

Mucormycoses: Aspects Cliniques et Diagnostiques

Fathallah Akila

**Pr Ag service de Parasitologie Mycologie
STPI**

Tunis – 17 – 19 Avril 2014

Mucormycozes

- ♣ Mycoses dues à des champignons de l'environnement appartenant à la classe des Zygomycètes, de l'ordre des Mucorales.
- ♣ Mauvais pronostic : taux de mortalité élevé avec grande variabilité en fonction du terrain
- ♣ En augmentation depuis l'utilisation du voriconazole
- ♣ **500-1000** cas mucormycozes / an en Europe
- ♣ **En 3^{ème} position** après Candidose et Aspergillose

Mucorales

- Moisissure ubiquitaires
- Saprophytes du sol
- Dégradent les végétaux,
- Contaminants des aliments (fruits, pain , céréales, etc...)
- Fermentation des aliments
- certaines sont phytopathogènes

Agents de mucormycoses
chez l'homme



Mode de contamination

L'exposition aux spores de Mucorales est inévitable

Rareté des mucor-mycoses → espèces peu pathogènes

Mais redoutables opportunistes (rôle du terrain)

la contamination se fait par trois voies:

- ✓ **Inhalation :+++**
- ✓ **Traumatisme.**
- ✓ **Ingestion.**

Physiopathologie

- **Tropisme vasculaire (système artériel)**



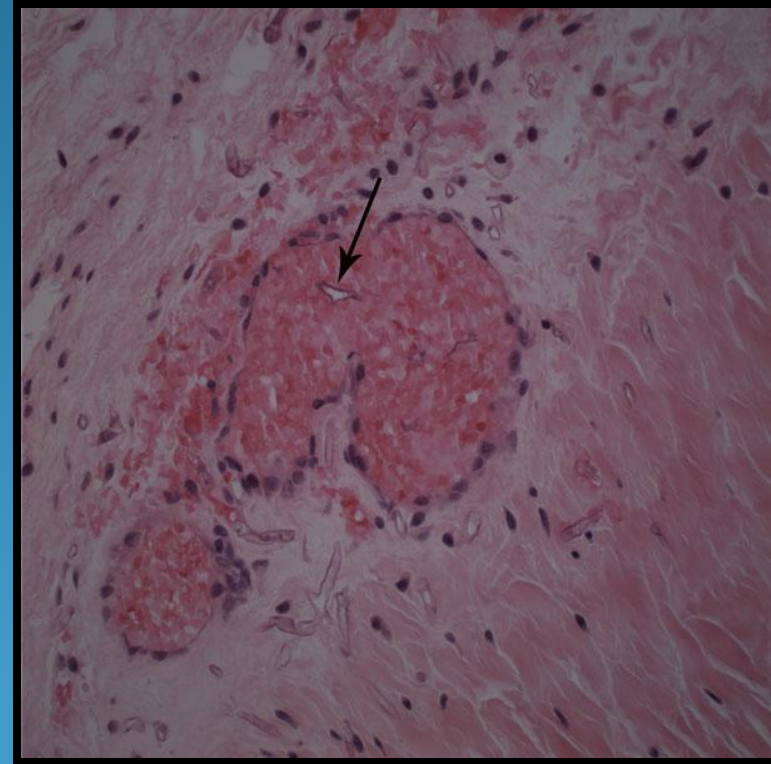
- **Thromboses vasculaire**



- **Nécroses des tissus environnants**



- **Dissémination par voie hématogène**



http://www.google.com/imgres?imgurl=http://quiz.ibjs.org/sites/default/files/imagecache/image_quiz_large/igmaru-1_fig3_mag.jpg&imgrefurl=http://quiz.ibjs.org/fifteen-year-old-girl-serious-wound-infection-after-polytrauma&h=600&w=600&tbid=KnssSycUnl--eM.&zoom=1&q=mucorale.%20angioinvasion&docid=SZ9xrvD28x466M&hl=FR&ei=4dxPUoTGHsnXoQXiwoHwAg&thm=isch&ved=0CGcQMygTMBM&iact=rc&uact=3&dur=23u&page=2&start=17&nosp=23

Facteurs de risque et pronostic

929 cas de 1885 à 2005

(Roden et al., *Clin Infect Dis.* 2005;41:634-53)

Facteurs de risque

♣ Diabète(acido-cétose)	33%	F° rhino cérébrales ++
♣ Hémopathies malignes et cancer (Neutropénie)	16%	F° pulmonaires ++
♣ Greffe d'organe ou MO	12%	F° pulmonaires ++
♣ Trauma, brûlures cathétérisme ...	18%	F° cutanées ++
♣ Déferoxamine		
♣ Malnutrition		


Facteurs de risque et pronostic

Mortalité

Atteinte cutanée	10%
Atteinte rhinocérébrale	55%
Atteinte pulmonaire	64%
Atteinte cérébrale	67%
Atteinte disséminée	84%

(Roden et al., *Clin Infect Dis.* 2005;41:634-53)

Mucorales



Rhizopus sp.



4 principaux genres

Rhizopus

Lichtheimia (ex Absidia)

Mucor

Rhizomucor

Les plus fréquents
Cosmopolites
opportunistes
70 à 80% des mucormycoses

Cunninghamella

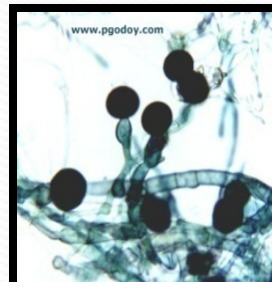
Apophysomyces

Saksenaea

Syncephalastrum

etc ...

Les plus rares
Tropicales
Non opportunistes
20 à 30 %



Manifestations cliniques

Maladie aiguë, à localisations diverses en fonction de la porte d'entrée et du terrain sous-jacent

5 formes majeures d'infection:

- Rhinocérébrale ++
- Pulmonaire
- Disséminée
- Cutanée
- Gastrointestinale

Mucormycose rhinocérébrale

- **La plus fréquente**
- **Elle est typiquement liée au diabète en décompensation acidocétosique**
- **Inhalation de spores → germination**
→ **invasion muqueuse → extension vers les Vx et nerfs**
nécrose ischémique → la face, le palais, les orbites
les structures osseuses de la base du crâne
puis le cerveau

Mucormycose rhinocérébrale

3phases

1- Phase naso sinusienne: fièvre , sécrétions nasales unilatérale purulentes ou hémorragiques, puis escarre nasale ou palatine très caractéristique +++



2- Phase orbitaire:

Exophtalmie

Ptosis

Chémosis

Ophtalmoplegie

cécité



3- Phase cérébrale

Signes de localisation

Convulsions

Coma

Abcès cérébral

Infarctus cérébral

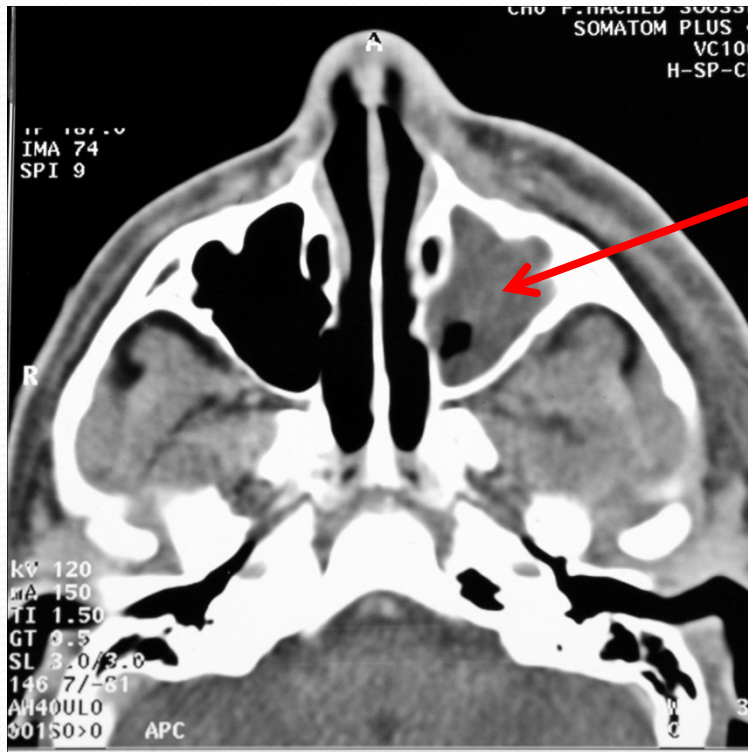
Moyens diagnostiques

- ▣ **TDM/ IRM cérébrale et des sinus**
- ▣ **Ponction/biopsie de sinus**

La TDM/ IRM cérébrale et des sinus

permet d'apprécier:

