

# LE CAS CLINIQUE DU MOIS

## Mucormycose invasive du poumon et du rachis dorsal

A. DE PASQUAL (1), M. DEPREZ (2), B. GHAYE (3), P. FRÈRE (4), B. KASCHTEN (5), M.P. HAYETTE (6),  
M. RADERMECKER (7), D. MARTIN (8), J.L. CANIVET (9)

**RÉSUMÉ :** Nous rapportons le cas d'un patient de 67 ans atteint d'un syndrome myélodysplasique et qui a développé une mucormycose pulmonaire avec extension tout à fait exceptionnelle vers le rachis dorsal responsable d'une paraplégie aiguë. Après échec d'un traitement probabiliste anti-aspergillaire, c'est finalement l'analyse des prélèvements obtenus lors de la laminectomie décompressive qui a fourni le diagnostic mycologique. En raison d'une altération majeure de l'état général, la lobectomie prévue n'a pu être réalisée et malgré l'adaptation du traitement antifongique (Abelcet®, Posaconazole), le patient est décédé. La mucormycose (ou zygomycose) pulmonaire est une infection fongique peu commune qui touche essentiellement les patients immuno-déprimés. Le champignon pathogène fait partie des zygomycètes dont la caractéristique principale est la capacité d'angio-invasion. L'invasion péri-neurale est une autre voie de propagation récemment mise en évidence. Les difficultés thérapeutiques associées à cette pathologie sont liées au terrain d'immunodépression, aux difficultés d'obtenir rapidement un diagnostic précis ainsi qu'à l'absence de sensibilité du Mucor aux antifongiques récemment introduits (V-Fend®, Cancidas®). Ceci souligne le risque inhérent à un traitement antifongique empirique par ces agents et la nécessité d'un prélèvement biopsique précoce en cas de non-réponse au traitement.

**MOTS-CLÉS :** *Mucormycose invasive du poumon - Rachis dorsal - Paraplégie aiguë - Syndrome myélodysplasique*

### INTRODUCTION

La mucormycose (ou zygomycose) est une infection fongique opportuniste peu fréquente. En dépit du caractère ubiquitaire de ces organismes, l'incidence des infections invasives est extrêmement faible, ce qui atteste d'un faible potentiel de virulence. Ce sont principalement des patients immunodéprimés qui sont atteints. Il est cependant possible que les difficultés diagnostiques contribuent à sous-estimer l'incidence de cette pathologie. Les champignons

**INVASIVE PULMONARY MUCORMYCOSIS WITH INVASION OF THE THORACIC SPINE IN A PATIENT WITH MYELOYDYSPLASTIC SYNDROME**  
**SUMMARY :** We report the case of a 67-year-old patient who presented with a myelodysplastic syndrome and who developed a pulmonary mucormycosis with a rare extension to the dorsal spine. A decompressive laminectomy was attempted after failure of probabilist antifungal treatment (Cancidas®, V-Fend®). The diagnosis was obtained after surgical biopsy. The scheduled lobectomy could not be performed because of altered clinical condition. The patient eventually died despite adapted antifungal treatment (Abelcet®, Posaconazole®). Pulmonary mucormycosis is a rare cause of mycotic infection that reaches most of the time immunocompromised patients. The pathogene agent is part of zygomycetes that have angio-invasive ability. Perineural propagation was recently described. Immunodepression, late diagnosis and lack of response to new generation antifungal drugs (V-Fend®, Cancidas®) are responsible for therapeutic failure in this disease. This case emphasizes the risk inherent to empirical antifungal treatment and the need of early biopsy in cases that do not respond to treatment.

**KEYWORDS :** *Invasive pulmonary mucormycosis - Thoracic spine - Acute paraplegia - Myelodysplastic syndrome*

incriminés font partie de la famille des zygomycètes (Mucor, Rhizopus, Rhizomucor, Absidia, ...). Le caractère particulièrement invasif de ces germes et l'immunodépression des sujets atteints rendent les traitements particulièrement difficiles. La mortalité rapportée excède habituellement les 50 %. Les organes les plus fréquemment touchés sont les poumons, le cerveau et la peau, mais tous les systèmes de l'organisme peuvent être infectés. Par conséquent, les symptômes dépendront du site d'infection. Nous rapportons une infection invasive par Mucor à un site particulièrement inhabituel, le rachis dorsal.

