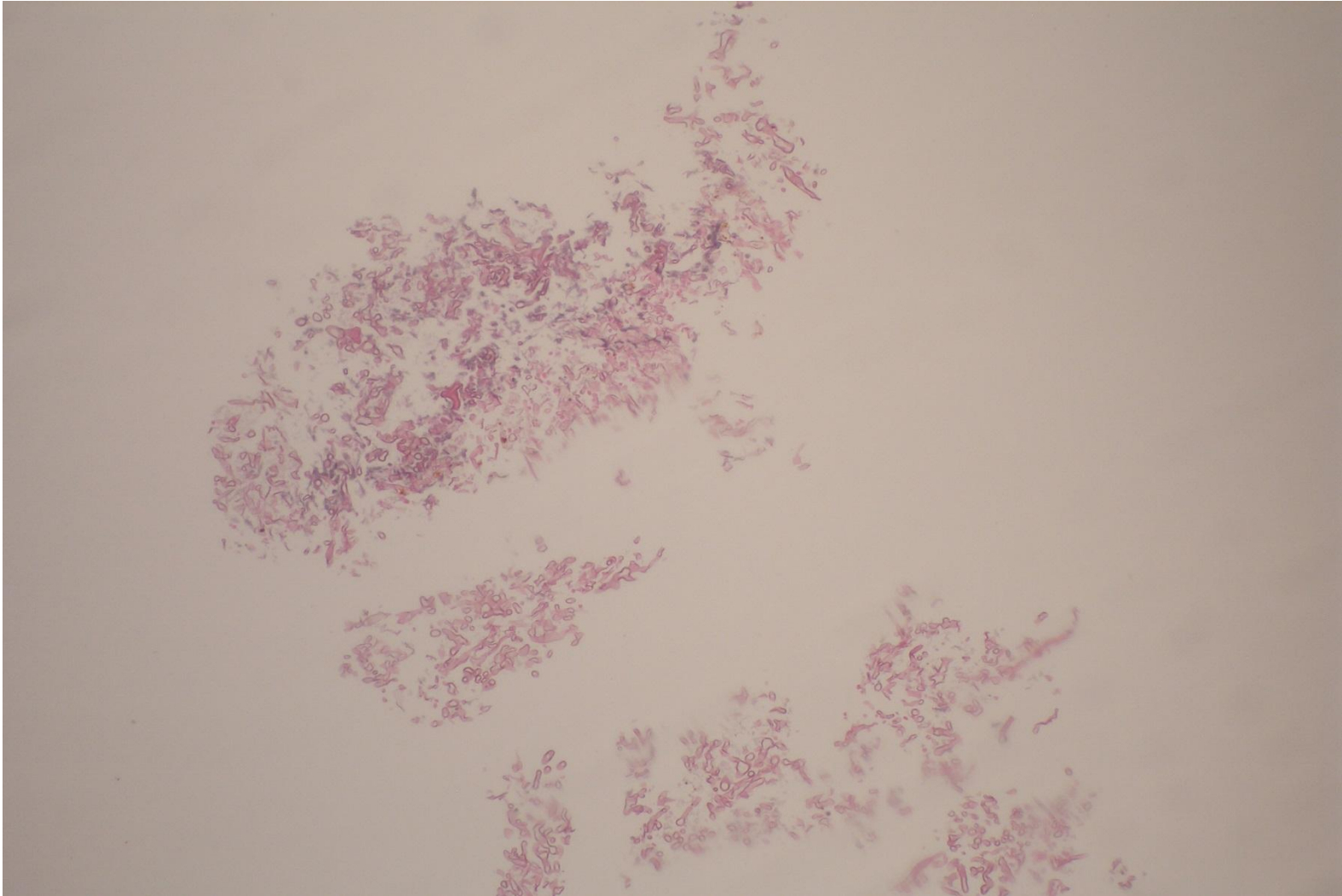
Biologie

- *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

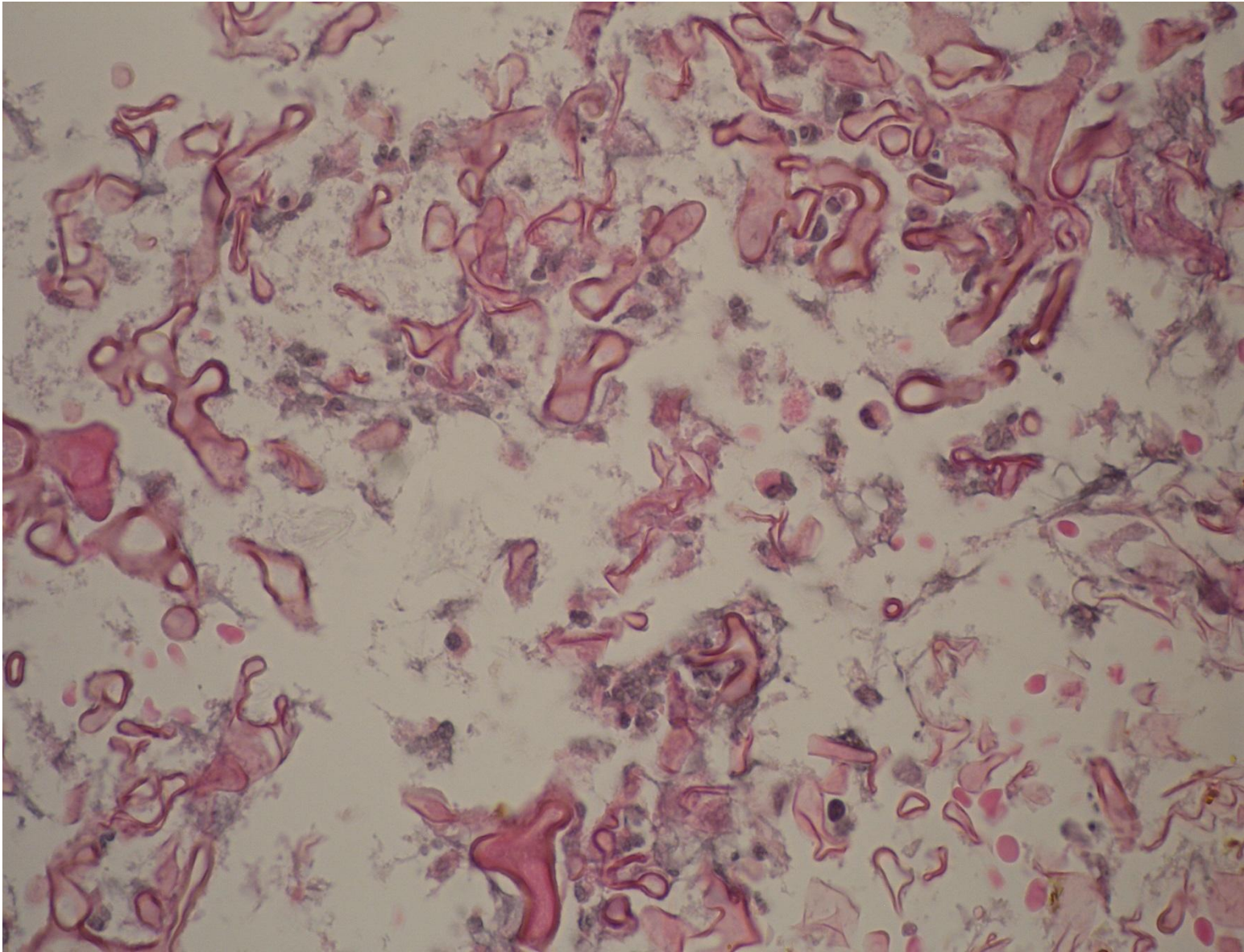
Biopsie pulmonaire sous scanner

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

