

MUCORMYCOSE RHINO-SINUSALE CHEZ UNE PATIENTE GREFFÉE D'ORGANE SOLIDE

MOULAN L (1), LÉONARD PH (2), HAYETTE MP (3), DETREMBLEUR N (4), BONVOISIN C (1), WEEKERS L (1), REGISTER F (5), JOURET F (1), BOUQUEGNEAU A (1)

RÉSUMÉ : Nous rapportons le cas d'une patiente de 46 ans, aux antécédents récents de transplantation rénale, qui se présente pour sinusalgie aiguë. Les examens complémentaires révèlent une mucormycose rhino-sinusale. Un débridement chirurgical et un traitement anti-fongique de cinq mois, associés à un arrêt du traitement immunosuppresseur, sont alors nécessaires. Cette prise en charge conduit à une amélioration clinique, mais malheureusement à une perte de l'allogreffe. Plus de deux ans après cet épisode infectieux, l'évolution clinique et endoscopique est favorable. La mucormycose est une infection opportuniste rare causée par un champignon de l'ordre des Mucorales ayant des propriétés angio-invasives à l'origine de thrombose, nécrose et infarctus des tissus atteints. Le diagnostic repose principalement sur l'imagerie, la microbiologie et l'histopathologie. Un diagnostic précoce et une prise en charge rapide sont primordiaux pour améliorer le pronostic, souvent fatal. Le traitement combine débridement chirurgical, thérapie anti-fongique et gestion des facteurs de risque comme l'immunosuppression. Malgré un traitement adapté, la mucormycose reste une pathologie grave et potentiellement mortelle.

MOTS-CLÉS : *Mucormycose - Infection opportuniste - Transplantation rénale - Anti-fongique - Traitement immunosuppresseur*

RHINO-SINUSAL MUCORMYCOSES IN A SOLID ORGAN TRANSPLANT RECIPIENT

SUMMARY : We report on a 46-year-old female patient with a recent history of kidney transplantation who presented with acute sinusitis. Further investigation revealed rhino-sinusoidal mucormycosis. Surgical debridement and a five-month antifungal treatment along with the cessation of the immunosuppressive therapy were needed. This approach led to clinical improvement but unfortunately resulted in the loss of the allograft. More than two years after this infection, the clinical and endoscopic outcomes remain favourable. Mucormycosis is a rare opportunistic infection caused by fungi of the Mucorales order, characterized by angio-invasive properties that lead to thrombosis, necrosis and infarction of the affected tissues. Diagnosis primarily relies on imaging, microbiological studies and histopathological examination. Early detection and prompt management are crucial given the poor prognosis of mucormycosis. Treatment involves a combination of surgical debridement, antifungal therapy and management of risk factors such as immunosuppression. Despite an appropriate treatment, mucormycosis remains a serious and potentially life-threatening condition.

KEYWORDS : *Mucormycosis - Opportunistic infection - Kidney transplantation - Immunosuppressive therapy - Anti-fungal*

INTRODUCTION

Durant la première année qui suit une transplantation rénale, le risque de développer une infection est particulièrement important. La période la plus critique survient entre le 1^{er} et le 6^{ème} mois après l'allogreffe car l'immunosuppression y est le plus souvent la plus intense (1). Les infections observées sont principalement opportunistes, notamment liées à une exposition virale pré-greffe du receveur ou du donneur (1, 2). La mucormycose est une infection opportuniste causée par un champignon de l'ordre des Mucorales. À l'heure actuelle, elle reste difficile à traiter et a une évolution fréquemment fatale (3). Nous décrivons ici un cas de mucormycose rhino-sinusale survenue 6 mois après une transplantation rénale.

PRÉSENTATION DU CAS

La patiente, âgée de 46 ans, se présente spontanément aux urgences pour facialgies diffuses apparues progressivement au cours des deux dernières semaines. Elle a bénéficié d'une greffe rénale six mois auparavant après quatre années de dialyse en raison d'une insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) secondaire à une néphrectomie bilatérale (carcinome papillaire et uropathie malformative). Son traitement immunosuppresseur comprend un inhibiteur de calcineurine (tacrolimus), un antimétabolite (acide mycophénolique) et de la méthylprednisolone.

