

Diagnostic et traitement des mucormycoses en 2014

Diagnosis and Treatment of Mucormycosis in 2014

B. Rammaert · O. Lortholary

Reçu le 9 décembre 2013 ; accepté le 15 février 2014
© SRLF et Springer-Verlag France 2014

Résumé Les mucormycoses sont des infections fongiques invasives émergentes. Elles surviennent principalement chez des patients fortement immunodéprimés, mais aussi chez les diabétiques ou les patients traumatisés. Difficiles à diagnostiquer autant qu'à traiter, ces infections engagent rapidement le pronostic vital des patients. La chirurgie, l'amphotéricine B liposomale (AmBL) et la correction des facteurs de risque sont les trois piliers du traitement. Cette revue de la littérature développe le diagnostic et le traitement de ces infections à la lumière de leur physiopathologie.

Mots clés Mucormycose · Mucorales · Infection fongique invasive · Amphotéricine B

Abstract Mucormycosis is an emerging invasive fungal disease which occurs in immunocompromised patients and patients suffering from diabetes or trauma. Being difficult to diagnose and treat, these infections are rapidly life-threatening. Surgery, liposomal amphotericin B, and reversal of risk factors are the cornerstones of mucormycosis treatments. This literature review focuses on diagnosis and treatment of mucormycosis based on its pathophysiology.

Keywords Mucormycosis · Mucorales · Invasive fungal disease · Amphotericin B

B. Rammaert (✉) · O. Lortholary
Unité de mycologie moléculaire, CNRS URA 3012,
institut Pasteur, 28, rue du Docteur-Roux,
F-75015 Paris, France
e-mail : brammaert@yahoo.fr

Service de maladies infectieuses et tropicales,
hôpital Necker-Enfants-malades, AP-HP,
centre d'infectiologie Necker-Pasteur, F-75015 Paris, France

O. Lortholary
Université Paris-Descartes, Sorbonne Paris-Cité,
F-75006 Paris, France

IHU Imagine, F-75015 Paris, France

Introduction

Les mucormycoses sont des infections fongiques invasives émergentes qui menacent le pronostic vital à très court terme. Bien qu'elles soient considérées comme des pathologies rares, leur incidence annuelle est en augmentation en France de 0,06 cas/100 000 personnes en 1997 à 0,12 en 2010, et leur létalité a également doublé de 10,8 à 20,5 % durant cette période [1]. Globalement, la mortalité des mucormycoses, quel que soit le terrain sous-jacent, atteint 48 % à trois mois pour les localisations pulmonaires [2]. Les champignons filamenteux responsables de ces infections appartiennent à l'ordre des Mucorales [3]. Ils produisent des spores de quelques microns, qui sont facilement aéroportées. De par la distribution environnementale ubiquitaire des spores, l'homme se contamine aisément par inhalation, inoculation directe ou ingestion. Les matières en décomposition, les sols, certains aliments comme le poivre ou le thé peuvent être de potentielles sources de contamination. Seules quelques espèces de Mucorales sont pathogènes pour l'homme. *Rhizopus* spp. et *Lichtheimia* spp. sont les deux espèces les plus fréquemment retrouvées en France [2]. Le tropisme de certaines espèces pour tel ou tel organe est encore mal compris. Ainsi, *Rhizopus arrhizus* (anciennement *Rhizopus oryzae*) est associé particulièrement aux localisations rhinosinu-siennes chez le diabétique [4]. Mais c'est le caractère angio-invasif de ces champignons filamenteux qui est préoccupant. En effet, leur tropisme particulier pour l'endothélium vasculaire explique leur capacité redoutable à disséminer et à provoquer thromboses et nécroses [5]. Dans cette revue seront abordés les moyens diagnostiques et thérapeutiques des mucormycoses en 2014.

Diagnostic

Terrains à risque

Les cellules de l'immunité innée sont la première ligne de défense rencontrée par les spores de Mucorales. Le rôle des

polynucléaires neutrophiles (PNN) est crucial pour déclencher une réponse pro-inflammatoire anti-Mucorales par l'activation de *nuclear factor* (NF)-kappa B via le récepteur *toll-like 2* [6,7]. Cela explique la prépondérance de la neutropénie comme facteur de risque de mucormycose. Les patients atteints de pathologies hématologiques malignes, les patients allogreffés ou ceux ayant une neutropénie profonde et prolongée sont ainsi à haut risque de mucormycose. L'incidence est de 1 à 8 % chez les patients atteints de leucémies aiguës myéloblastiques [8]. Dans l'étude rétrospective française « Retrozygo » qui a colligé 101 cas de mucormycoses de 2005 à 2007, 50 % des patients étaient atteints d'hémopathies malignes, 80 % d'entre eux étaient neutropéniques [2]. C'est dans cette population d'hémopathies que la mortalité est la plus élevée, atteignant 60 % [2]. C'est également dans cette population que les localisations pulmonaires sont les plus fréquentes [9]. Lors des allogreffés de cellules souches, l'incidence des mucormycoses varie de 0,1 à 2 %, plus élevée, de l'ordre de 8 % lors des allogreffés avec donneur non apparenté [10]. La maladie du greffon contre l'hôte (GVH), plus fréquente et plus sévère lorsque le donneur est non apparenté, et les fortes doses de corticoïdes sont les principales conditions favorisant les mucormycoses chez ces patients [2]. Les mucormycoses surviennent en médiane à sept mois après l'allogreffe, de manière beaucoup plus tardive que l'aspergillose invasive qui, elle, survient à deux mois et demi postgreffe [11].