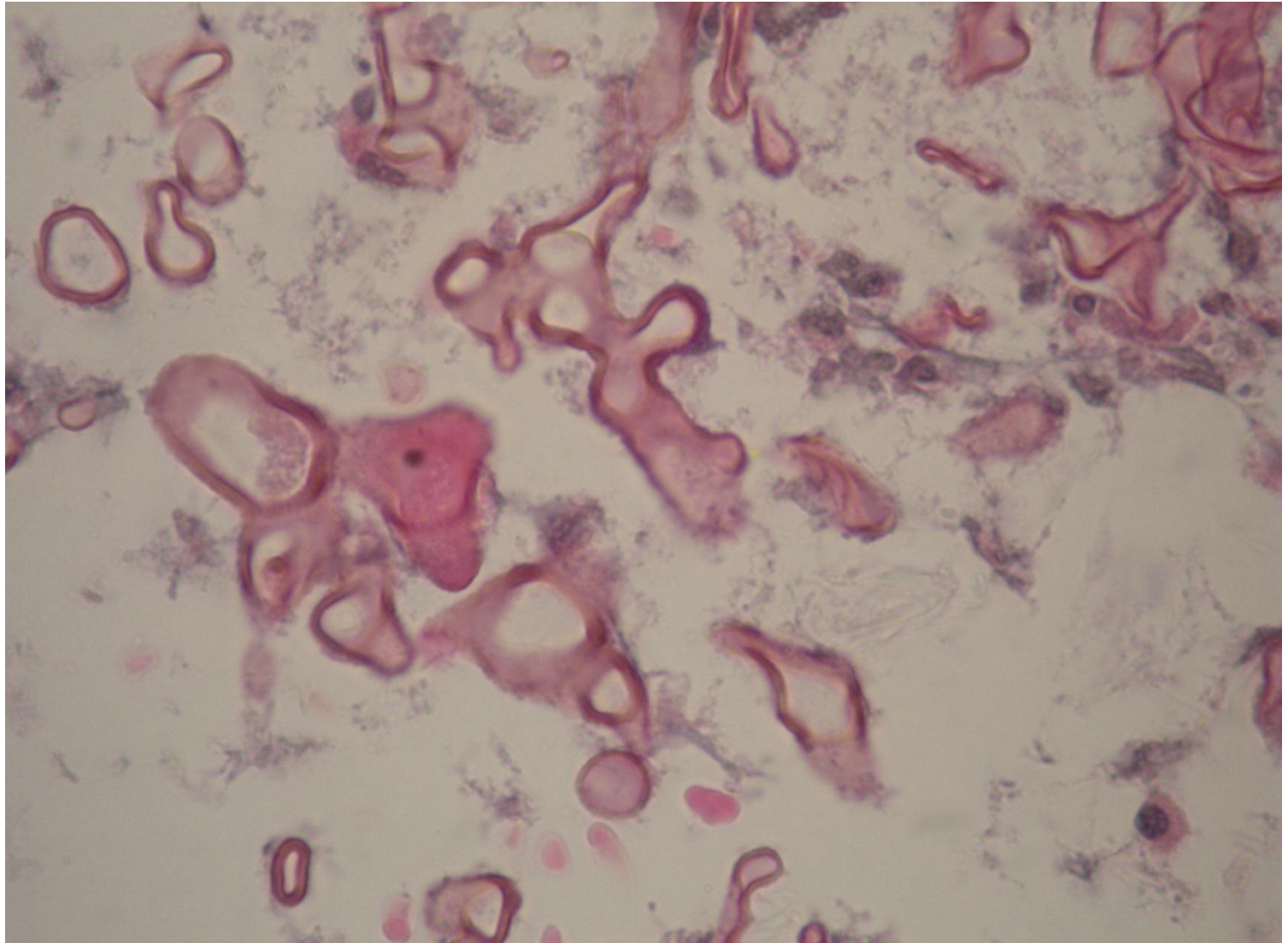
Anatomopathologie



x 10 Coloration Hématoxyline Eosine Safran (HES)

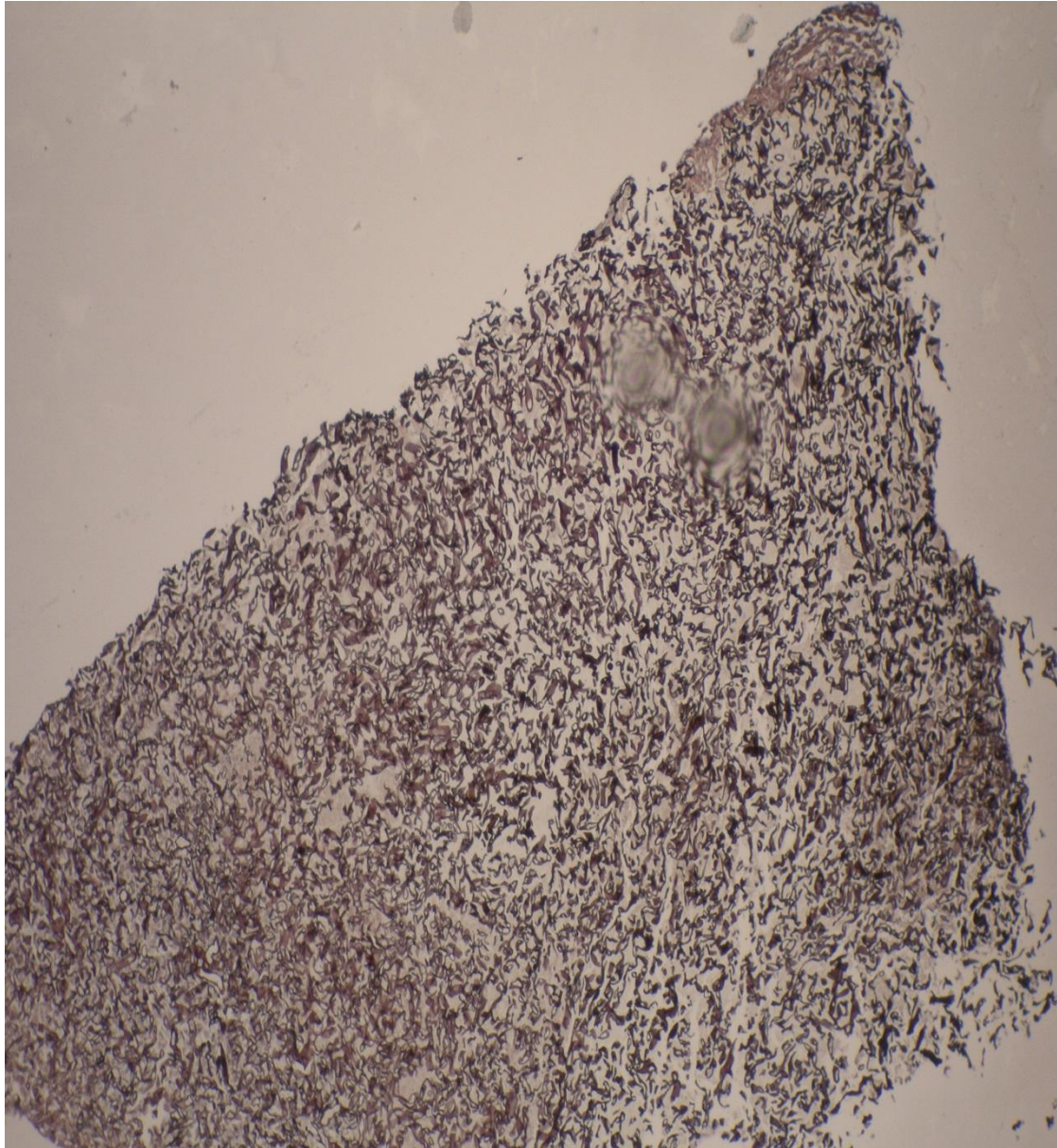


x 50 Coloration Hématoxyline Eosine Safran (HES)