### CAS CLINIQUE

Il s'agit d'un patient de 67 ans atteint d'un syndrome myélodysplasique de type AREB II en première rémission complète suite à deux mini-allogreffes non familiales et traité par Prograft® et Cellcept®. Une hospitalisation dans le Service d'Hématologie pour infection pulmonaire *a priori* bactérienne avait permis la découverte tomodensitométrique fortuite d'une volumineuse lésion lobaire inférieure droite de 6 x 8 cm, excavée, à parois épaisses et présentant un niveau hydro-aérique. L'aspect de cette

- (1) Etudiante, Université de Liège.
- (2) Chef de Laboratoire, Service de Neuropathologie, CHU de Liège.
- (3) Chef de clinique, Service d'Imagerie Médicale, CHU de Liège.
- (4) Chef de clinique, Service d'Hématologie Clinique, CHU de Liège.
- (5) Chef de clinique, (8) Professeur, Chef de Service, Service de Neurochirurgie, CHU de Liège.
- (6) Pharmacienne, Service de Microbiologie Médicale, CHU de Liège.
- (7) Professeur, Chef de clinique, Service de Chirurgie Cardio-vasculaire, CHU de Liège.
- (9) Chef de clinique, Service de Soins Intensifs Généraux, CHU de Liège.

masse étant suggestif d'une atteinte mycotique, le patient fut placé sous V-Fend® dans le cadre d'un diagnostic probabiliste d'une aspergillose invasive. Le lavage broncho-alvéolaire et la ponction aspiration pulmonaire à l'aiguille fine se sont révélés non contributifs. L'antigénémie aspergillaire (galactomannan) réalisée à plusieurs reprises (mais en condition non neutropénique) est elle aussi restée négative (pour un seuil clé de 0,5). Suite à la persistance de signes inflammatoires et à l'absence d'amélioration sous traitement anti-aspergillaire, une éradication chirurgicale fut planifiée. Le Cancidas® fut alors instauré à la place du V-Fend® en raison d'une suspicion de toxicité hépatique et un traitement par Cymevene® fut ajouté en raison d'une réactivation du cytomégalo virus sur base du monitoring de la PCR. Quelques jours avant la lobectomie prévue, le patient fut à nouveau hospitalisé dans le Service d'Hématologie pour altération de l'état général et majoration du syndrome inflammatoire malgré la polyantibiothérapie. Une faiblesse des membres inférieurs s'est rapidement installée évoluant en deux jours vers une paraplégie. L'examen neurologique a objectivé une paraplégie flasque avec niveau sensitif D4 et D7, un Babinski gauche, un réflexe cutané plantaire douteux à droite, une incontinence et une aréflexie généralisée. Ce tableau laissait dès lors suspecter une compression médullaire extrinsèque. Un nouveau scanner thoracique et un examen par résonance magnétique a confirmé ce diagnostic en mettant en évidence une infiltration des corps vertébraux de D8 et D9 se prolongeant dans le tissu épidual particulièrement en avant et à droite de la moelle dorsale *via* les trous de conjugaison (Fig. 1 et 2). Une laminectomie décompressive de D8-D9 fut réalisée avec un débord sur D7 et D10 par sécurité. Le récessus latéral droit présentait du tissu épidual infecté, mais sans collection purulente ni masse individualisée. L'intervention s'est déroulée sans problème majeur. Le patient dut cependant être admis en Unité de Soins Intensifs pour détresse respiratoire aiguë. A son admission, le patient était dyspnéique, polypnéique et présentait des hémoptysies. Son état a nécessité une intubation avec ventilation mécanique pendant quatre jours. Un drainage pleural fut également instauré et permit le retrait d'un litre et demi de liquide séro-sanguant dont l'examen sera non contributif.