Le deuxième facteur de risque reconnu de mucormycose est le diabète, avec ou sans décompensation acidocétosique. Selon les études, il est associé aux mucormycoses dans 17 à 74 % des cas [2,9,12–14]. Les localisations rhino-orbitocérébrales sont plus fréquentes (66 %) chez les diabétiques que les formes pulmonaires (16 %) sans qu'il y ait une explication claire [9]. La dysfonction des PNN chez les diabétiques est connue [15]. Un modèle d'infection expérimentale à Mucorales chez le lapin diabétique a montré que le recrutement des PNN était diminué par rapport à celui observé chez le lapin non diabétique, conduisant à une invasion et une prolifération fongiques marquées [16]. De plus, les Mucorales possèdent des sidérophores, protéines transmembranaires, capables de capter le fer de l'environnement pour favoriser leur croissance [17]. Ceux-ci sont impliqués dans la virulence des Mucorales [18]. Les ions ferriques sont facilement captés par les sidérophores à la surface des Mucorales, particulièrement lors des états acidocétosiques lors desquels le pH acide favorise leur libération des protéines de transport, mais aussi lors de surcharges en fer d'autres origines (hémodialyse, etc.) [4]. La déféroxamine, un chélateur du fer utilisé pour traiter les surcharges ferriques chez les hémodialysés agissant comme un sidérophore, a été incriminée dans la survenue de mucormycoses [19]. En comparaison, les autres chélateurs du fer, comme le déférasirox ou la déféprone, ne sont pas associés à un surrisque de mucormycose.

Une troisième condition favorisant les mucormycoses est la pathologie traumatique. Celle-ci est associée dans 9 à 18 % des cas [2,9]. La majorité de ces patients n'ont aucune comorbidité, et c'est la rupture de la barrière cutanée qui favorise l'infection fongique. Les traumatisés de la voie publique et les patients avec de grands délabrements cutanés sont particulièrement à risque, du fait de la souillure des plaies par les spores contenues dans les sols. Des mucormycoses cutanées ont de ce fait également été décrites dans les unités de grands brûlés [20].

Un quatrième facteur favorisant est la transplantation d'organe solide. Ainsi, sur une cohorte de 17 115 transplantés d'organe dans 23 centres nord-américains, 2 % des patients ayant développé une infection fongique invasive avaient une mucormycose, soit dix fois moins fréquemment qu'une aspergillose invasive et 25 fois moins qu'une candidose invasive [21]. Même si l'incidence reste faible en comparaison aux autres infections fongiques invasives, il n'en demeure pas moins que la mortalité est non négligeable, de l'ordre de 40 % [22]. Les transplantés hépatiques sont les plus à risque de mucormycose avec une incidence variant de 0,4 à 1,6 %, alors que les transplantés cardiaques le sont moins [8]. La survenue des mucormycoses est tardive, en médiane à six mois postgreffe, mais beaucoup plus précoce en transplantation hépatique (en médiane trois semaines posttransplantation) [22]. La surcharge en fer chez les patients ayant une pathologie hépatique conduisant à la transplantation pourrait expliquer cette survenue plus précoce.

Enfin, dans les facteurs de risque qui restent marginaux, on peut citer la prématurité, la malnutrition et la toxicomanie par voie intraveineuse [9]. Il est à noter que le cumul des facteurs de risque de mucormycose augmente la mortalité [2]. Ainsi, un patient porteur d'au moins deux comorbidités a six fois plus de risque de décéder qu'un patient n'ayant aucune ou seulement une condition prédisposante [2].

Diagnostic clinique et radiologique

Les localisations principales des mucormycoses sont rhino-cérébrales, pulmonaires, cutanées, gastro-intestinales et disséminées [8]. La fièvre est généralement présente dans les formes disséminées. Les symptômes peuvent s'aggraver en quelques heures et menacer le pronostic vital très rapidement.

Les localisations rhino-orbitocérébrales sont les plus fréquentes. La sinusite se complique d'une extension progressive aux structures avoisinantes et au système nerveux central, de cellulite périorbitaire et d'atteinte oculaire allant jusqu'à la cécité. Un signe très évocateur de sinusite invasive à Mucorales est l'escarre palatine qu'il est impératif de rechercher devant toute suspicion. Une atteinte des paires crâniennes doit également faire évoquer le diagnostic chez

un patient à risque. La réalisation d'un scanner permet d'affirmer à la fois la sinusite par épaissement de la muqueuse sinusienne et l'atteinte osseuse. L'imagerie par résonance magnétique (IRM), complémentaire du scanner, explore les atteintes oculaires, cérébrales, les extensions vers le sinus caveux et les thromboses ou anévrismes intracrâniens.