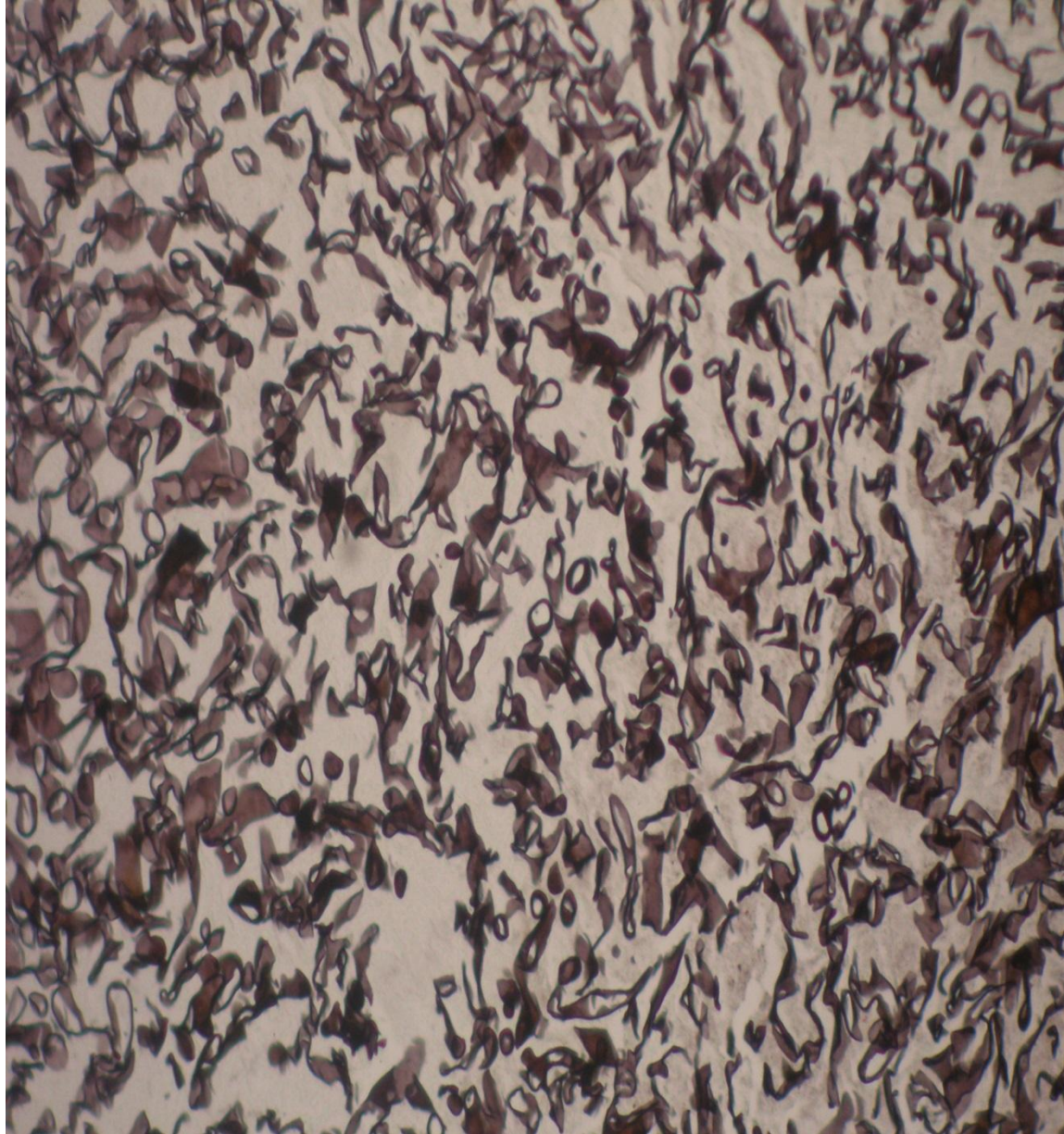
X 100

Anatomopathologie

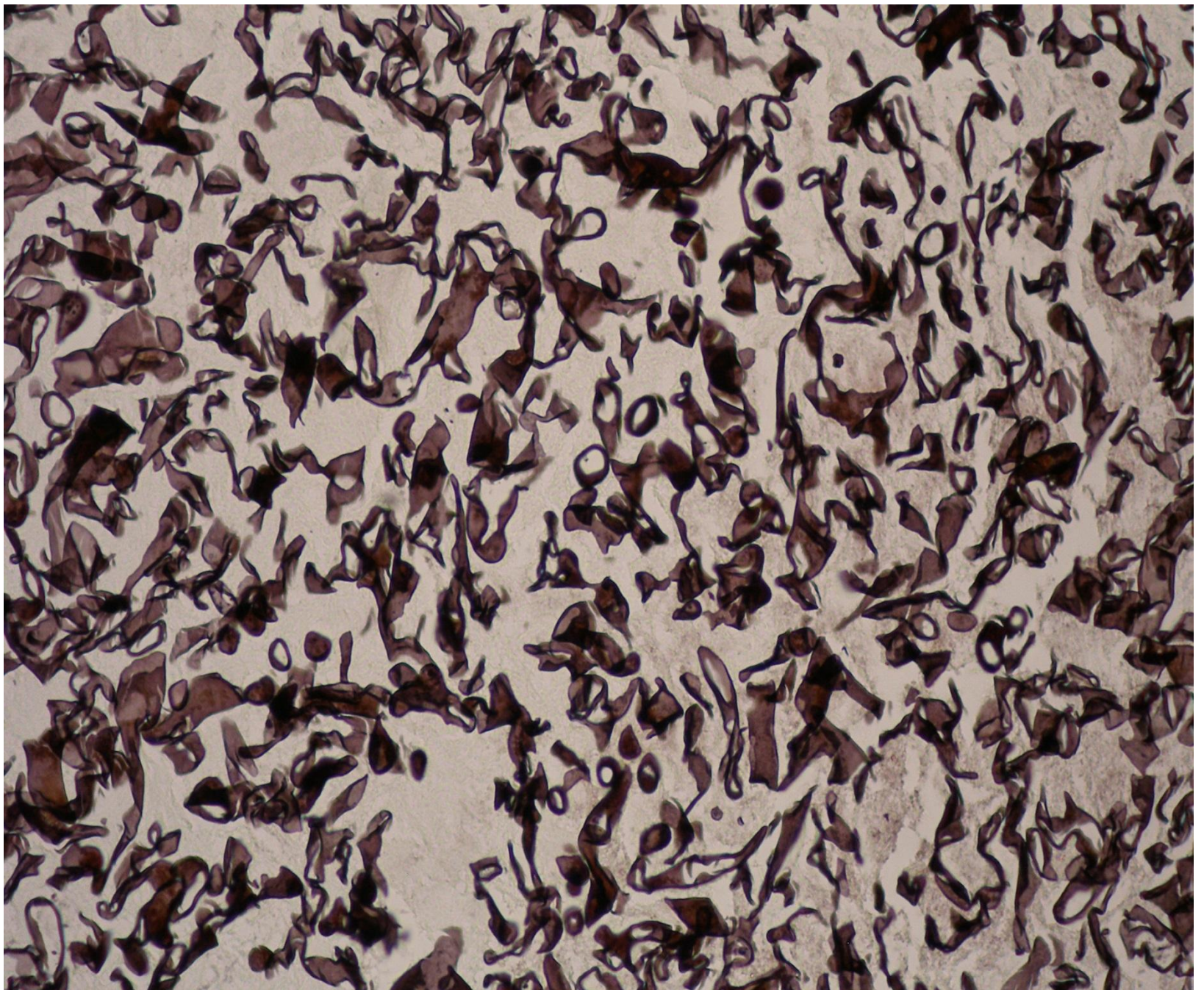


X 10 Grocott

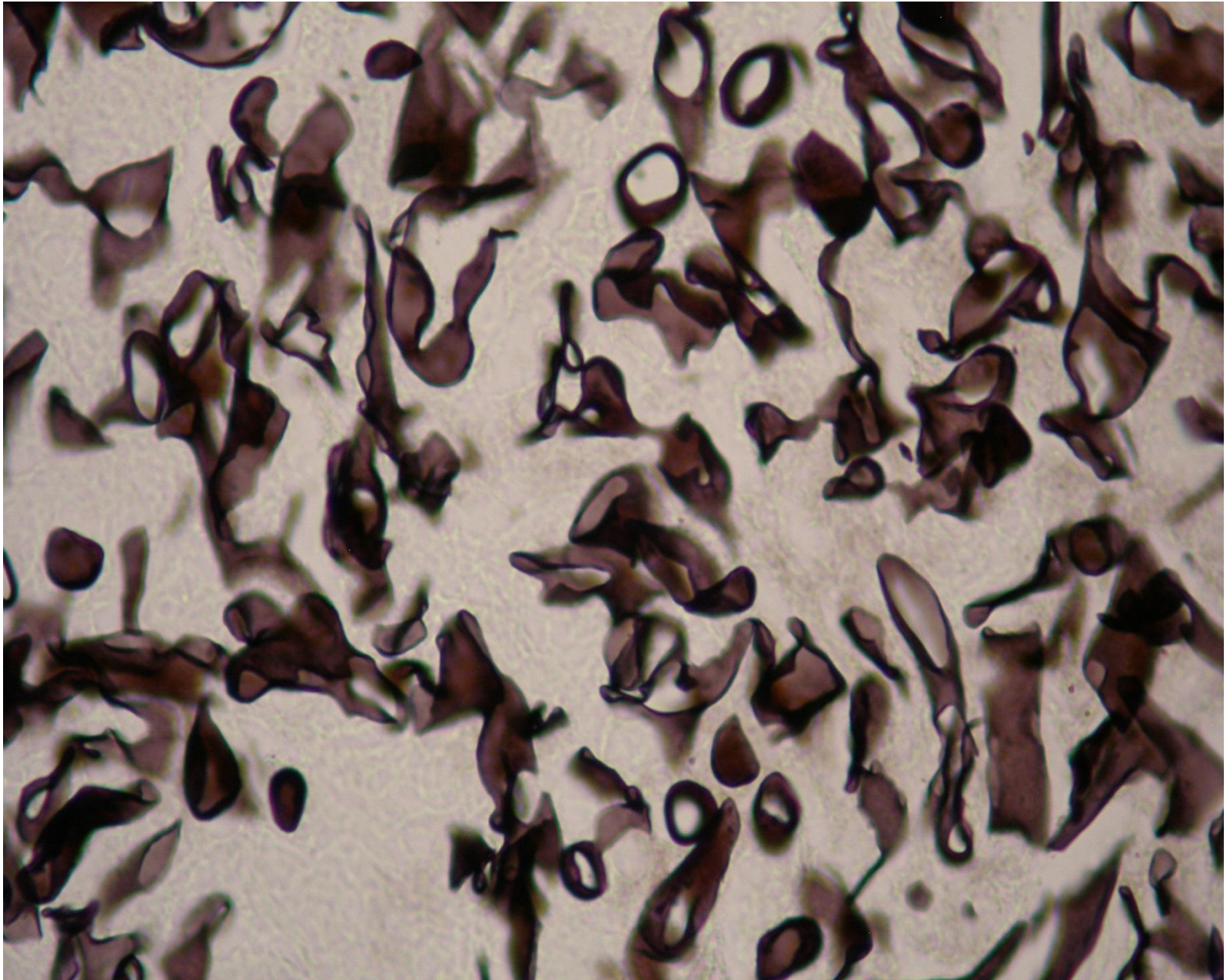