C'est l'analyse de la pièce de résection chirurgicale qui a finalement permis d'établir le diagnostic d'infection invasive par Mucor (Fig. 3). Cet organisme n'étant ni sensible au V-Fend® ni au Cancidas®, le traitement antifongique fut dès

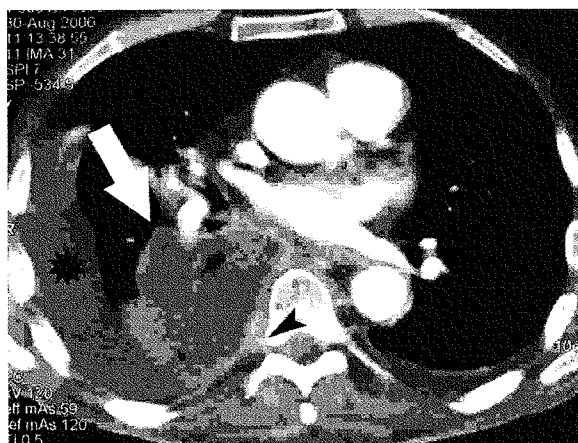


Figure 1. Examen tomodensitométrique thoracique en fenêtres médiastinales démontrant une lésion nécrotique et partiellement excavée, de plus de 9 cm dans le lobe inférieur droit. Elle présente une extension sous la forme d'un tissu inflammatoire prenant fortement le produit de contraste vers les tissus mous paravertébraux droits, le trou de conjugaison et les espaces épidaux (tête de flèche). A noter un épanchement pleural droit partiellement enkysté (étoile)

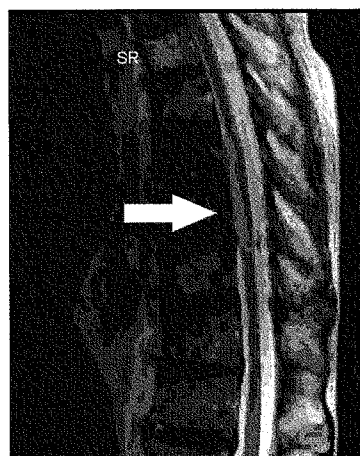


Figure 2. Examen par résonance magnétique en pondération T2, incidence sagittale. Démonstration d'une invasion des espaces épidaux antérieurs et d'une atteinte de la partie antérieure du cordon médullaire au niveau D8-D9 sous la forme d'un hypersignal (flèche).

lors modifié en Abelcet®, la forme liposomiale de l'amphotéricine B, et en Posaconazole, dérivé azolé de dernière génération en cours d'expérimentation clinique, délivré en usage compassionnel.

La décompression médullaire n'a malheureusement pas permis la récupération de la paraplégie flasque. Le patient a dès lors été transféré avec un traitement de confort dans le Service d'Hématologie où il est décédé peu de temps après. En effet, suite à l'importance des lésions pulmonaires et à l'altération majeure de l'état général, il n'y avait aucun espoir de traitement curatif. Le patient n'était pas en état de supporter une chirurgie d'exérèse pulmonaire agressive.