Les localisations pulmonaires sont les deuxièmes en fréquence après la localisation sinusienne. Elles sont responsables entre autres de nécroses parenchymateuses et d'hémoptysies massives, et sont les premières à donner des disséminations secondaires. Sur le scanner thoracique, certains ont décrit le signe du halo inversé, zone hémorragique en verre dépoli entouré d'une hypodensité nodulaire correspondant à un foyer de nécrose [23]. Mais ce signe n'est absolument pas constant, ni spécifique. Les images habituellement décrites sont des macronodules proches des vaisseaux provoquant parfois des hémoptysies, des épanchements pleuraux, des infiltrats et éventuellement des lésions excavées (Fig. 1). Les patients ne décèdent en général pas de détresse respiratoire aiguë liée à la localisation pulmonaire, mais plus des complications qui en résultent. La mortalité liée aux localisations pulmonaires peut atteindre 95 % dans les disséminations secondaires [24].

Les formes cutanées primitives surviennent plus volontiers chez les patients non immunodéprimés. Ulcérations et nécroses cutanées s'étendent en profondeur. Toute atteinte cutanée doit faire rechercher d'autres localisations par un bilan d'extension locorégionale et de dissémination, afin de déterminer sa nature primitive ou secondaire. Des formes chroniques granulomateuses ont été décrites, se présentant sous forme de nodules cutanés qui s'ulcèrent progressive-

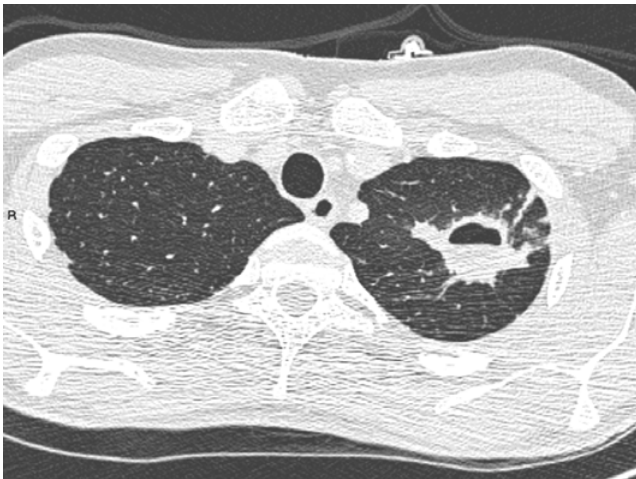


Fig. 1 Mucormycose pulmonaire chez un patient traité pour un lymphome lymphoblastique. Tomodensitométrie coupe axiale sans injection : masse excavée avec niveau hydroaérique du lobe supérieur gauche. Condensations alvéolaires pseudonodulaires en périphérie de la masse

ment [25]. Les formes cutanées surviennent également préférentiellement dans un contexte nosocomial. En effet, dans une analyse portant sur 163 patients ayant une mucormycose associée aux soins, 57 % avaient une atteinte cutanée [26]. Leur diagnostic est facilité par l'accessibilité de l'histologie. Les formes cutanées sont d'ailleurs diagnostiquées plus précocement, en médiane de l'ordre d'une semaine. Leur pronostic, quand elles sont primitives et isolées, est meilleur que celui des autres atteintes [2].

Les formes gastro-intestinales se traduisent par des perforations digestives et des hémorragies massives par nécrose de la paroi gastrique ou intestinale. Les populations les plus à risque de développer une mucormycose digestive sont les patients d'hématologie ayant une neutropénie profonde (< 100 PNN/mm³) et prolongée, les prématurés et les patients ayant eu une chirurgie, notamment dans le cadre de la transplantation d'organe. Les patients en aplasie ont habituellement un régime alimentaire stérile strict. Or, certains aliments comme le thé, le poivre ou les aliments lyophilisés ont été décrits comme étant une source potentielle de Mucorales [27]. Chez les enfants prématurés, les formes digestives de mucormycoses se présentent sous forme d'entérocolite nécrosante avec distension abdominale et pneumopéritoine secondaires aux perforations intestinales [28]. Les sources de contaminations ne sont habituellement pas identifiées. Cependant, l'hypothèse principale serait que les spores sont introduites directement dans le tractus digestif via la sonde nasogastrique [29]. La plupart des cas cliniques actuellement publiés proviennent de pays émergents comme l'Inde, où les conditions d'hygiène ne sont pas toujours respectées [30]. En transplantation d'organe, de rares cas ont été décrits, avec comme porte d'entrée possible le greffon, notamment au Moyen-Orient [22,31].

Diagnostic mycologique

Les critères diagnostiques des infections fongiques invasives de l'European Organization for the Research and Treatment of Cancer (EORTC)/Mycoses Study Group (MSG) sont stricts [32]. En effet, le diagnostic d'infection prouvée repose sur des arguments précis histopathologiques et mycologiques.

Le diagnostic microbiologique d'une mucormycose dépend des prélèvements profonds de bonne qualité. De ce fait, les biopsies tissulaires sont les prélèvements de choix. Dans les tissus, les Mucorales sont sous forme de filaments mycéliens larges peu ou pas septés, dont les ramifications sont à angle droit. L'examen au microscope peut s'effectuer sur tissu frais et/ou sur tissu inclus en paraffine. Les colorations utilisées en anatomopathologie qui permettent la détection des champignons sont le Gomori-Grocott et le Periodic Acid Schiff (PAS). L'hématoxyline-éosine est utile pour estimer le degré d'inflammation, de nécrose et les hémorragies,

souvent présentes du fait du caractère angio-invasif des Mucorales.