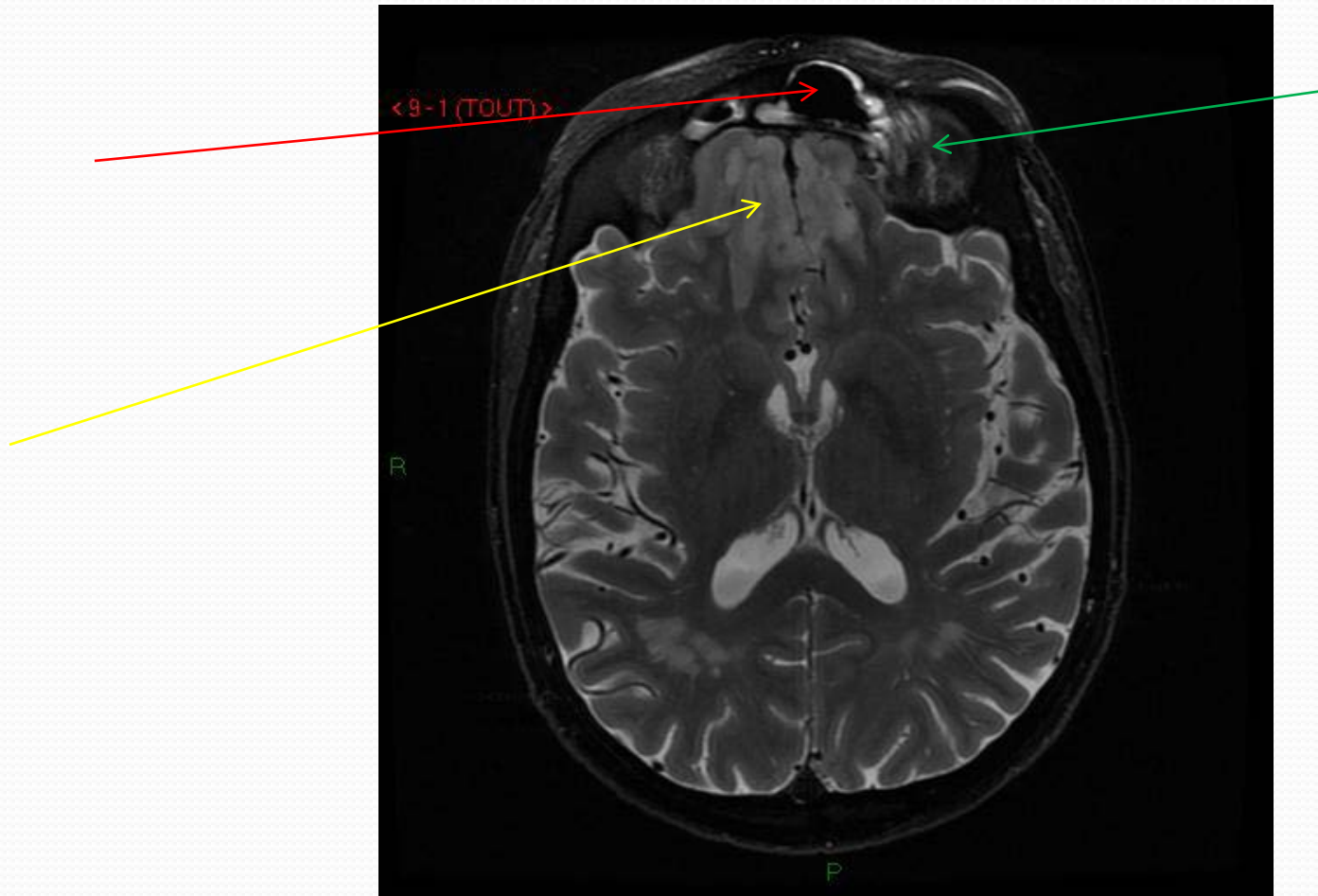
1- L'extension rhinosinusienne de l'infection



TDM coupe axiale du massif facial
comblement sinus maxillaire

La TDM/IRM cérébrale et des sinus

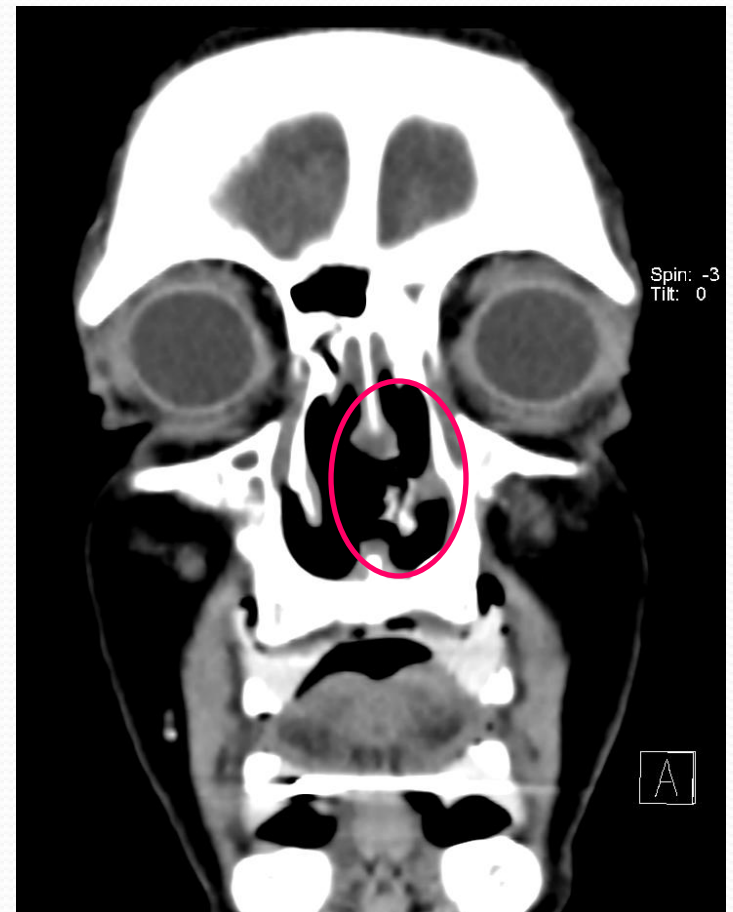
2-L'envahissement orbitaire et endocrânien



Coupe IRM en T2
Extension sinusienne frontale,
hyper signal de l'orbite
hyper signal au niveau du lobe frontal

- **La TDM/ IRM cérébrale et des sinus**

- 3- L'atteinte des parois osseuses des sinus et des orbites.**



**TDM Coupe coronale massif facial
lyse osseuse de la cloison nasale**



- **La TDM/ IRM cérébrale et des sinus permet d'apprécier:**

- 4- Les thromboses vasculaires.**

Mucormyose pulmonaire

- ▶ Hémopathies malignes , greffes ++
- ▶ Inhalation → germination → les filaments envahissent les vaisseaux → thrombose et infarctus hémorragique.
- ▶ Signes cliniques aigus peu spécifiques :
fièvre, toux, douleur thoracique, hémoptysie
dissémination par voie hématogène ++