La rhinoscopie antérieure complétée d'une endoscopie nasale, réalisée en urgence, retrouve une ulcération de la muqueuse septale gauche. Un bilan par CT-scan et par IRM est alors réalisé. Le scanner révèle une pansinuso-pathie avec ostéolyse importante affectant les cavités frontales, éthmoïdale gauche, sphénoïdale gauche et maxillaires (Figure 1). L'IRM montre des signes de nécrose de muqueuse compatibles avec une infection fongique invasive, en faveur d'une mucormycose (Figure 2). Il n'y a pas d'invasion du contenu orbitaire ou

(1) Service de Néphrologie, Dialyse et Transplantation, CHU Liège, Belgique.

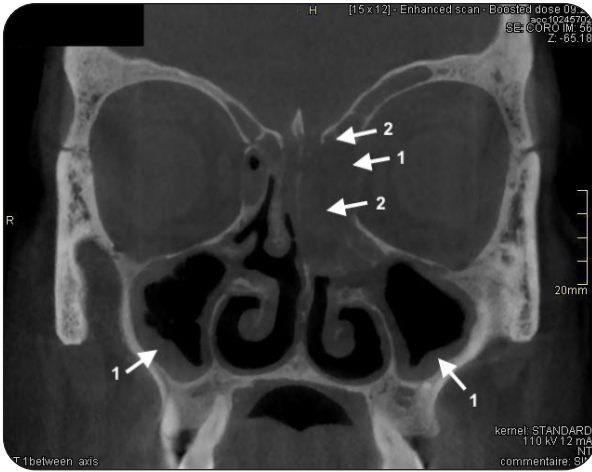
(2) Service des Maladies Infectieuses, CHU Liège, Belgique.

(3) Service de Microbiologie Clinique, CHU Liège, Belgique.

(4) Service d'Anatomie et Cytologie pathologique, CHU Liège, Belgique.

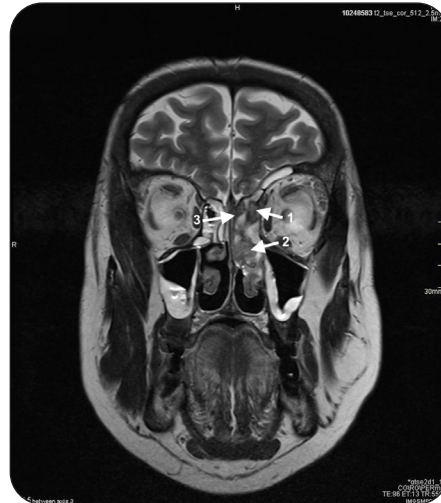
(5) Service d'ORL, CHU Liège, Belgique.

Figure 1. Imagerie volumétrique par faisceau conique (ou Cone Beam Computed Tomography) des cavités sinusales en coupe frontale



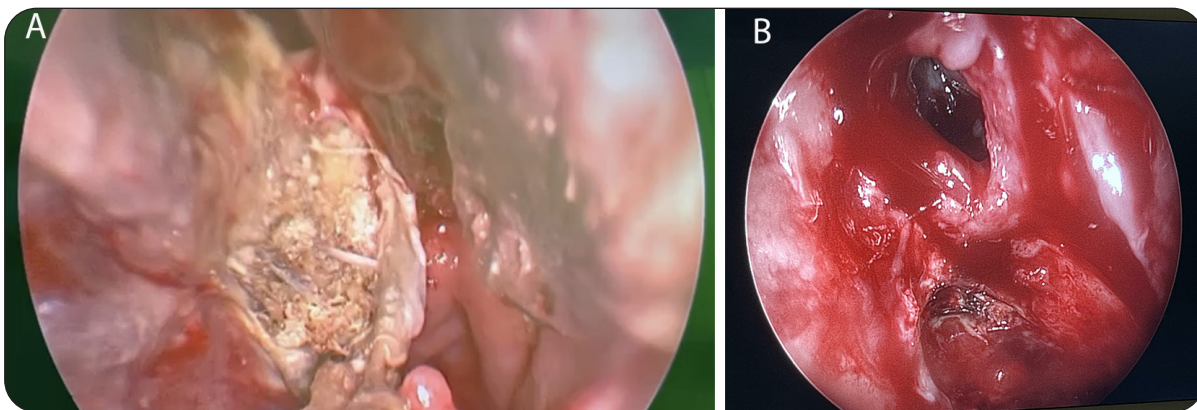
1. Hyperplasie mucosale au niveau du labyrinthe ethmoïdal gauche et des deux cavités maxillaires. 2. Importante ostéolyse des septations ethmoïdales gauches et de la communication fronto-nasale ; lyse de la lame basale avec exposition de la dure mère et lyse de la lame papyracée avec exposition de la périorbite.