Anatomopathologie



X 40 Grocott



X 50 Grocott

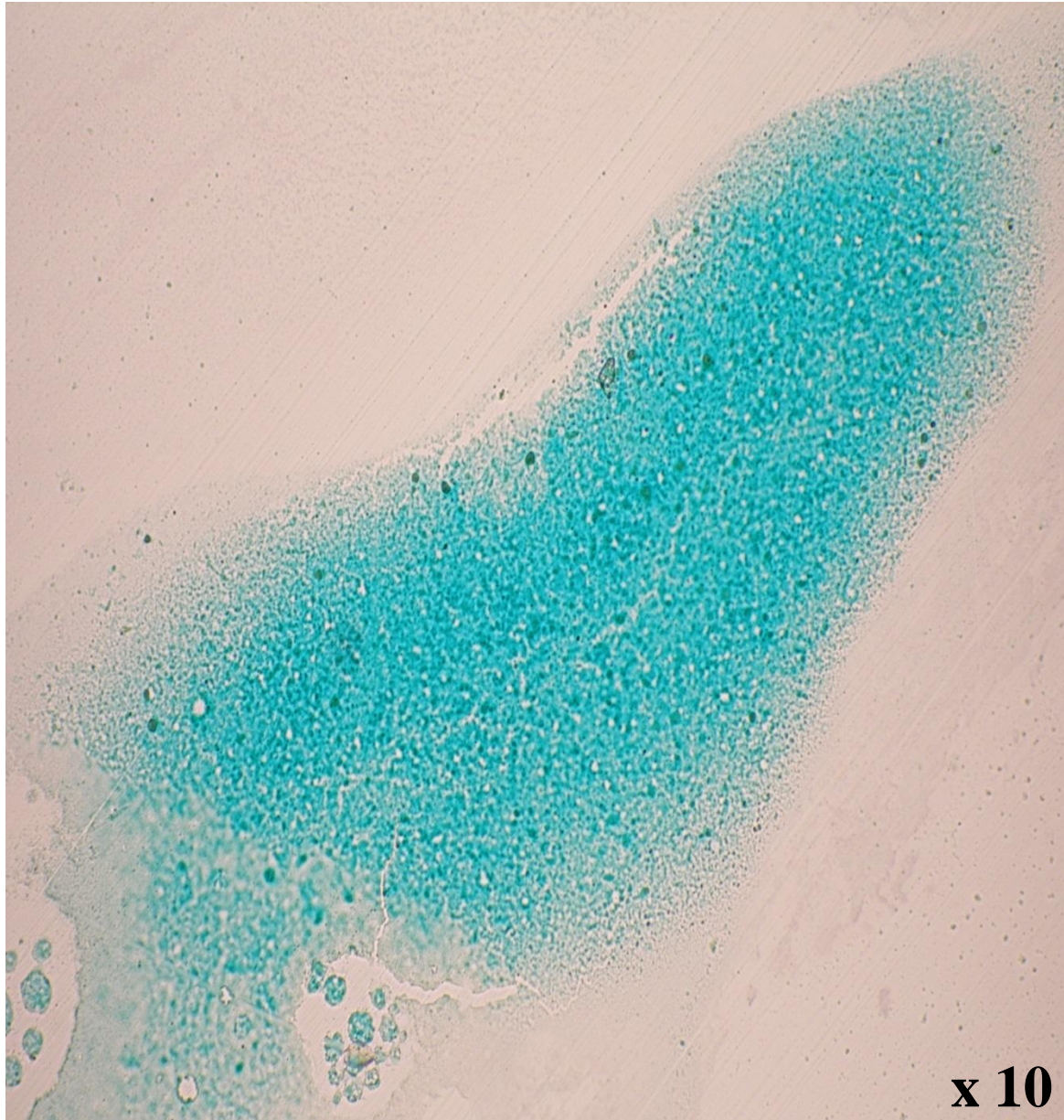


X 100 Grocott

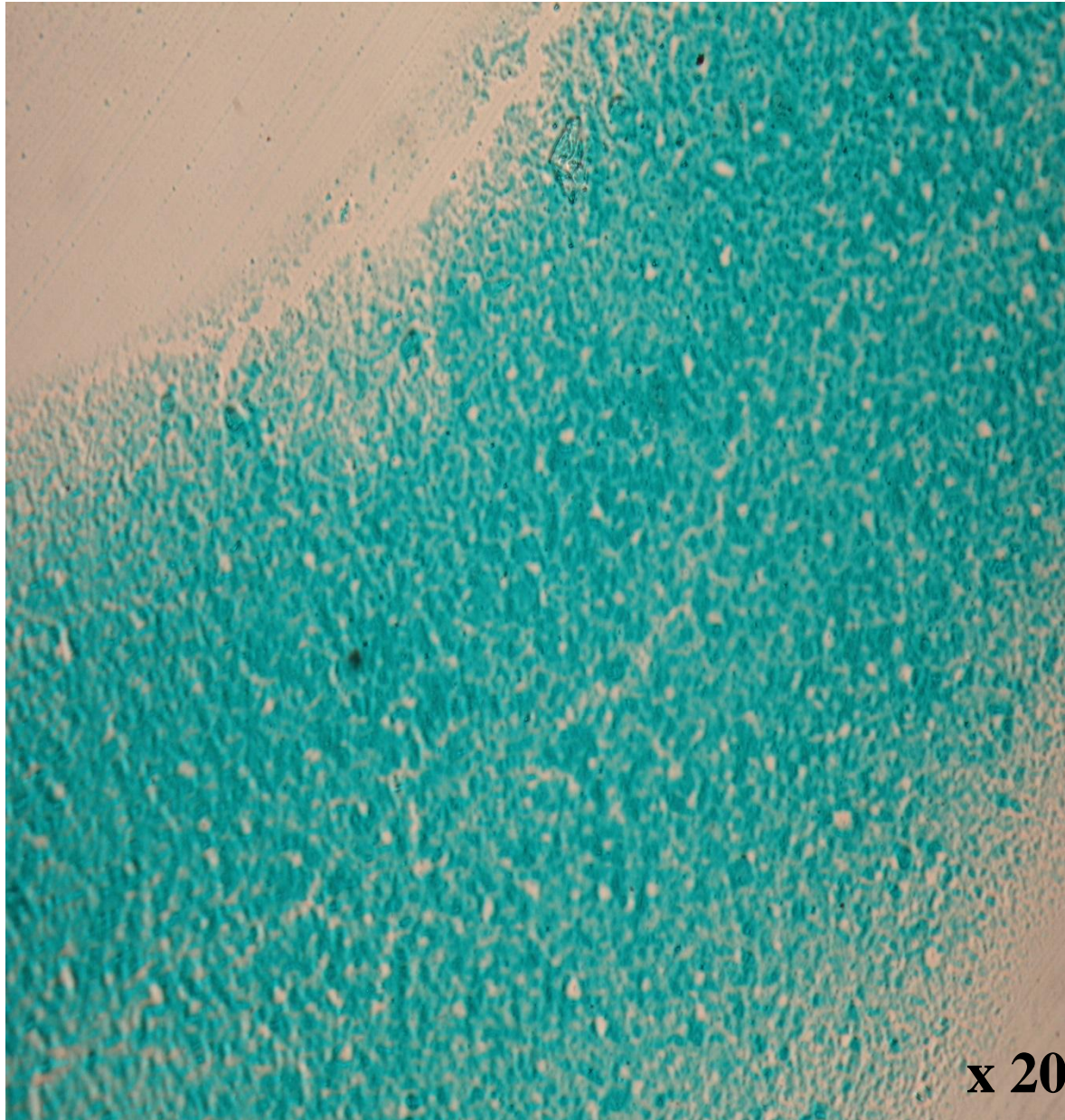