La mise en culture des tissus ou des produits pathologiques sur des milieux sélectifs doit être systématique. Néanmoins, ces cultures sont souvent négatives, et les hémocultures, elles, ne sont jamais positives. Une fragilité intrinsèque du champignon et les délais de transport des prélèvements peuvent expliquer la négativité des cultures [33].

Pour identifier l'espèce de Mucorales en cause, plusieurs techniques sont disponibles. L'identification phénotypique à partir des cultures nécessite une solide expertise. L'identification moléculaire grâce aux outils de biologie moléculaire comme la *polymerase chain reaction* (PCR) servent à l'identification de l'espèce en cause. Cette identification peut se faire soit sur une culture positive, soit sur une biopsie qui montre des filaments en faveur d'une mucormycose en histopathologie, mais dont la culture est négative. La PCR sur biopsie permet également, outre la confirmation de la mucormycose, de détecter les co-infections *Aspergillus*-Mucorales [34,35]. L'utilisation systématique de la PCR sur des biopsies négatives à l'examen direct et en histopathologie n'a par contre aucun intérêt diagnostique.

D'autres techniques comme la spectrométrie de masse de type *matrix-assisted laser desorption/ionisation* (MALDI)-*time-of-flight mass spectrometry* (TOFF) devraient permettre prochainement d'identifier en routine plus d'espèces de Mucorales qu'actuellement [36].

Les Mucorales sont parfois responsables de contaminations, lors du prélèvement ou au laboratoire, qui peuvent conduire à des diagnostics erronés. Dans une étude portant sur 210 cultures positives à Mucorales chez 176 patients, seulement 16 (7,6 %) étaient de véritables infections [37]. Une autre publication illustre également ce problème de faux-positifs. Une pseudoépidémie de mucormycoses chez 17 patients immunodéprimés était liée à la contamination d'abaisse-langue en bois par *Rhizopus* spp. [38]. Les abaisse-langue contaminés par les Mucorales étaient utilisés lors du traitement des selles pour des cultures de surveillance.

Concernant les biomarqueurs indirects d'infection, le dosage de 1,3 bêta-D-glucanes est non contributif, car les Mucorales en contiennent peu dans leur paroi [39]. De plus, il n'existe pas de réaction croisée pour l'antigène galactomannane d'*Aspergillus* spp. En revanche, la détection d'ADN sérique peut servir de biomarqueur. Une étude récente a fait état de la très bonne sensibilité et spécificité d'une combinaison de trois PCR quantitatives sériques, spécifiques des principales espèces de Mucorales pathogènes pour l'homme (*Mucor/Rhizopus* spp., *Lichtheimia* spp. et *Rhizomucor* spp.) [40]. L'ADN était détecté rétrospectivement dans le sérum de patients qui avaient une mucormycose prouvée. Cette détection avait lieu jusqu'à 68 jours avant le diagnostic de certitude.

Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel principal est l'aspergillose invasive. Les formes pulmonaires ne se distinguent ni cliniquement ni radiologiquement des aspergilloses [41]. Devant des localisations pulmonaires chez le patient d'hématologie ou fortement immunodéprimé, il faut savoir évoquer de principe une mucormycose lorsque les biomarqueurs, 1,3 bêta-D-glucanes et antigène galactomannane, sont négatifs et débiter un traitement par amphotéricine B liposomale (AmBL) plutôt que par voriconazole. L'évolution clinico-radiologique défavorable sous voriconazole d'une aspergillose probable dont l'antigénémie galactomannane diminuerait doit également faire suspecter une mucormycose ou un syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire [42].

Les filaments peu septés, larges et irréguliers, branchés à angle droit des Mucorales contrastent avec les filaments réguliers, septés, branchés à angle aigu d'*Aspergillus*. Cependant, les filaments mycéliens présents dans les biopsies posent parfois un problème d'identification et de confusion entre *Aspergillus* et Mucorales. Dans un tissu pathologique, surtout chez un patient ayant déjà reçu des antifongiques, la caractérisation du type de filaments est également plus difficile.

Traitement

Malgré le peu d'études bien menées comportant un nombre suffisant de patients, il est clair que le traitement des mucormycoses ne se conçoit que par une approche triple : médicale, chirurgicale et correction des facteurs de risque. Par exemple, l'équilibre glycémique ou la sortie de neutropénie sont des facteurs clés de réussite du traitement.

Traitement médical

L'AmBL est le traitement de choix recommandé [43]. Parmi les azolés, seul le posaconazole est actif et efficace. L'isavuconazole présente également un profil d'activité encourageant [44]. Les traitements couramment utilisés lors des mucormycoses et leur posologie sont résumés dans le Tableau 1. Il est à noter qu'un traitement initié précocement améliore le pronostic à 12 semaines [45].