La RX du thorax **comparables à ceux des aspergilloses.**

Infiltrat ou excavation



**Rx thorax : condensation de la base
pulmonaire droite**

Scanner

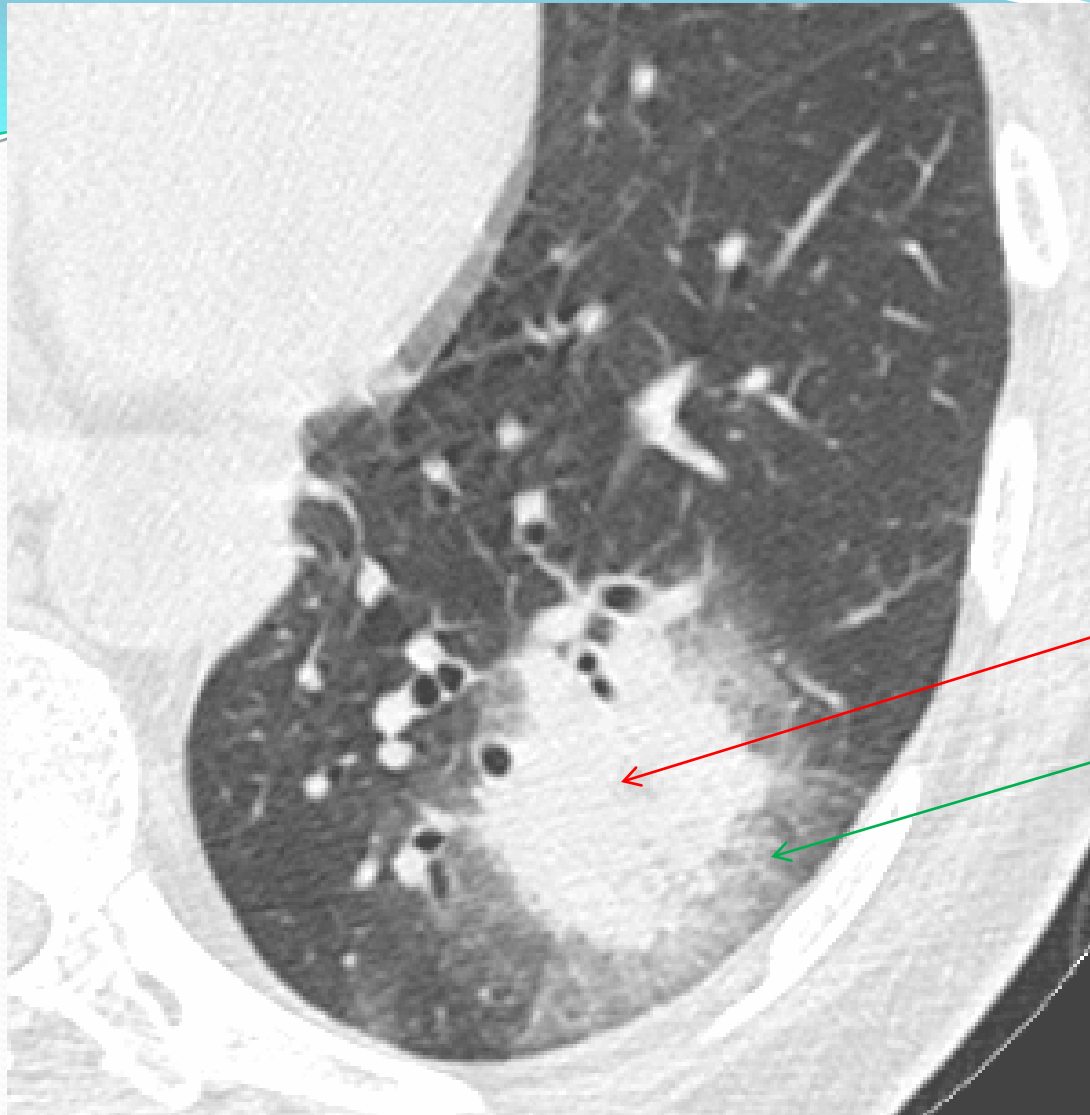
- ❑ **Condensation**

- ❑ **Atélectasies**

- ❑ **Nodules uniques ou multiples**

- ❑ **un signe du halo rapporté dans 25 % des**

mucormycozes



opacité dense

halo en verre dépoli

TDM pulmonaire

Diagnostic difficile

Ex mycologiques souvent négatifs (LBA, biopsie)

Dg ≠: Aspergillose pulmonaire invasive

En faveur d'une mucormycose



Sinusite associée

L'usage du voriconazole en prophylaxie

+ **de 10** nodules pulmonaires à la TDM ou

Un épanchement pleural

Ag asp (galactomannane et Betaglucan) (-)

Mucormycoses disséminées

▶ Hémopathie malignes et greffés

F° pulmonaire qui dissémine ++



cerveau, rate, reins, cœur,
foie, peau, tube digestif

Pronostic le plus mauvais **84 % mortalité**

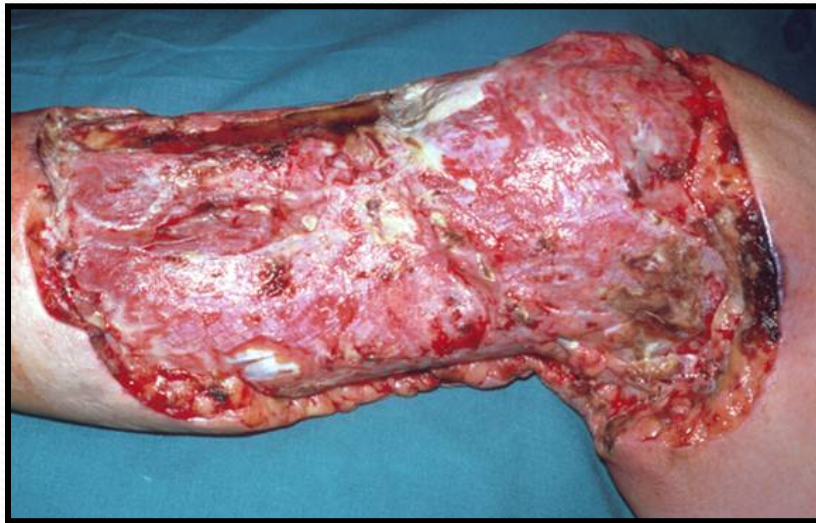
Mucormycoses cutanées 10 %

♣ **Formes secondaires** par dissémination hémato-gène de l'infection → aigus de mauvais pronostic (**immunodéprimé**)

♣ **Formes primitives:** post traumatique ou brulure
ou nosocomiale (plaies opératoires
cathétérisme , etc...)