Prise en charge

- 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)



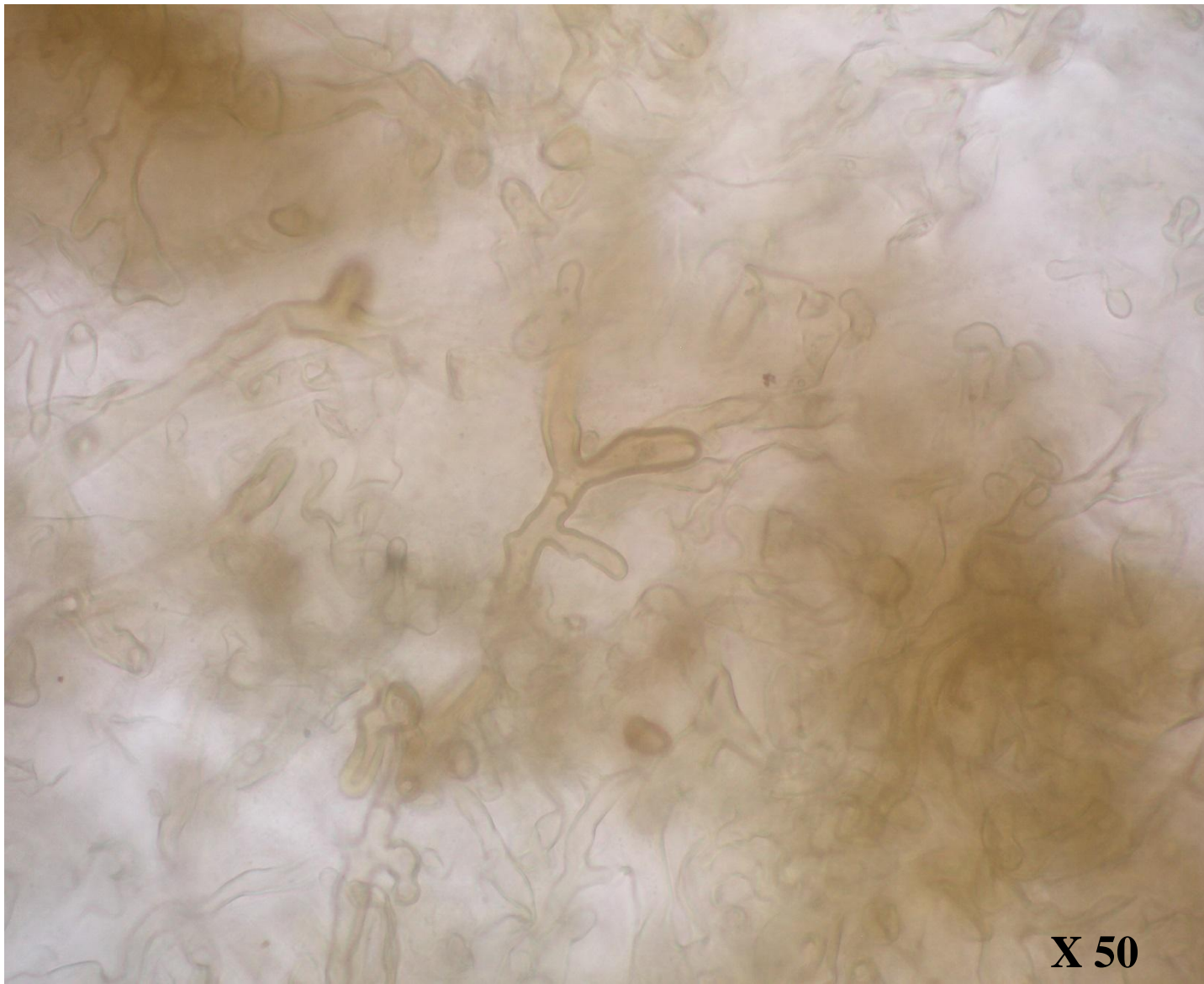
Apposition biopsie pulmonaire (Grocott)