Figure 2. IRM cérébrale sans contraste injecté en coupe frontale



1. Atteinte infiltrante de la muqueuse du labyrinthe ethmoïdal gauche. 2. Atteinte infiltrante de la muqueuse du cornet moyen gauche. 3. Atteinte infiltrante de la fente olfactive gauche sans extension endocrânienne transdurale apparente.

Figure 3. Images endoscopiques ORL



A. Aspect nécrotique de la muqueuse nasale avant débridement chirurgical. B. Aspect de l'ostium nasofrontal après débridement chirurgical.

intracrânien, mais un envahissement de la fente olfactive est objectivé.

Une prise en charge chirurgicale endoscopique est effectuée le lendemain, avec évidemment complet et radical des différentes cavités rhinosinusiennes (Figure 3) et des prélèvements anatomopathologiques et bactériologiques sont réalisés.

L'anatomopathologie et la microbiologie sur les prélèvements sinusaux confirment la présence de filaments mycéliens non septés appartenant à l'ordre des Mucorales dont la culture révélera la présence de *Rhizopus microsporus*

(Figures 4 et 5). En effet, les hyphes dystrophiques et non septés prennent une coloration noirâtre caractéristique des champignons à la coloration Gomori-Grocott et leur morphologie permet de faire le diagnostic différentiel avec d'autres champignons filamenteux septés comme les *Aspergillus*. La recherche antigénique sérique de 1,3 β -D-glucane, marqueur sérique présent au niveau de la paroi fongique, s'est avérée négative, excluant ainsi le caractère mixte de l'infection fongique.

Un traitement antifongique intra-veineux par amphotéricine B liposomale est instauré dès la suspicion de mucormycose, malgré sa

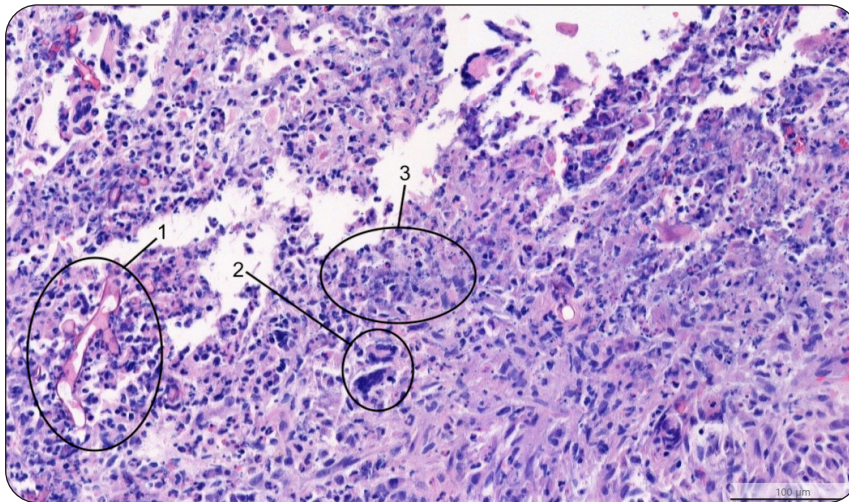


Figure 4. Image anatomopathologique du matériel rhino-sinusien : coloration à l'hématoxiline éosine