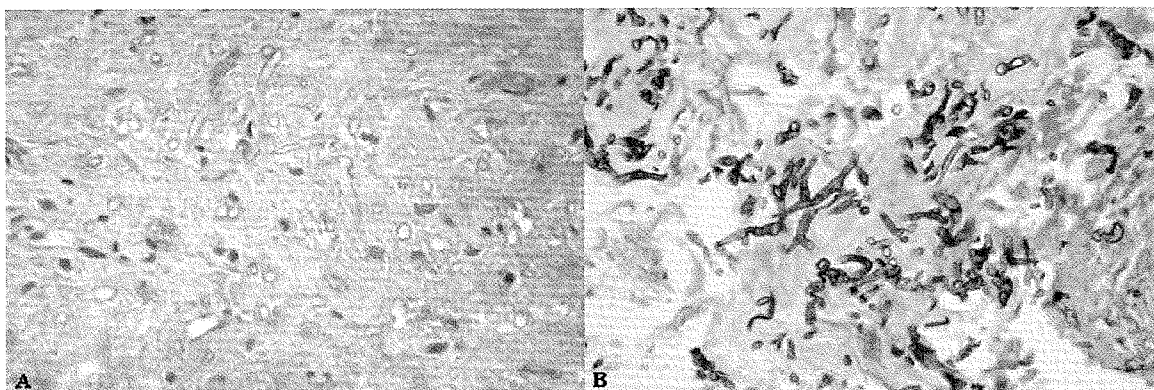


Figure 3. La zygomycose se caractérise par de très larges hyphes irréguliers, pratiquement dépourvus de septae et branchés à 90 °  
 A) Haematoxyline éosine  
 B) Méthénamine argent, grossissement 400 x.

## DISCUSSION

Les zygomycoses sont des maladies fongiques polymorphes dues à des champignons filamenteux ubiquitaires dans l'environnement (terre, végétaux en décomposition, produits d'origine animale). Les espèces pathogènes (*Mucor*, *Absidia*, *Rhizopus*, *Rhizomucor*, ...) sont thermophiles. Deux grands types d'infections se définissent sous le vocable de zygomycose. D'une part, les mucormycoses, infections cosmopolites dues aux mucorales évoluant sur un mode aigu et survenant sur un terrain fragilisé. La germination des spores, nécessaire à l'infection mycotique est permise grâce à l'immunodépression des patients. Ce sont des mycoses opportunistes responsables d'atteintes superficielles et profondes. Le pronostic est souvent défavorable. D'autre part, les entomophthoromycoses sont des infections chroniques à entomophthorales des régions tropicales et subtropicales responsables uniquement d'atteintes superficielles. Il n'existe pas dans ce cas de facteurs favorisants et le pronostic est habituellement bon. Nous ne parlerons que des zygomycoses dues aux mucorales (1).

Les sujets à risque sont les patients atteints de diabète en décompensation acidocétosique, d'hémopathies malignes, greffés (moelle ou organes), les patients souffrant d'une surcharge en fer, d'une insuffisance rénale chronique et, ce particulièrement, sous traitement par Déféroxamine. En effet, cet agent, chélateur du fer et de l'aluminium, stimule la croissance de certaines mucorales (*Rhizopus microspores* et *Rhizopus arrizhus*) et augmente leur pathogénécité (2). Les effractions cutanées, les ulcères peptiques et la dénutrition majeure sont aussi considérés comme des facteurs de risque d'infection. Dans le cas présenté ici, plusieurs facteurs concourraient à la fragilisation des défenses de l'hôte: la

pathologie hématologique (syndrome myélodysplasique), la transplantation des cellules souches avec l'immunosuppression associée (Prograft®, Cellcept®); on peut également remarquer que le taux de ferritine du patient s'élevait à 6361 mg/ml (valeurs normales : 30-400).

Les mucorales se caractérisent par une forte capacité d'angio-invasion expliquant ainsi leur pouvoir de dissémination hématogène et leur aptitude à entraîner des nécroses ischémiques dans les tissus infectés. L'invasion périneurale est une autre voie de propagation récemment décrite; 90 % des biopsies comportant des éléments nerveux montrent des signes de propagation périneurale (3). Dans le cas qui nous occupe, ceci pourrait rendre compte de l'atteinte du rachis dorsal au départ des structures thoraciques pariétales et via les trous de conjugaison.