x 20

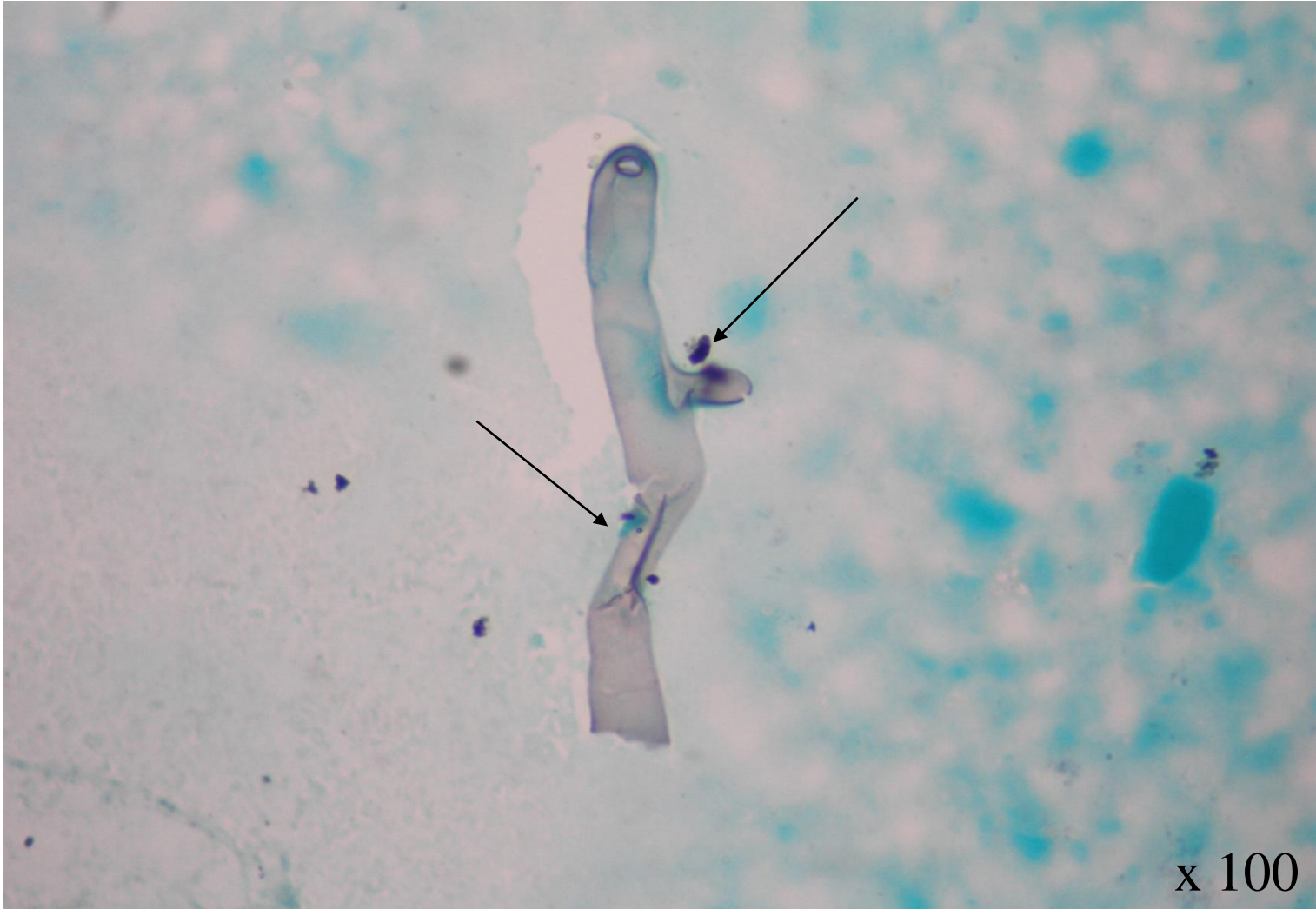
Biopsie pulmonaire (noir chlorazol)



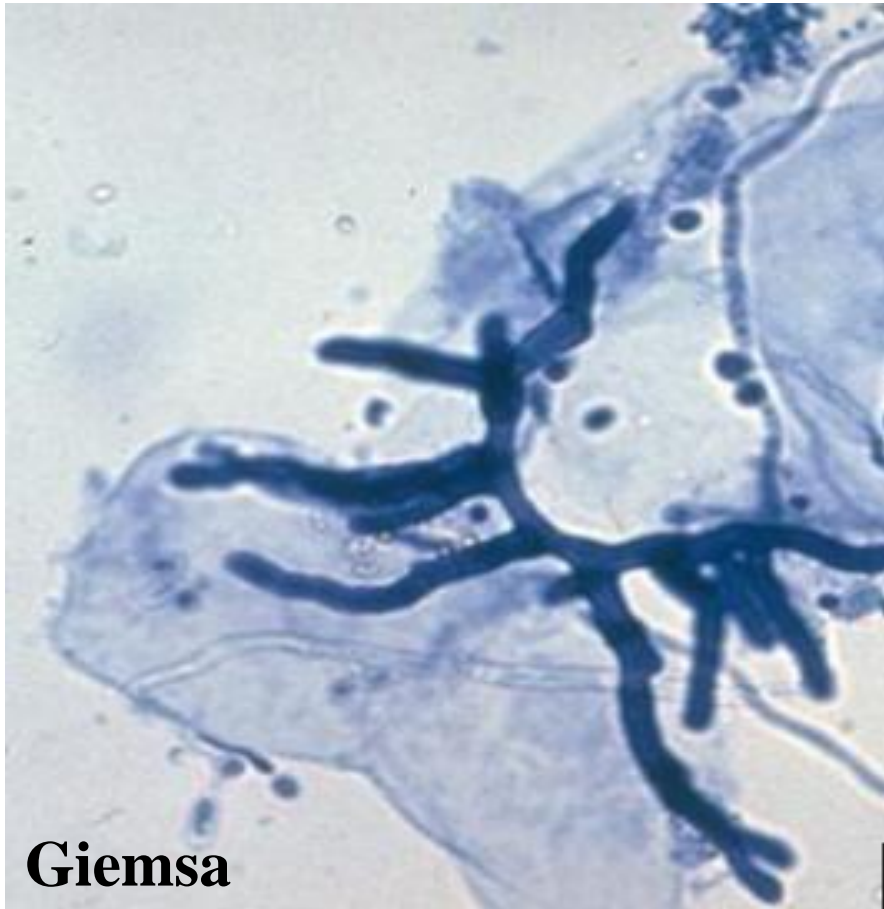


Filaments mycéliens, irréguliers, larges, rubanés, rares septa.