1. Filament mycélien. 2. Réaction giganto-cellulaire. 3. Zone nécrotico-inflammatoire



Figure 5. Image anatomopathologique du matériel rhino-sinusien : coloration Gomori-Grocott

1. Hyphes dystrophiques dans une zone nécrotique. 2. Hyphes dystrophiques en surface dans le matériel ulcéré des muqueuses rhino-sinusiennes. 3. Débris cellulaires. 4. Infiltrat inflammatoire mixte.

néphrotoxicité. Dans un second temps, suite à la dégradation de la fonction rénale et dans l'espoir de conserver le greffon, l'amphotéricine B est remplacée par de l'isavuconazole de manière empirique. Les résultats de l'antifongogramme démontre une sensibilité à l'amphotéricine B et une résistance aux dérivés azolés testés justifiant le remplacement de l'isavuconazole par l'amphotéricine B. Un antifongogramme complémentaire par technique de référence en microdilution ayant attesté une sensibilité au posaconazole, l'amphotéricine est remplacée par du posaconazole intra-veineux, puis *per os* après 2 mois et demi. La durée totale de la thérapie anti-fongique sera de cinq mois.

Néanmoins, une autre partie importante de la prise en charge est la diminution des immunosuppresseurs. L'acide mycophénolique et l'inhibiteur de calcineurine sont finalement interrompus, avec pour conséquence inéluctable la perte du greffon rénal et le retour en dialyse.

Plus de deux ans après le diagnostic initial, la patiente ne présente aucun signe de récurrence et est toujours dialysée.

DISCUSSION

La mucormycose est une infection fongique opportuniste causée par un champignon filamenteux de l'ordre des Mucorales. Parmi les genres les plus fréquemment impliqués figurent les *Rhizopus*, *Rhizomucor* et *Lichtheimia* (4, 5). Bien que les Mucorales soient présents de manière ubiquitaire dans l'environnement (sols, végétaux en décomposition, poussière, pain), la mucormycose reste une infection relativement rare (prévalence de 0,01 à 0,2/100.000 en Europe et USA). Elle touche principalement les individus immunodéprimés (neutropénie sévère, chimiothérapie, immunothérapie, corticothérapie, transplantation d'organes solides) et

les patients ayant un diabète déséquilibré (3-5). La contamination se fait par inhalation, ingestion ou inoculation à travers la peau de spores. La mucormycose peut donc être, respectivement, rhino-orbito-cérébrale, pulmonaire, gastro-intestinale ou cutanée (4-6).

Les symptômes varient en fonction du site infecté. En cas de mucormycose rhino-orbitale, il est possible d'observer de la fièvre, des sinusalgies, un œdème unilatéral de la face ainsi qu'une ptose palpébrale (4, 5). La virulence des Mucorales est liée à leur angio-invasivité qui favorise la dissémination hématogène de l'infection. En provoquant une nécrose ischémique des tissus infectés, la pénétration adéquate des leucocytes et des antifongiques est entravée (3, 7). Le pronostic est sombre avec 40-80 % de mortalité (4).

Le diagnostic de mucormycose repose sur l'imagerie médicale, la microbiologie et l'histopathologie. Les recommandations préconisent d'effectuer un bilan d'imagerie par CT-Scan et IRM lorsqu'une mucormycose rhino-orbito-cérébrale est suspectée (4). Le CT-scan est plus sensible pour détecter l'ostéolyse tandis que l'IRM a une meilleure sensibilité pour évaluer l'envahissement du parenchyme cérébral et des tissus mous, notamment orbitaires (8). L'insuffisance rénale ne contre-indique pas l'utilisation de produits de contraste à base de chélateurs macrocycliques de gadolinium lors de l'IRM et cette injection permet une meilleure définition de l'extension de la pathologie et des aires de nécrose avasculaire (9-11).