(**immunocompétent**)

**plaie pustules, ulcération qui se nécrose
avec extension aux tissus sous cutané**



cellulite à *Saksenaea vasiformis*

Mucormyose gastrointestinale rare

- ♣ Voie alimentaire
- ♣ Enfant malnutris
- ♣ Fibro digestive : plaque ulcérée puis nécrotique
- ♣ Evolution fatale
- ♣ Dg histologique ++

Diagnostic biologique

Biologie non spécifique :

- ❑ **Hyperleucocytose à polynucléose**
- ❑ **Hyperglycémie avec acidocétose**
- ❑ **Fonction rénale altérée**

Diagnostic mycologique

Prélèvements

- ♣ pulmonaire : aspirations bronchique
LBA , biopsie
- ♣ Rhinocérébrale: zones nécrotique de la
face, sinus , débridement chirurgical
- ♣ cutanées : zones nécrotiques
- ♣ F° disséminés : biopsie

Examen direct des prélèvements

♣ Etat frais potasse (KOH) (pus, LBA)

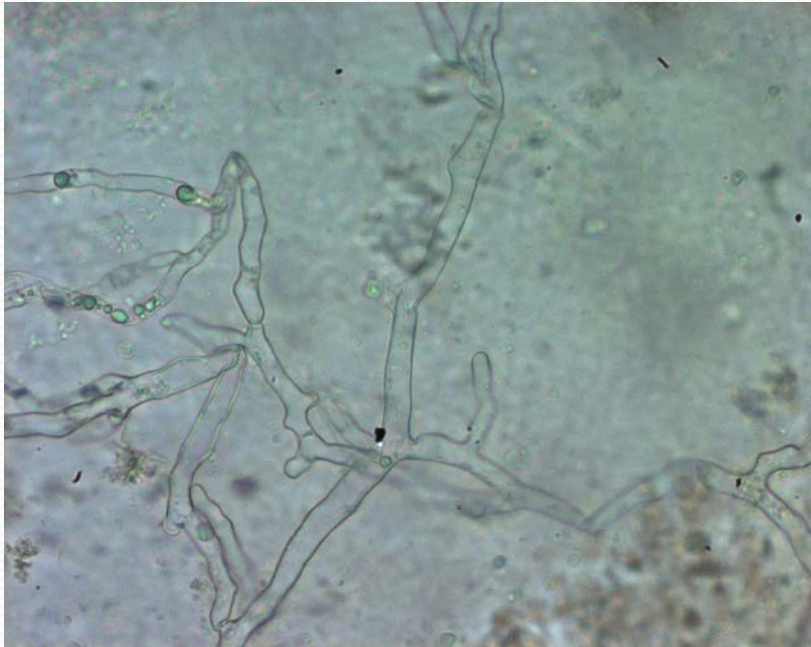
ED = rapide

♣ Frottis ou Apposition (biopsies)

▶ Coloration usuelles Giemsa –Gram

▶ Coloration Fluorescente

ED Etat frais



Filaments de mucorale

- irréguliers
- très larges (5 à 15 μm)
- non cloisonnés (+++)
- ramifications à angle droit



\neq *Aspergillus* spp
filaments septés
de 2 à 5 μm
branchements à 45°.

ED Coloration Fluorescente

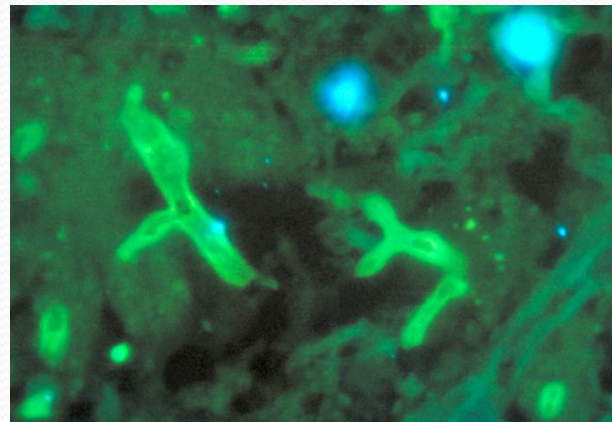
Coloration s Fluorescentes : Calcofluor - Uvitex 2B –

Blankophor

- ❑ Facile (microscope à fluorescence)
- ❑ Rapide résultat en 15 minutes
- ❑ Filaments réguliers et septes = **Aspergillus**
- ❑ Filaments irréguliers non septes = **Mucorale**



Aspergillus



Mucorale

Examen Anapath

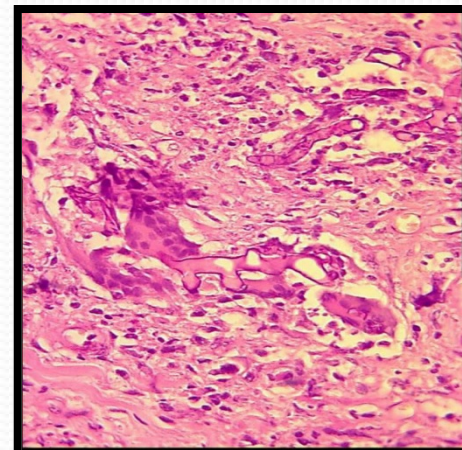
Plus encore que les cultures mycologiques qui restent quelquefois négatives

l'examen histologique est fondamental dans le diagnostic des mucor-mycoses

Anapath (+)

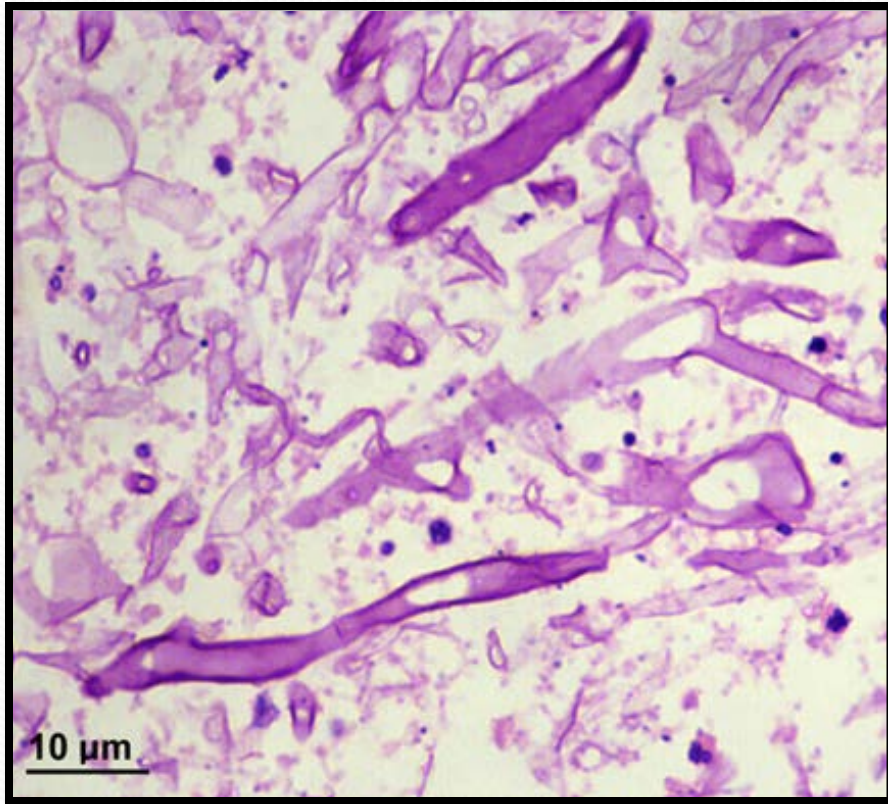


envahissement muqueux



Examen Anapath

PAS



Gomori grocott



Limites de l'anapath

Anapath classique

Manque- de sensibilité (+) 63 à 66 %

- de spécificité

Røuping MJ, et al J Antimicrob Chemother 2010)
(Skiada A, et al Clin Microbiol Infect 2011)