Apposition biopsie pulmonaire (Grocott)

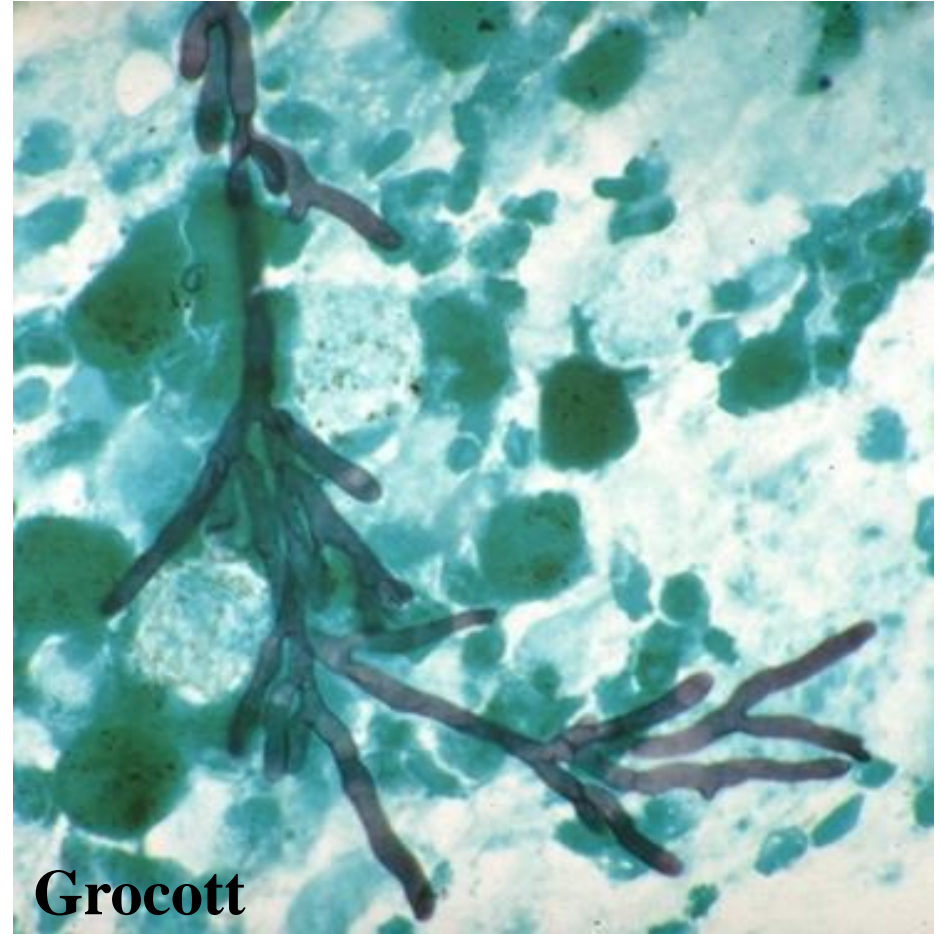


Aspergillus spp



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

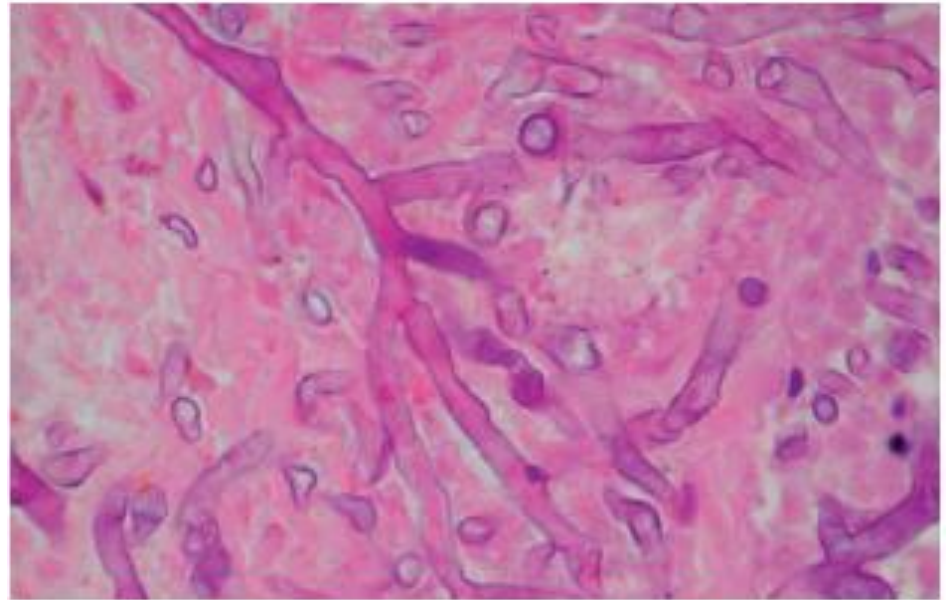
Lymphome du greffon

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

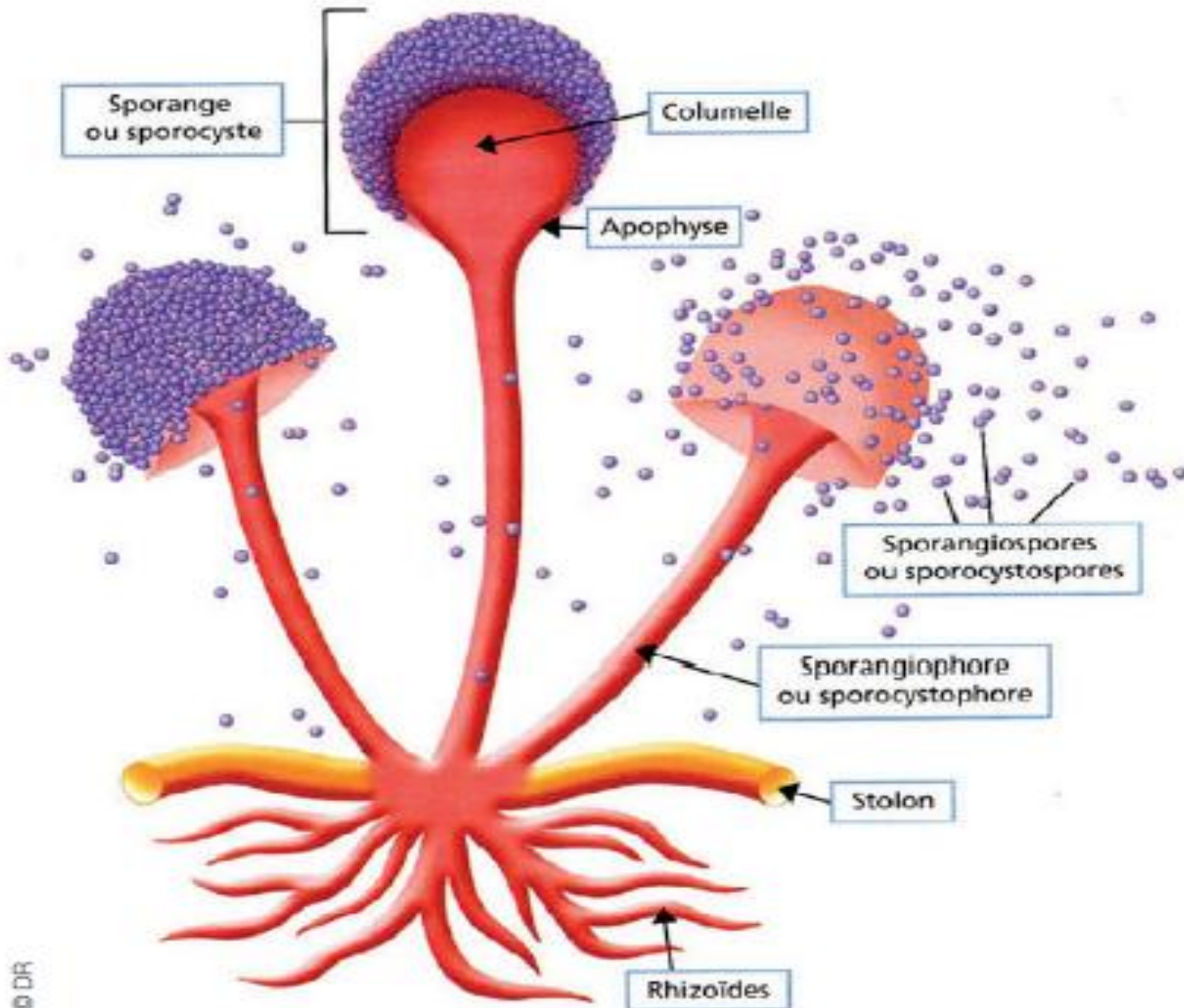
- **Diagnostic**
 - Prélèvements
 - Respiratoires, biopsies
 - Examen direct +++
 - Histologique +++
- **Culture**
 - Pousse rapide
 - **Négative 30%**