Ensuite, il est recommandé d'effectuer des prélèvements pour l'étude directe en microscopie, l'histopathologie, la mise en culture et la détection par biologie moléculaire. Les hyphes de Mucorales possèdent une morphologie spécifique qui permet de les distinguer d'autres champignons filamenteux, tels que l'*Aspergillus* ou les phaeohyphomycoses (5, 12). La distinction entre ces entités fongiques est primordiale en raison de leur prise en charge thérapeutique distincte. Par exemple, le voriconazole est utilisé en première intention dans le traitement de l'aspergillose alors que les Mucorales sont intrinsèquement résistant à cette molécule (13). De plus, il a été démontré que les patients immunodéprimés recevant une prophylaxie par voriconazole sont plus à risque de développer une mucormycose (14).

La culture fongique, bien que négative dans 50 % des cas en raison de la fragilité des hyphes non-septés difficiles à manipuler, est un examen clé de la prise en charge des Mucorales puisqu'elle permet de déterminer

le genre et la sensibilité aux différents antifongiques (3, 5). Les techniques d'identification moléculaire, comme la réaction en chaîne par polymérase (PCR), facilitent le diagnostic en permettant à la fois la détection et l'identification des Mucorales (3). Lorsque le diagnostic de mucormycose est posé, un bilan scanographique thoraco-abdomino-pelvien est recommandé pour évaluer l'étendue de la maladie (4).

Un débridement chirurgical extensif des tissus atteints doit être envisagé rapidement (4). S'ajoutent à cela, l'instauration d'un traitement antifongique systémique adéquat et la suppression des facteurs de risque (5). Dans ce cas, il est recommandé de diminuer, voire d'arrêter tous les traitements immunosuppresseurs, incluant les corticostéroïdes (3).

L'antifongique de choix en cas de mucormycose est l'amphotéricine B liposomale à haute dose (5). Cette forme liposomale est préférée à l'amphotéricine B deoxycholate en raison de sa moindre néphrotoxicité, bien que celle-ci ne soit pas nulle. Une surveillance de la fonction rénale est donc recommandée (4). Une concentration minimale inhibitrice (CMI) inférieure ou égale à 0,5 µg/ml est associée à de meilleurs résultats à six mois (15). Dans le cas présent, le *Rhizopus* s'était révélé sensible à l'amphotéricine B avec une CMI de 0,75 µg/ml. Ceci est un argument en faveur de l'utilisation de haute dose d'amphotéricine B (10 mg/kg par jour). En cas de dégradation de la fonction rénale, il est possible de revoir le dosage à la baisse ou d'opter pour un dérivé azolé (isavuconazole ou posaconazole), exempt de toute néphrotoxicité. Le posaconazole et l'isavuconazole peuvent également être utilisés en première intention, en thérapie de sauvetage ou en traitement d'entretien (4). Il est intéressant de noter que ce sont des inhibiteurs du cytochrome P450, responsables du catabolisme des inhibiteurs de calcineurine. Ainsi, afin de ne pas majorer l'immunosuppression et d'éviter un surdosage, il est en général nécessaire d'en diminuer la posologie (16). Bien que des thérapies antifongiques combinées soient possibles, il n'existe aucune preuve d'un quelconque bénéfice (4). Il n'y a pas de consensus en ce qui concerne la durée exacte de traitement. Les recommandations suggèrent de le poursuivre jusqu'à réponse complète à l'imagerie, tout en maintenant la suppression des facteurs de risque (4, 17). Par ailleurs, l'utilisation de traitements antifongiques locaux sous forme d'aérosols représente une nouvelle piste thérapeutique en cours d'évaluation. Cette méthode permettrait d'augmenter la concentration locale d'antifongique, tout en réduisant l'effet systémique et la toxicité (17).

IMPLICATION CLINIQUE

Cet article présente un cas clinique de mucormycose rhino-sinusale qui est une infection fongique rare et hautement mortelle, touchant préférentiellement les patients immunodéprimés. En raison de l'absence de marqueur sérique évocateur comme pour l'aspergillose, ce sont, dans un premier temps, les signes cliniques qui vont orienter le diagnostic, ce qui peut le rendre difficile à poser. Or, une prise en charge précoce et adéquate est un déterminant important de la survie des patients. Face à une suspicion de mucormycose, un avis spécialisé d'un infectiologue doit être requis le plus rapidement possible.