Un certain nombre de traitements sont inefficaces contre les mucormycoses. Les Mucorales sont résistants au voriconazole. Ce dernier a d'ailleurs été incriminé dans la survenue de cas de mucormycoses, notamment en hématologie. La préexposition des Mucorales au voriconazole augmenterait dans un modèle murin leur virulence et chez la drosophile la survenue d'une mucormycose disséminée [46]. Les échinocandines, utilisées en monothérapie, n'ont pas d'activité anti-Mucorales. En revanche, de rares données suggèrent

Tableau 1 Traitements des mucormycoses : indication, posologie, dosage et effets indésirables					
	Indication	Biodisponibilité orale	Posologie	Résiduelle sérique attendue à j5	Principaux effets indésirables
Amphotéricine B liposomale	Traitement d'induction, minimum 1 mois	< 5 %	7,5 à 10 mg/kg/j	Pas de dosage disponible	Tubulopathie, insuffisance rénale, fièvre, frissons lors de l'injection, cytopénie
Posaconazole	Relais per os, minimum 2 mois	Variable (à prendre avec un repas gras ou une boisson à pH acide)	200 mg × 4/j pendant 48 h Puis 400 mg × 2/j	> 1 mg/l	Troubles digestifs, cytolysse hépatique, cholestase, réactions allergiques cutanées, toxicité rénale

une synergie entre formes lipidiques d'amphotéricine B et échinocandines *in vivo* [47,48]. Les échinocandines faciliteraient l'accès de l'amphotéricine B à la membrane sous-jacente. Il est à noter que les bithérapies antifongiques ne sont pas recommandées en première intention et que l'association AmBL-échinocandine peut être proposée en deuxième intention malgré le peu de données disponibles à l'heure actuelle [43].

Concernant les associations avec d'autres traitements, l'association déférasirox-AmBL n'a pas prouvé sa supériorité par rapport à l'AmBL seule, et la mortalité dans le groupe déférasirox était supérieure à celle du groupe AmBL [49]. Cependant, des problèmes méthodologiques rendaient les groupes difficilement comparables. Cette association n'est donc pas recommandée pour le traitement des mucormycoses. L'utilisation de *granulocyte macrophage colony stimulating factor* (GM-CSF) en association avec l'AmBL dans un modèle de souris neutropéniques ayant une infection disséminée à *R. arrhizus* augmentait la survie et diminuait les lésions tissulaires [50]. Toutefois, c'est plus la sortie de neutropénie qui a probablement joué un rôle majeur dans l'amélioration de l'infection, qu'une action synergique du GM-CSF. Les inhibiteurs de calcineurine, immunosuppresseurs principalement utilisés en transplantation, pourraient présenter un intérêt [51]. En effet, la voie de la calcineurine est commune à l'homme et aux champignons. Le blocage de cette voie entraîne une perte de capacité de prolifération du champignon. Des arguments à la fois cliniques [22] et expérimentaux [52] suggèrent que le tacrolimus aurait un rôle protecteur, voire synergique avec l'AmBL contre les Mucorales. Le tacrolimus aurait également une activité synergique en association avec le posaconazole à la fois *in vitro* et *in vivo* dans un modèle murin de mucormycose cutanée [53]. Ces données sont encourageantes et pourraient permettre le développement de nouvelles thérapeutiques antifongiques, mais restent à valider.

L'oxygénothérapie hyperbare (OHB) a été évoquée comme traitement complémentaire de l'approche médico-

chirurgicale à la fin des années 1980. Bien que non recommandée dans la prise en charge des patients d'hématologie par insuffisance de données probantes [43], l'OHB pourrait être une approche complémentaire à discuter chez les patients diabétiques ayant une mucormycose réfractaire [54]. Des études prospectives sont néanmoins requises pour valider cette approche.

La posologie optimale d'AmBL semble plus proche des 7,5 à 10 mg/kg par jour que des 3 à 5 mg/kg par jour habituellement recommandés pour les autres infections fongiques invasives (Lanternier et al., communication ICAAC 2012). Le rapport bénéfice/risque d'une telle dose est bien sûr à peser en fonction du terrain sous-jacent. Même si la tolérance rénale des formes lipidiques de l'amphotéricine B est meilleure, l'AmBL reste néphrotoxique. Ce traitement entraîne des tubulopathies avec pertes massives de potassium, de magnésium et de phosphore, et peut rapidement conduire à une insuffisance rénale aiguë. Chez des patients ayant déjà une insuffisance rénale chronique non dialysée ou chez les transplantés rénaux, le maintien de la dose la plus élevée possible d'AmBL est à discuter en fonction du risque de dégradation de la fonction rénale.

Une fois l'infection contrôlée se pose la question du relais per os. Le posaconazole est efficace sous réserve d'une bonne absorption [55]. Une période de chevauchement est nécessaire entre AmBL et posaconazole pour s'assurer d'une concentration sérique optimale avant l'arrêt de la voie intraveineuse. Le dosage, recommandé au cinquième jour du traitement, doit se situer au-delà de 1 mg/l pour être efficace. Cette concentration sérique est parfois difficile à atteindre [56]. Un repas gras ou une boisson à pH acide favorisent l'absorption et doivent systématiquement être associés au traitement. L'effet indésirable principal du posaconazole est la perturbation du bilan hépatique, qui est un effet de classe propre aux azolés. La cholestase est tolérable jusqu'à dix fois la normale. Les cytolyses sont plus rares et doivent faire l'objet d'une surveillance rapprochée. Devant l'apparition de tels effets indésirables, il faut s'assurer de l'absence de

surdosage. Si le posaconazole est contre-indiqué ou si le taux résiduel sérique est insuffisant, il est possible d'utiliser l'AmBL en traitement d'entretien, bien que cette indication ne soit pas complètement validée. La posologie optimale en prophylaxie secondaire des infections fongiques invasives et le rythme d'administration restent à déterminer. En effet, l'AmBL à la posologie de 7,5 à 10 mg/kg une fois par semaine a montré son efficacité en prophylaxie primaire en hématologie [57]. En prophylaxie secondaire, une étude a analysé 14 patients d'hématologie ayant reçu de l'AmBL [58]. Les rechutes concernaient 5 des 14 patients, mais aucun des quatre cas de mucormycose n'avait rechuté. En revanche, aucune étude n'a été réalisée spécifiquement dans la mucormycose.