D'où l'intérêt **de l'immunohistochimie**

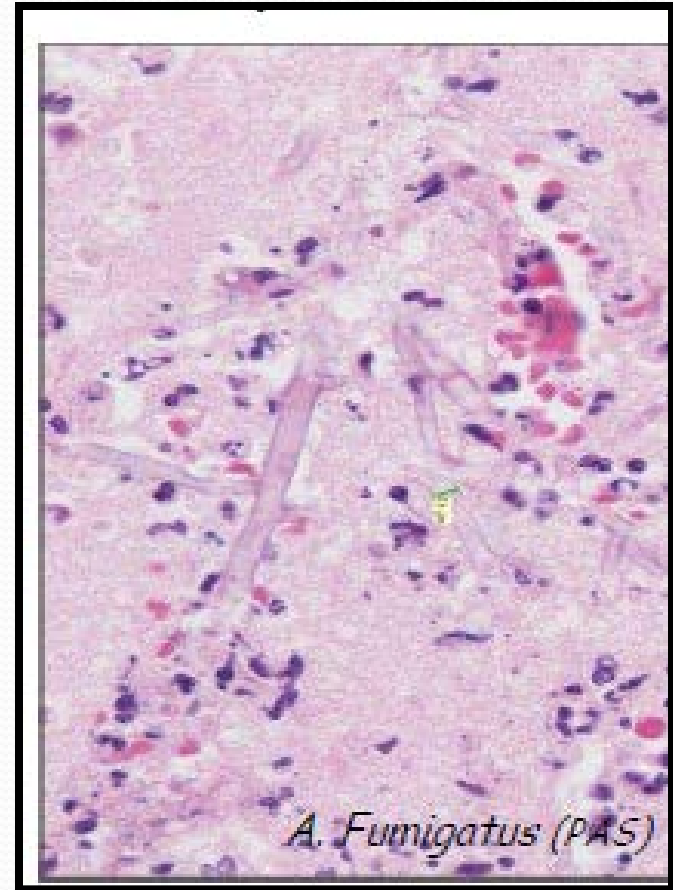
AC monoclonaux anti Ag somatique de

Rhizopus arrhizus

corrige faux diagnostic de mucormycoses

prises pour des aspergilloses

Jensen HE., J Pathol 1997



Culture



▶ Croissance très rapide à 37°C
(contaminants redoutables de labo)
envahissant toute la boîte

▶ Prélèvements profonds Culture difficile
faible sensibilité de la culture

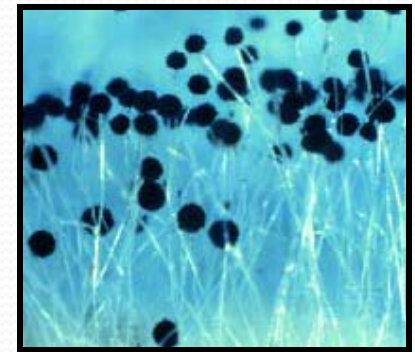
+ dans 52% des autopsies Tarrand et *al.*, Am J Clin Pathol-2003)

Permet l'identification de l'espèce+++

Culture

● Examen macroscopique

- Colonies duveteuses avec mycélium aérien envahissant
- Couleur au recto:
blanche → grise
→ gris foncée (sporulation)
- Reste pâle au verso.



Examen microscopique

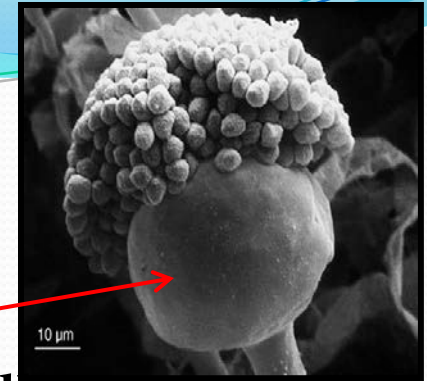
Filaments larges, (5 à 15 μ m) et non cloisonnés

1 Spores internes
endospores

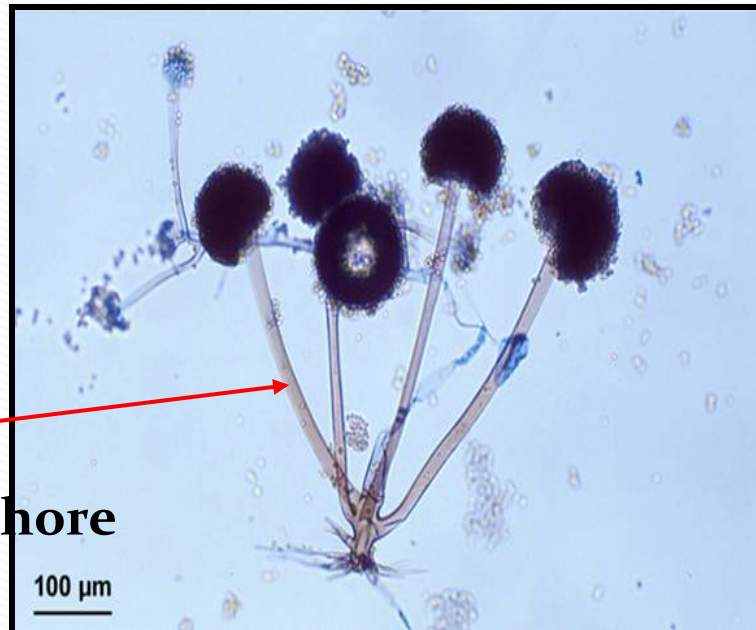
2 sporocyste



4 columelle

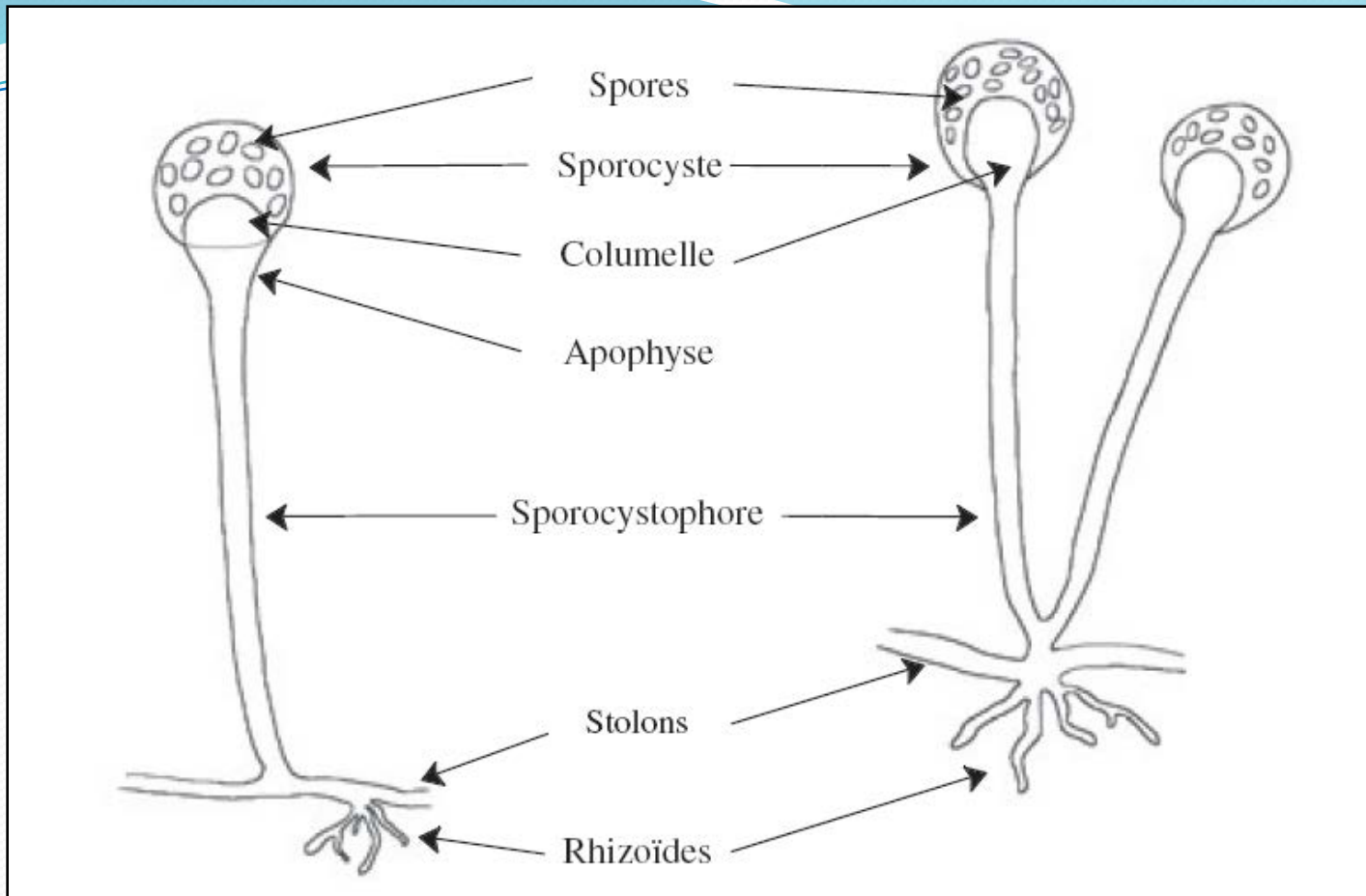


3 sporocystophore



5 apophyse





Le diagnostic de genre, au sein du groupe des Mucorales, se fait surtout sur :