Il existe différentes formes cliniques de mucormycoses. Les plus fréquentes sont pulmonaire et rhinocérébrale. Cette dernière est typiquement associée au diabète acidocétosique. La contamination se fait par voie aérienne, les spores mycéliens inhalés se déposent sur les muqueuses nasales ou sinusiennes où ils provoquent un envahissement local. Une extension vers les tissus avoisinants (face, palais, os de la base du crâne, cerveau) peut se faire via les vaisseaux sanguins, les vaisseaux lymphatiques et les nerfs. Une atteinte cérébrale primaire a également été décrite dans les suites d'un traumatisme crânien. Les signes et les symptômes d'une mucormycose varient selon les sites infectés. La mucormycose pulmonaire invasive est classiquement rencontrée chez des patients sévèrement immunodéprimés. Elle est consécutive à l'inhalation de spores. Cliniquement, elle se manifeste par une fièvre persistante malgré une polyantibiothérapie, des hémoptysies et des

signes pulmonaires et/ou pleuraux aspécifiques. Le diagnostic de certitude ne peut être posé que par la mise en évidence du Mucor, ce qui nécessite habituellement un prélèvement biopsique. Les données d'imagerie (tomodensitométrie) n'ont guère de caractères de spécificité par rapport aux autres infections fongiques, aspergillaires en particulier (4).

D'autres sites enfin peuvent être infectés par les zygomycètes. La mucormycose cutanée se distingue des précédentes, car elle peut se rencontrer chez des sujets immunocompétents. Les spores pénètrent dans l'organisme par l'intermédiaire d'une brèche cutanée souvent post-traumatique (plaie souillée, brûlure, piqûre ou morsure d'insectes, ...). Une forme gastro-intestinale est également décrite; la contamination est alimentaire et l'infection est favorisée par la malnutrition et les ulcères peptiques. Enfin, la zygomycose disséminée, fréquemment associée à une évolution fatale, est habituellement à point de départ pulmonaire. L'atteinte du rachis est exceptionnelle; à notre connaissance, seuls trois autres cas ont été spécifiquement rapportés dans la littérature (5-7). Le tableau clinique associe le plus souvent un syndrome de compression médullaire extrinsèque et une masse pulmonaire postérieure. Ceci suggère une propagation de continuité par voie vasculaire et/ou nerveuse (3).

Le diagnostic de mucormycose est particulièrement difficile et repose sur l'association du terrain (hémopathies malignes, greffe de moelle, transplantation d'organe, immunodépression, insuffisance rénale chronique, diabète, ...), de l'imagerie et de la mycologie. En effet, seul un examen direct sur base d'expectorations, du lavage broncho-alvéolaire, de biopsies ou de matériel d'exérèse le plus souvent, permettra d'affirmer la nature du champignon, tandis que la culture confirmera l'espèce incriminée. Les hémocultures demeurent en règle négatives. Sur le plan anatomopathologique, ce germe est à l'origine d'un aspect pâle, nécrotique, hémorragique des tissus infectés. D'un point de vue microscopique, c'est l'invasion des tissus par des filaments typiques de Mucor (3) qui confirme le diagnostic d'infection invasive. C'est l'invasion vasculaire qui est à l'origine des thromboses et des nécroses hémorragiques. La réaction inflammatoire se caractérise par un œdème et quelques polynucléaires neutrophiles.

Dans le cas rapporté ci-dessus, la présence d'une symptomatologie respiratoire et de lésions pulmonaires évocatrices en tomodensitométrie (volumineux nodule excavé) a conduit à l'instauration rapide d'un traitement empirique

anti-aspergillaire en raison de l'incidence particulière de l'aspergillose invasive chez les patients atteints d'hémopathies malignes. Il faut cependant souligner que si le contexte clinique, le mode de présentation clinique et les données d'imagerie contribuent à suggérer fortement une étiologie fongique, ces données ne permettent guère d'affirmer avec certitude la spécificité aspergillaire de l'infection. En l'absence de documentation microbiologique, la probabilité *a priori* d'une atteinte aspergillaire sera renforcée par la mise en évidence de «traces» moléculaires de l'aspergillus (antigène galactomannan, PCR). Il faut également constater que l'antigène aspergillaire (galactomannan) ne s'est jamais positivé sur les nombreux contrôles biologiques effectués chez le patient. Un lavage broncho-alvéolaire et une aspiration à l'aiguille fine de la masse pulmonaire n'ont malheureusement pas pu apporter de précisions microbiologiques et en l'absence de réponse thérapeutique, c'est finalement l'intervention chirurgicale qui a livré le diagnostic.