Le traitement se déroule en deux phases, une phase d'induction d'un mois et une phase d'entretien d'au minimum deux mois supplémentaires. La poursuite ou l'arrêt du traitement au-delà de trois mois s'évaluent sur un faisceau d'arguments incluant l'évolution clinique, la persistance de lésions radiologiques ou celle des facteurs de risque comme la neutropénie prolongée. La 18F-fluorodéoxyglucose tomographie par émission de positons associée au scanner pourrait permettre de surveiller l'évolution sous traitement des infections fongiques invasives [59]. Cette imagerie reste encore à valider dans cette indication.

Traitement chirurgical

La guérison d'une mucormycose ne se conçoit que rarement sans chirurgie. Dès que celle-ci est possible, elle est à réaliser. En effet, le pronostic des patients qui avaient bénéficié d'un traitement médicochirurgical est significativement meilleur comparé à ceux qui bénéficiaient d'un traitement médical seul [2]. Les intérêts de la chirurgie sont de deux ordres : diminuer la charge fongique et réséquer les tissus nécrosés afin de faciliter la diffusion des antifongiques au sein du foyer infectieux. La chirurgie est plus facilement réalisable lors des atteintes rhinosinusiennes ou cutanées. Les débridements répétés systématiques pourraient avoir un intérêt dans le pronostic des mucormycoses rhinosinusiennes et des parties molles. Au niveau pulmonaire, une étude rétrospective portant sur 255 patients atteints de mucormycoses a montré que la chirurgie permettait de diminuer significativement la mortalité par rapport aux patients traités de manière uniquement médicale (11 vs 68 %) [24].

Conclusion

Le retard au diagnostic des mucormycoses pourrait être réduit par des mesures simples comme l'information des cliniciens sur le risque de mucormycose dans des situations à risque aussi variées que la neutropénie, le diabète ou les tra-

matismes de la voie publique. La prévention des mucormycoses repose également sur l'éducation des patients, sur le contrôle d'une éventuelle exposition environnementale ou alimentaire chez les sujets neutropéniques. L'arrivée de nouveaux antifongiques sur le marché, comme l'isavuconazole, pourrait permettre d'améliorer un pronostic encore catastrophique.

Conflits d'intérêt : B. Rammaert a reçu un financement de Gilead et MSD pour des congrès internationaux, et a été orateur invité par MSD.

O. Lortholary a été orateur invité par Pfizer, Merck, Gilead Sciences et Astellas et est membre du comité d'experts de Gilead Sciences.

Références

1. Bitar D, Che D (2013) Epidemiology of mucormycosis in metropolitan France, 1997–2010. *Med Sci MS* 29:7–12
2. Lanternier F, Dannaoui E, Morizot G, et al (2012) A global analysis of mucormycosis in France: the RetroZygo Study (2005–2007). *Clin Infect Dis* 54:S35–S43
3. Kwon-Chung KJ (2012) Taxonomy of fungi causing mucormycosis and entomophthoromycosis (zygomycosis) and nomenclature of the disease: molecular mycologic perspectives. *Clin Infect Dis* 54:S8–S15
4. Rammaert B, Lanternier F, Poirée S, et al (2012) Diabetes and mucormycosis: a complex interplay. *Diabetes Metab* 38:193–204
5. Liu M, Spellberg B, Phan QT, et al (2010) The endothelial cell receptor GRP78 is required for mucormycosis pathogenesis in diabetic mice. *J Clin Invest* 120:1914–24
6. Waldorf AR, Halde C, Vedros NA (1982) Murine model of pulmonary mucormycosis in cortisone-treated mice. *Sabouraudia* 20:217–24
7. Chamilos G, Lewis RE, Lamaris G, et al (2008) Zygomycetes hyphae trigger an early, robust proinflammatory response in human polymorphonuclear neutrophils through toll-like receptor 2 induction but display relative resistance to oxidative damage. *Antimicrob Agents Chemother* 52:722–4
8. Petrikos G, Skiada A, Lortholary O, et al (2012) Epidemiology and clinical manifestations of mucormycosis. *Clin Infect Dis* 54: S23–S34
9. Roden MM, Zaoutis TE, Buchanan WL, et al (2005) Epidemiology and outcome of zygomycosis: a review of 929 reported cases. *Clin Infect Dis* 41:634–53
10. Lanternier F, Sun HY, Ribaud P, et al (2012) Mucormycosis in organ and stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis* 54:1629–36
11. Xhaard A, Lanternier F, Porcher R, et al (2012) Mucormycosis after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: a French Multicentre Cohort Study (2003–2008). *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis* 18:E396–E400
12. Rüping MJGT, Heinz WJ, Kindo AJ, et al (2010) Forty-one recent cases of invasive zygomycosis from a global clinical registry. *J Antimicrob Chemother* 65:296–302
13. Skiada A, Pagano L, Groll A, et al (2011) Zygomycosis in Europe: analysis of 230 cases accrued by the registry of the European Confederation of Medical Mycology (ECMM) working