- 1-** la présence ou non d'une apophyse et sa taille
- 2-** la présence ou non de rhizoïdes

Les espèces les plus fréquentes cosmopolites

♣ *Rhizopus* *R. arrhizus* (syn *R. oryzae*)

R. Rhizopodiformis

♣ *Lichtheimia* (ex*Absidia*) *L. corymbifera*

♣ *Mucor*: *M. plumbeus*

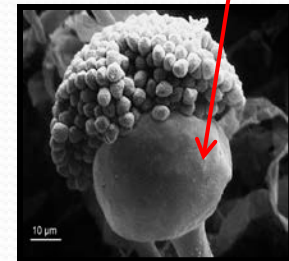
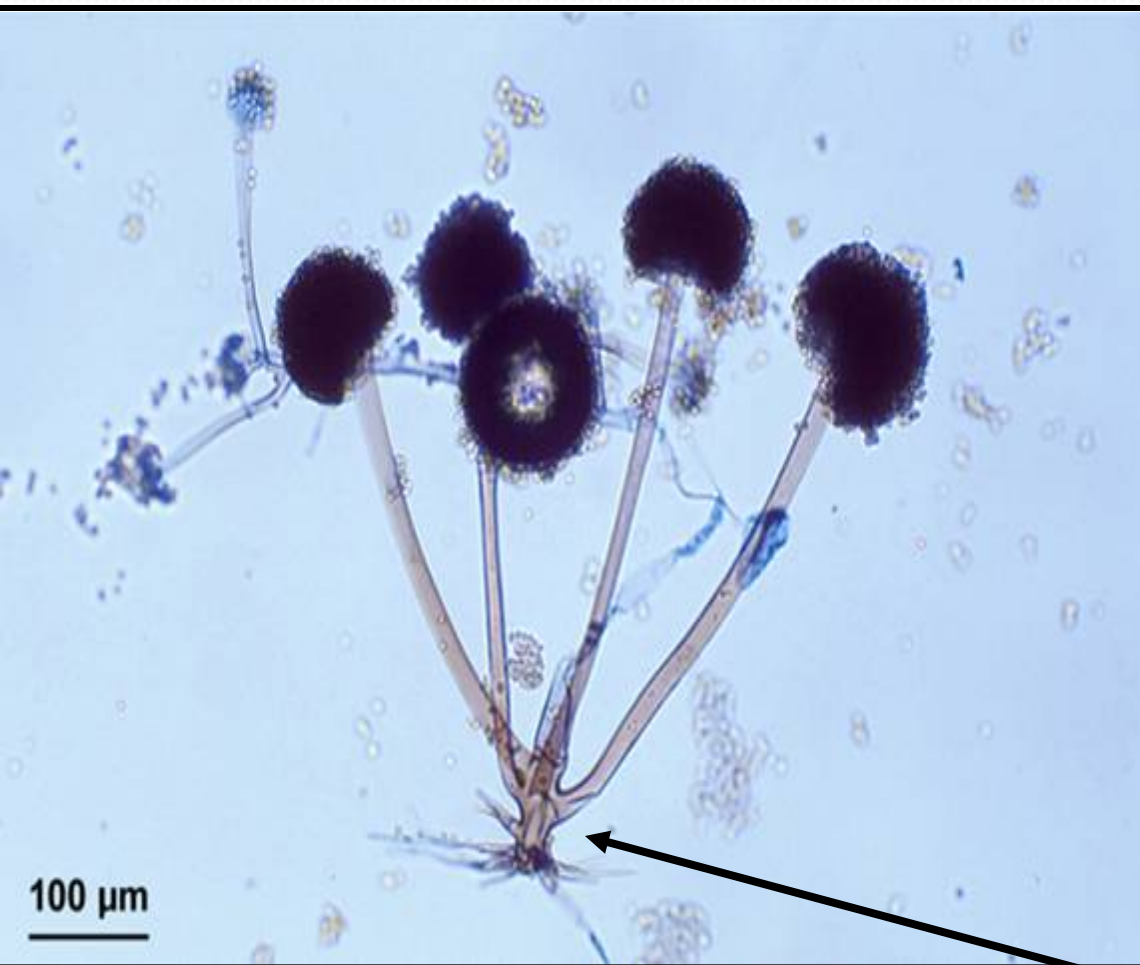
♣ *Rhizomucor*: *R. pusillus*

Rhizopus sp. R. arrhizus (syn R. oryzae)

R. Rhizopodiformis

Stolons rhizoïdes et sporocystophores bien nets ils se rencontrent au niveau d'un **noeud**

Petite apophyse et grande columelle



Rhizopus sp.