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

Schéma général des mucormycoses



Mucormycoses

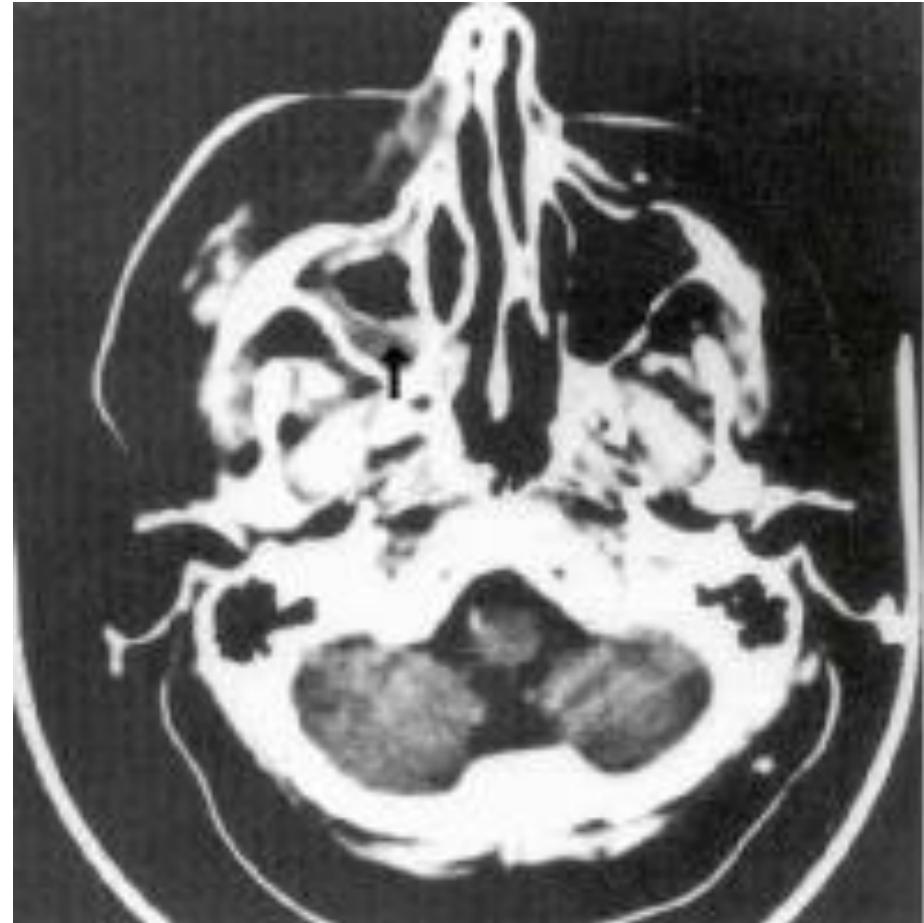
- **Clinique**

- 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



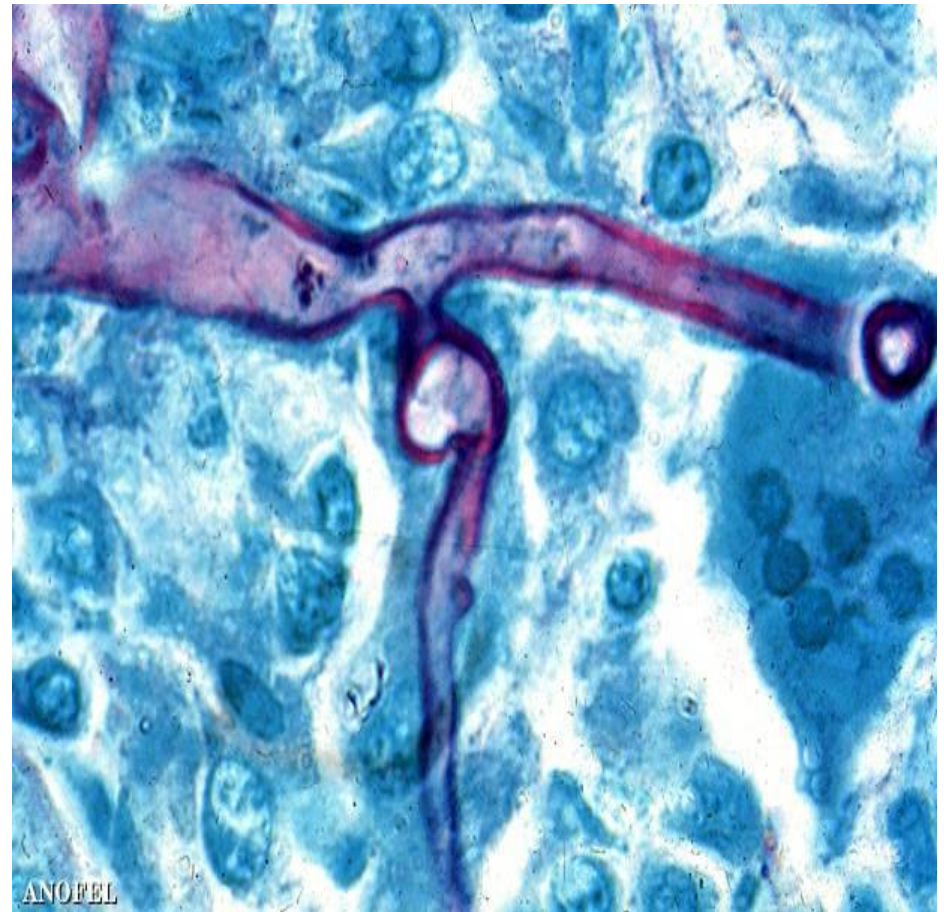
Epidémiologie

- 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 mucomycozes 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