Les traitements immunosuppresseurs nécessaires pour empêcher le rejet de greffon sont responsables d'un accroissement du risque infectieux et ce, particulièrement durant la première année suivant la transplantation. De ce fait, il est primordial de mettre en place un suivi rapproché de ces patients et de rechercher la présence d'une infection opportuniste dès l'apparition du moindre signe ou symptôme suspect. Les infections par des agents opportunistes peuvent donner des tableaux cliniques aspécifiques

CONCLUSION

La mucormycose est une infection opportuniste rare et potentiellement fatale. Un diagnostic précoce par imagerie médicale, microbiologie et histopathologie ainsi qu'une prise en charge médico-chirurgicale rapide sont essentiels pour améliorer les chances de survie. Ce cas illustre la complexité de la gestion de cette infection et la nécessité d'une approche multidisciplinaire.

BIBLIOGRAPHIE

1. Saad EJ, Fernández P, Cardozo Azua AE, et al. Infections in the first year after renal transplant. *Medicina (B Aires)* 2020;**80**:611-21.
2. Tran A, Miniard J. Preventing infections after renal transplant. *Nursing* 2017;**47**:57-60.
3. Skiada A, Lass-Floerl C, Klimko N, et al. Challenges in the diagnosis and treatment of mucormycosis. *Med Mycol* 2018;**56**:93-101.
4. Cornely OA, Alastruey-Izquierdo A, Arenz D, et al. Mucormycosis ECMM MSG Global Guideline Writing Group. Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Lancet Infect Dis* 2019;**19**:e405-21.

5. Reid G, Lynch JP 3rd, Fishbein MC, Clark NM. Mucormycosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2020;**41**:99-114.
6. Gupta KL, Joshi K, Kohli HS, et al. Mucormycosis (zygomycosis) of renal allograft. *Clin Kidney J* 2012;**5**:502-7.
7. Ibrahim AS, Spellberg B, Walsh TJ, Kontoyiannis DP. Pathogenesis of mucormycosis. *Clin Infect Dis* 2012;**54**:16-22.
8. Aribandi M, McCoy VA, Bazan C 3rd. Imaging features of invasive and noninvasive fungal sinusitis: a review. *Radiographics* 2007;**27**:1283-96.
9. Janus N, Launay-Vacher V, Deray G. Toxicité rénale des produits de contraste non iodés. *Nephrol Ther* 2018;**14**:484-90.
10. Weinreb JC, Rodby RA, Yee J, et al. Use of intravenous Gadolinium-based contrast media in patients with kidney disease: consensus statements from the American College of Radiology and the National Kidney Foundation. *Radiology* 2021;**298**:28-35.
11. Sreshta K, Dave TV, Varma DR, et al. Magnetic resonance imaging in rhino-orbital-cerebral mucormycosis. *Indian J Ophthalmol* 2021;**69**:1915-27.
12. Segner S, Jouret F, Durant JF, Marot L, Kanaan N. Cutaneous infection by *Alternaria infectoria* in a renal transplant patient. *Transpl Infect Dis* 2009;**11**:330-2.
13. Cadena J, Thompson GR 3rd, Patterson TF. Aspergillosis: epidemiology, diagnosis, and treatment. *Infect Dis Clin North Am* 2021;**35**:415-34.
14. Sağıroğlu P, Nedret Koç A, Atalay MA, et al. Mucormycosis experience through the eyes of the laboratory. *Infect Dis (Lond)* 2019;**51**:730-37.
15. Lamoth F, Damonti L, Alexander BD. Role of antifungal susceptibility testing in non-Aspergillus invasive mold infections. *J Clin Microbiol* 2016;**54**:1638-40.
16. Aguilar C, Husain S, Lortholary O. Recent advances in understanding and managing infectious diseases in solid organ transplant recipients. *F1000Res* 2018;**7**:F1000 Faculty Rev-661.
17. Brunet K, Rammaert B. Mucormycosis treatment: recommendations, latest advances, and perspectives. *J Mycol Med* 2020;**30**:101007.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr Moulan L, service de Néphrologie, Dialyse et Transplantation, CHU Liège, Belgique.
Email : lucie.moulan@student.uliege.be