Noeuds

Lichtheimia (exAbsidia) L. corymbifera



Apophyse

Rhizoïdes difficiles à voir
Sporocystes piriforme
Apophyse conique très marquée

Mucor et Rhizomucor



**Rhizoïdes absents
ou difficiles à voir
apophyses = 0**

Des espèces plus rares

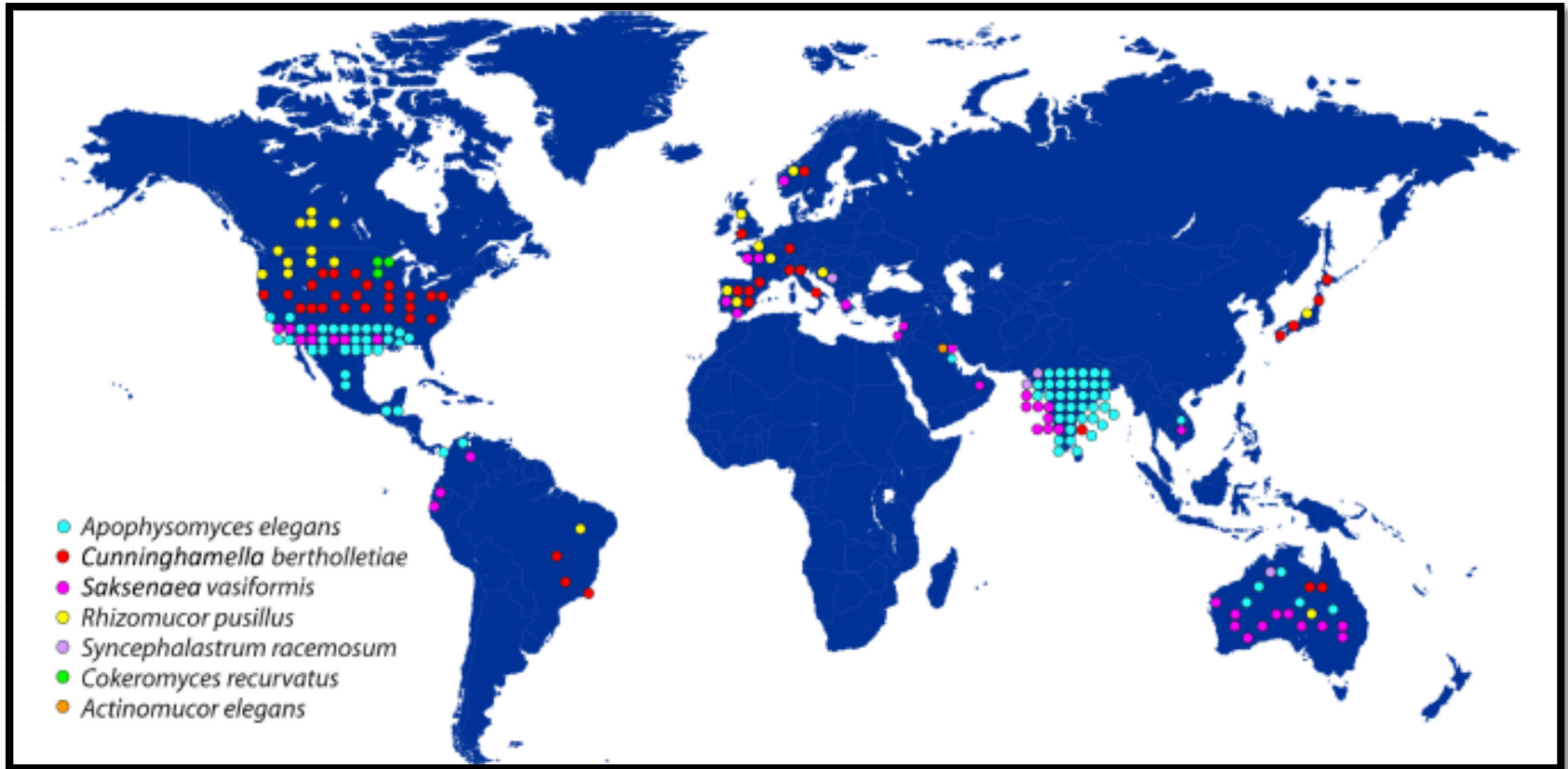
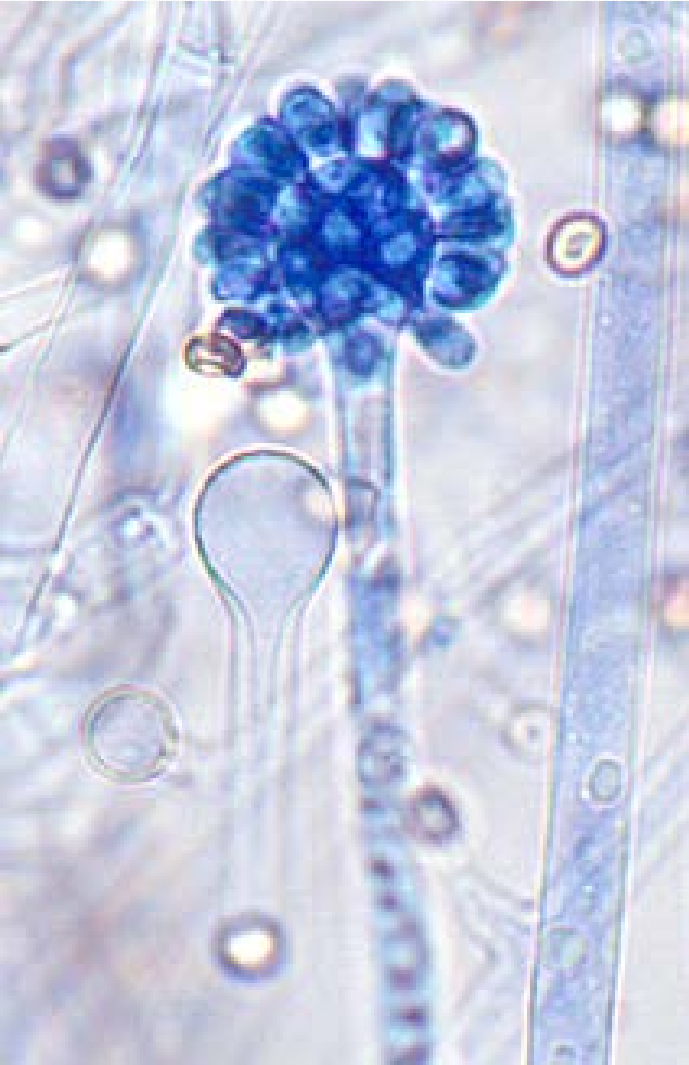


FIG. 4. Geographic distribution of reported cases of unusual mucormycosis. (Modified from a map that is freely available from psdGraphics.)

Marisa Z. CLIN MICROBI REVIEWS, Apr. 2011

Des espèces plus rares

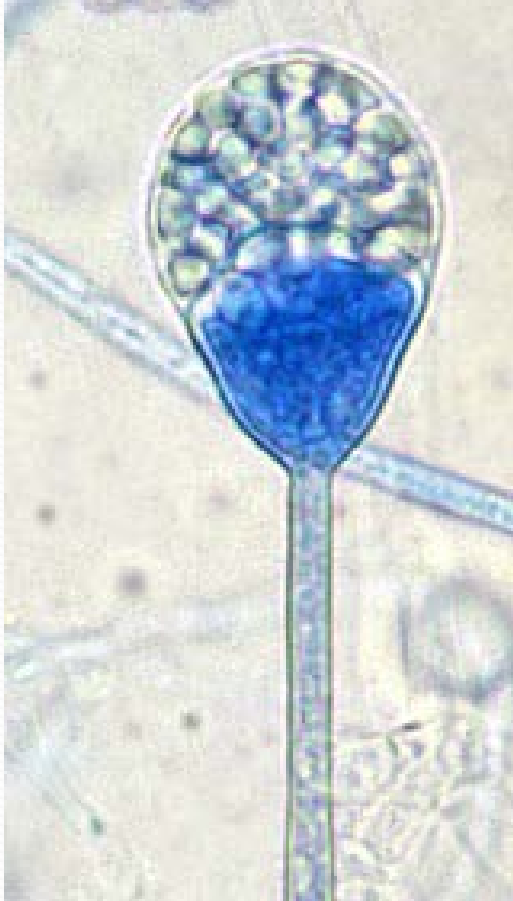
Cunninghamella bertholletiae



plus virulentes que *Rhizopus*
F° disséminées et pulm ++

<http://www.mycology.adelaide.edu.au/gallery/zygomycetes/>

Apophysomyces elegans (proche de *Lichtheimia*)



R° tropicales subtropicales
sporulent mal dans les milieux
classiques

→ sou-estimées

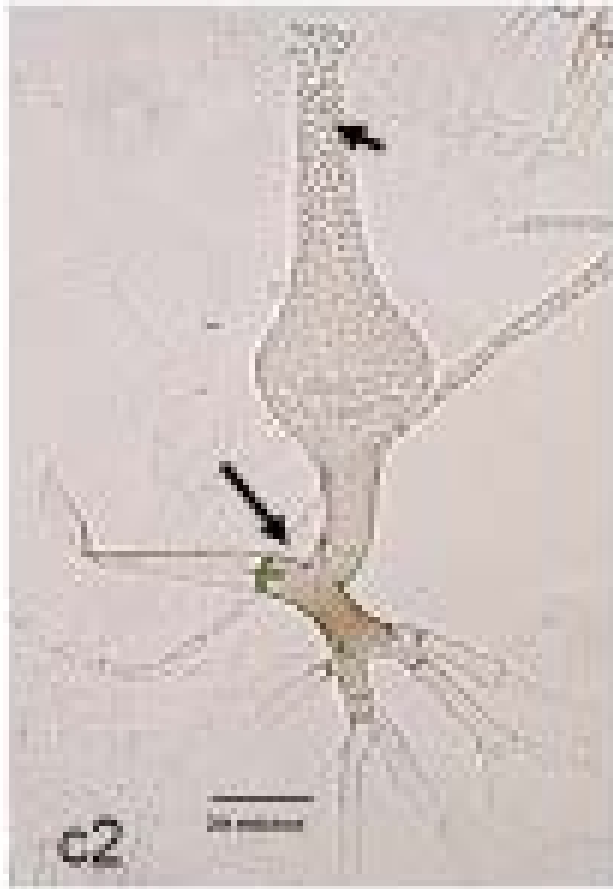
F° cutanée et osteomyelite ++

F° Rhinoce et disséminées +/-
immunocompétent

http://www.mycology.adelaide.edu.au/Fungal_Descriptions/Zygomycetes/Apophysomyces/