- group on zygomycosis between 2005 and 2007. *Clin Microbiol Infect* 17:1859–67
14. Chakrabarti A, Das A, Mandal J, et al (2006) The rising trend of invasive zygomycosis in patients with uncontrolled diabetes mellitus. *Med Mycol* 44:335–42
 15. Peleg AY, Weeraratna T, McCarthy JS, Davis TME (2007) Common infections in diabetes: pathogenesis, management and relationship to glycaemic control. *Diabetes Metab Res Rev* 23:3–13
 16. Sheldon WH, Bauer H (1959) The development of the acute inflammatory response to experimental cutaneous mucormycosis in normal and diabetic rabbits. *J Exp Med* 110:845–52
 17. Ibrahim AS, Spellberg B, Edwards J (2008) Iron acquisition: a novel perspective on mucormycosis pathogenesis and treatment. *Curr Opin Infect Dis* 21:620–5
 18. Ibrahim AS, Gebremariam T, Lin L, et al (2010) The high affinity iron permease is a key virulence factor required for *Rhizopus oryzae* pathogenesis. *Mol Microbiol* 77:587–604
 19. Boelaert JR, Fenves AZ, Coburn JW (1991) Deferoxamine therapy and mucormycosis in dialysis patients: report of an international registry. *Am J Kidney Dis* 18:660–7
 20. Ledgard JP, van Hal S, Greenwood JE (2008) Primary cutaneous zygomycosis in a burns patient: a review. *J Burn Care Res* 29:286–90
 21. Pappas PG, Alexander BD, Andes DR, et al (2010) Invasive fungal infections among organ transplant recipients: results of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET). *Clin Infect Dis* 50:1101–11
 22. Singh N, Aguado JM, Bonatti H, et al (2009) Zygomycosis in solid organ transplant recipients: a prospective, matched case-control study to assess risks for disease and outcome. *J Infect Dis* 200:1002–11
 23. Georgiadou SP, Sipsas NV, Marom EM, Kontoyiannis DP (2011) The diagnostic value of halo and reversed halo signs for invasive mold infections in compromised hosts. *Clin Infect Dis* 52:1144–55
 24. Tedder M, Spratt JA, Anstadt MP, et al (1994) Pulmonary mucormycosis: results of medical and surgical therapy. *Ann Thorac Surg* 57:1044–50
 25. Lu X, Liu Z, Shen Y, et al (2009) Primary cutaneous zygomycosis caused by *Rhizomucor variabilis*: a new endemic zygomycosis? A case report and review of 6 cases reported from China. *Clin Infect Dis* 49:e39–e43
 26. Ramaert B, Lanternier F, Zahar JR, et al (2012) Healthcare-associated mucormycosis. *Clin Infect Dis* 54:S44–S54
 27. Bouakline A, Lacroix C, Roux N, et al (2000) Fungal contamination of food in hematology units. *J Clin Microbiol* 38:4272–3
 28. Reimund E, Ramos A (1994) Disseminated neonatal gastrointestinal mucormycosis: a case report and review of the literature. *Pediatr Pathol* 14:385–9
 29. Diven SC, Angel CA, Hawkins HK, et al (2004) Intestinal zygomycosis due to *Absidia corymbifera* mimicking necrotizing enterocolitis in a preterm neonate. *J Perinatol* 24:794–6. doi: 10.1038/sj.jp.7211186
 30. Patra S, Vij M, Chirla DK, et al (2012) Unsuspected invasive neonatal gastrointestinal mucormycosis: a clinicopathological study of six cases from a tertiary care hospital. *J Indian Assoc Pediatr Surg* 17:153–6
 31. Irtan S, Lamerain M, Lesage F, et al (2013) Mucormycosis as a rare cause of severe gastrointestinal bleeding after multivisceral transplantation. *Transpl Infect Dis* 15:E235–E8
 32. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, et al (2008) Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis* 46:1813–21
 33. Garcia-Hermoso D, Dannaoui E, Lortholary O, Dromer F (2011) Agents of systemic and subcutaneous mucormycosis and entomophthoromycosis. In: Versalovic J (ed) *Manual of Clinical Microbiology*. 10th ed. ASM press, Washington DC
 34. Hofman V, Dhouibi A, Butori C, et al (2010) Usefulness of molecular biology performed with formaldehyde-fixed paraffin embedded tissue for the diagnosis of combined pulmonary invasive mucormycosis and aspergillosis in an immunocompromised patient. *Diagn Pathol* 5:1
 35. Rickerts V, Just-Nübling G, Konrad F, et al (2006) Diagnosis of invasive aspergillosis and mucormycosis in immunocompromised patients by seminested PCR assay of tissue samples. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 25:8–13
 36. Garcia-Hermoso D (2013) Laboratory diagnosis of mucormycosis. *Med Sci MS* 29:13–8
 37. Torres-Narbona M, Guinea J, Martínez-Alarcón J, et al (2008) Workload and clinical significance of the isolation of zygomycetes in a tertiary general hospital. *Med Mycol* 46:225–30
 38. Verweij PE, Voss A, Donnelly JP, et al (1997) Wooden sticks as the source of a pseudoepidemic of infection with *Rhizopus microsporus* var. *rhizopodiformis* among immunocompromised patients. *J Clin Microbiol* 35:2422–3
 39. Chamilos G, Ganguly D, Lande R, et al (2010) Generation of IL-23 producing dendritic cells (DCs) by airborne fungi regulates fungal pathogenicity via the induction of T(H)-17 responses. *PLoS One* 5:e12955. doi: 10.1371/journal.pone.0012955
 40. Millon L, Larosa F, Lepiller Q, et al (2013) Quantitative polymerase chain reaction detection of circulating DNA in serum for early diagnosis of mucormycosis in immunocompromised patients. *Clin Infect Dis* 56:e95–e101
 41. Chamilos G, Marom EM, Lewis RE, et al (2005) Predictors of pulmonary zygomycosis versus invasive pulmonary aspergillosis in patients with cancer. *Clin Infect Dis* 41:60–66
 42. Segal BH, Herbrecht R, Stevens DA, et al (2008) Defining responses to therapy and study outcomes in clinical trials of invasive fungal diseases: Mycoses Study Group and European Organization for Research and Treatment of Cancer consensus criteria. *Clin Infect Dis* 47:674–83
 43. Skiada A, Lanternier F, Groll AH, et al (2013) Diagnosis and treatment of mucormycosis in patients with hematological malignancies: guidelines from the 3rd European Conference on Infections in Leukemia (ECIL 3). *Haematologica* 98:492–504
 44. Verweij PE, González GM, Wiedrhold NP, et al (2009) In vitro antifungal activity of isavuconazole against 345 mucorales isolates collected at study centers in eight countries. *J Chemother* 21:272–81
 45. Chamilos G, Lewis RE, Kontoyiannis DP (2008) Delaying amphotericin B-based frontline therapy significantly increases mortality among patients with hematologic malignancy who have zygomycosis. *Clin Infect Dis* 47:503–9
 46. Lamarin GA, Ben-Ami R, Lewis RE, et al (2009) Increased virulence of Zygomycetes organisms following exposure to voriconazole: a study involving fly and murine models of zygomycosis. *J Infect Dis* 199:1399–406
 47. Spellberg B, Fu Y, Edwards JE, Ibrahim AS (2005) Combination therapy with amphotericin B lipid complex and caspofungin acetate of disseminated zygomycosis in diabetic ketoacidotic mice. *Antimicrob Agents Chemother* 49:830–2
 48. Ibrahim AS, Gebremariam T, Fu Y, et al (2008) Combination echinocandin-polyene treatment of murine mucormycosis. *Antimicrob Agents Chemother* 52:1556–8
 49. Spellberg B, Ibrahim AS, Chin-Hong PV, et al (2012) The Deferasirox-AmBisome Therapy for Mucormycosis (DEFEAT Mucor) study: a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *J Antimicrob Chemother* 67:715–22