Le traitement de la mucormycose doit impérativement être médocirurgical (8). La première mesure thérapeutique est l'amélioration du terrain par l'administration de facteurs de croissance chez les patients neutropéniques, par la réduction, si possible, de la posologie des immunosuppresseurs chez les sujets greffés. L'exérèse chirurgicale doit, quant à elle, être envisagée dans les plus brefs délais et est souvent agressive et délabrante. Elle est indispensable étant donné l'énorme capacité d'invasion du Mucor. Ceci est combiné à un traitement intraveineux prolongé à hautes doses (1 à 1,5 mg/kg/j) par Amphotéricine B ou par ses dérivés lipidiques. Les données préliminaires semblent attester de l'intérêt potentiel du Posaconazole, un nouveau venu dans l'arsenal antimucoral (9). Il est important de remarquer que les antifongiques récents, de plus en plus utilisés, actifs sur l'aspergillose invasive (Cancidas®, V-Fend®) sont totalement inefficaces sur l'infection mucorale. Ceci souligne un risque potentiel associé au traitement antifongique probabiliste en l'absence de documentation microbiologique (10). L'échec d'un traitement anti-aspergillaire empirique (dans un contexte clinique probant mais en l'absence de documentation microbiologique et/ou moléculaire) doit impérativement faire discuter de l'intérêt d'une biopsie chirurgicale.

Dans le cas décrit, l'évolution fatale est en partie liée au diagnostic tardif de l'infection. En effet, le lavage broncho-alvéolaire et le prélèvement à l'aiguille, pourtant réalisés rapidement après la découverte de la masse pulmonaire, se sont révélés négatifs. Le diagnostic n'a pu

être obtenu que par l'analyse des prélèvements issus de la laminectomie décompressive. A ce moment, l'envahissement lésionnel et l'état du patient rendaient toute chirurgie curative impossible.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Sugar AM.— Agents of Mucormycosis and related species, in G. L. Mandell, J. E. Bennett, R. Dolin Ed., Principles and practice of infectious diseases. Churchill Livingstone, 4th edition, Philadelphia, 2000, 2311-2319.
2. Maertens J, Demuynck H, Verbeken EK, et al.— Mucormycosis in allogeneic bone marrow transplant recipients: report of five cases and review of the role of iron overload in the pathogenesis. *Bone Marrow Transplant*, 1999, **24**, 307-312.
3. Frater JL, Hall GS, Procop GW.— Histologic features of zygomycosis: emphasis on perineural invasion and fungal morphology. *Arch Pathol Lab Med*, 2001, **125**, 375-378.
4. Jamadar DA, Kazerooni EA, Daly BD, et al.— Pulmonary zygomycosis: CT appearance. *J Comput Assist Tomogr*, 1995, **19**, 733-738.
5. Suzuki G, Kurosawa M, Takanashi Y, et al.— Transverse lesion of the spinal cord due to mucormycosis in an AML patient. *Rinsho Ketsueki*, 1996, **37**, 694-700.
6. Von Pohle WR.— Disseminated mucormycosis presenting with lower extremity weakness. *Eur Respir J*, 1996, **9**, 1751-1753.
7. Hung CC, Chang SC, Yang PC, et al.— Invasive pulmonary pseudallescheriasis with direct invasion of the thoracic spine in an immunocompetent patient. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 1994, **13**, 749-751.
8. Al-Abdely HM.— Management of rare fungal infections. *Curr Opin Infect Dis*, 2004, **17**, 527-532.
9. Page RL, Schwiesow J, Hiltz A.— Posaconazole as salvage therapy in a patient with disseminated zygomycosis: case report and review of the literature. *Pharmacotherapy*, 2007, **27**, 290-298.
10. Chayakulkeeree M, Ghannoum MA, Perfect JR.— Zygomycosis: the re-emerging fungal infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2006, **25**, 215-229.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr. J.L. Canivet, Service de Soins Intensifs Généraux, CHU de Liège, 4000 Liège, Belgique.  
E-mail : Jean-Luc.Canivet@chu.ulg.ac.be