Saksenaea vasiformis



**Geographie
et F° cliniques
Idem
*Apophysomyces***

Syncephalastrum racemosum



F° cutanées et osteomyelites

Sporocystes tubulaires

Identification des espèces en culture **difficile ++**
morphologies similaire et confusion fréquente
Défaut de sporulation pour certains

l'identification par la morphologie fausse **dans > 20%**



Recours à d'autres moyens :

1- Étude des caractères physiologiques

(Assimilation des sucres) kits commercialisés

ID₃₂C et API 50 CH (bioMérieux, Marcy l'Etoile, France)

Non pas de pratique courante

et peu contributive au diagnostic de routine

2- Identification moléculaire

♣ Amplification et séquençage des régions (PCR)

☐ ITS

☐ ARN 28S et 18S

nested PCR (18S rDNA)

sur tissus frais et tissus fixé **Sensibilité > culture**

Résultats tissus frais > tissus fixé

Lass-Florl C, et al . Clin Infect Dis 2007;

Rickerts V, et al Clin Infect Dis 2007

• **PCR temps réelle sur tissu fixés S = 89 % ++**

Buitrago MJ et al Clin Microbiol Infect 2013

Kasai M, et al J Clin Microbiol 2008.

Recommandations

CLSI

« working group on fungal molecular identification” de ISHAM

le séquençage des région ITS doit être le test de première ligne dans le diagnostic des mucorales

CLSI. Clinical and Laboratory Standards Institute, 2008.

Balajee SA et al J Clin Microbiol 2009; 47: 877-884.

ESCMID AND ECMM PUBLICATIONS Clin Microbiol Infect 2014;

3- l'autre alternative

la spectrométrie de masse **MALDI-TOF** consiste à séparer et identifier des molécules selon leur masse et leur charge

mise au point **K. Tanaka et Karas/Hillenkampf**
l'analyse des biomolécules par MALDI-TOF sont prometteurs,

mais pas encore validées pour toutes les espèces



MALDITOF VITEK MS
BIOMERIEUX

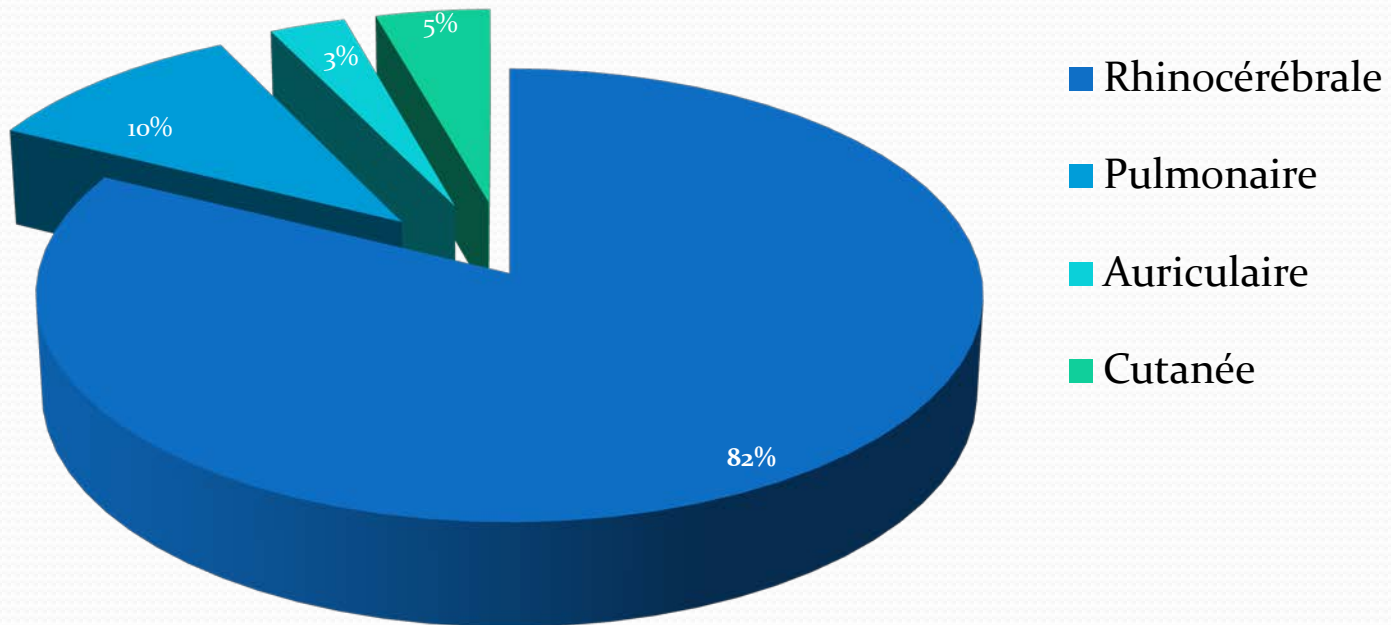
Situation en Tunisie

1^{er} cas 1994 Sousse EPS F. Hached

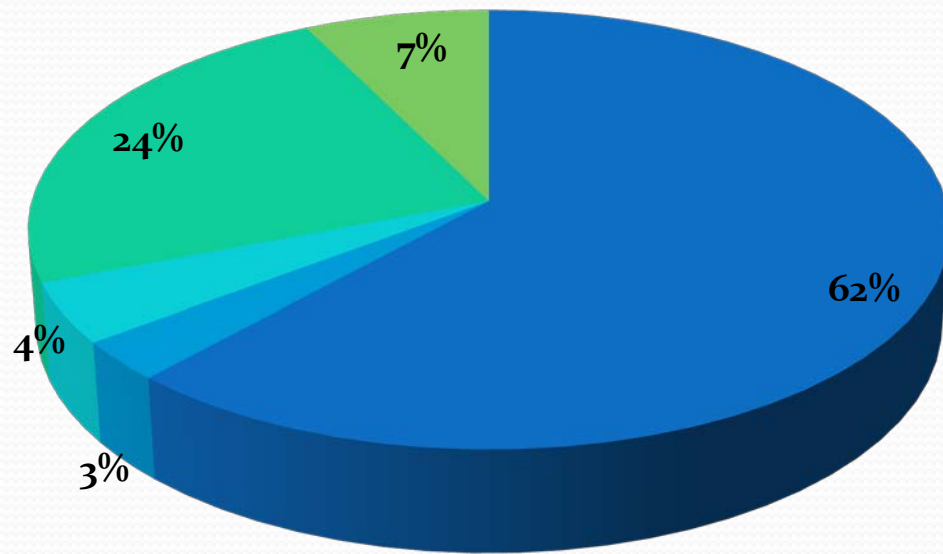
Depuis 68 cas : 28 Sfax EPS fattouma bourguiba

20 Tunis EPS Rabta

20 Sousse EPS F. Hached



Espèces responsables



- Rhizopus arrhizus
- Rhizopus rhizopodiformis
- Absidia corymbifera
- Négative
- Mucorale sp

conclusion

le diagnostic de mucor-mycose reste encore difficile
conduisant à une mortalité élevée

Approche multidisciplinaire et contact entre les différents
acteurs

Clinicien doit faire un diagnostic rapide

Mycologue : Examen direct + culture ; Bio mol recommandée

Anatomopathologiste : preuve d'envahissement tissulaire

Radiologue : estimation de l'extension de l'infection

♣ Un diagnostic précoce,
♣ Un débridement chirurgical,
♣ Un traitement antifongique systémique
♣ et le contrôle des conditions
sous-jacentes



sont la clé de la réussite contre cette
infection.

Je vous remercie