50. Rodríguez MM, Calvo E, Mariné M, et al (2009) Efficacy of liposomal amphotericin B combined with gamma interferon or granulocyte-macrophage colony-stimulating factor for treatment of systemic zygomycosis in mice. *Antimicrob Agents Chemother* 53:3569–71
51. Ramaert B, Lortholary O (2010) Positive interaction between immunosuppressive and antifungal drugs. *Med Sci MS* 26:747–52
52. Dannaoui E, Schwarz P, Lortholary O (2009) In vitro interactions between antifungals and immunosuppressive drugs against zygomycetes. *Antimicrob Agents Chemother* 53:3549–51
53. Lewis RE, Ben-Ami R, Best L, et al (2013) Tacrolimus enhances the potency of posaconazole against *Rhizopus oryzae* in vitro and in an experimental model of mucormycosis. *J Infect Dis* 207:834–41
54. John BV, Chamilos G, Kontoyiannis DP (2005) Hyperbaric oxygen as an adjunctive treatment for zygomycosis. *Clin Microbiol Infect* 11:515–7
55. Enoch DA, Aliyu SH, Sule O, et al (2011) Posaconazole for the treatment of mucormycosis. *Int J Antimicrob Agents* 38:465–73
56. Lebeaux D, Lanternier F, Elie C, et al (2009) Therapeutic drug monitoring of posaconazole: a monocentric study with 54 adults. *Antimicrob Agents Chemother* 53:5224–9
57. Cordonnier C, Mohty M, Faucher C, et al (2008) Safety of a weekly high dose of liposomal amphotericin B for prophylaxis of invasive fungal infection in immunocompromised patients: PROPHYSOME Study. *Int J Antimicrob Agents* 31:135–41
58. Cahuayme-Zuniga L, Lewis RE, Mulanovich VE, Kontoyiannis DP (2012) Weekly liposomal amphotericin B as secondary prophylaxis for invasive fungal infections in patients with hematological malignancies. *Med Mycol* 50:543–8
59. Hot A, Maunoury C, Poiree S, et al (2011) Diagnostic contribution of positron emission tomography with [¹⁸F]fluorodeoxyglucose for invasive fungal infections. *Clin Microbiol Infect* 17:409–17