

Mucormycoses

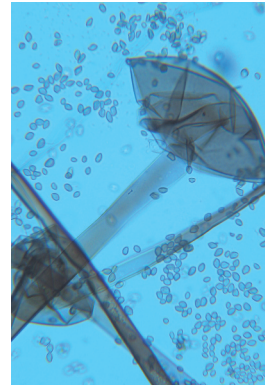
Actualités thérapeutiques

Benoit Pilmis¹, Fanny Lanternier^{1, 2},
Olivier Lortholary^{1,2}

> Les mucormycoses sont des infections fongiques invasives survenant principalement sur des terrains immunodéprimés (hémopathie maligne, transplantation d'organe solide, diabète) et grevées d'une lourde morbi-mortalité. Les localisations les plus fréquentes de ces infections fongiques angio-invasives sont pulmonaires, rhino-cérébrales, cutanées et enfin disséminées. Le traitement de ces infections repose sur un tryptique associant un contrôle strict des facteurs de risque, notamment une équilibration rigoureuse d'un diabète sous-jacent, une prise en charge chirurgicale précoce avec exérèse des tissus nécrosés et, enfin, une prise en charge médicamenteuse avec utilisation de polyènes à forte dose (amphotéricine B liposomale ≥ 5 mg/kg/jour). Il paraît actuellement légitime de proposer un traitement d'attaque par polyène pour une durée minimale de 6 à 8 semaines et jusqu'à résolution des lésions, suivi d'un traitement d'entretien, pour les patients restant immunodéprimés, par posaconazole avec une surveillance étroite des taux résiduels. <

Les mucormycoses sont des infections fongiques invasives causées par des champignons filamenteux ubiquitaires et cosmopolites, actuellement émergentes [1], et grevées d'un lourde morbi-mortalité. Elles touchent majoritairement des patients immunodéprimés par une hémopathie, un diabète ou sont responsables d'atteintes cutanées chez des patients immunocompétents suite à des traumatismes telluriques.

Alors que les candidoses systémiques ont longtemps été les infections fongiques les plus fréquentes chez les patients traités pour des hémopathies, il a récemment été montré que les infections aspergillaires étaient les premières par ordre de fréquence tandis que l'incidence des mucormycoses ne cessait de s'accroître. Cette dernière, qui était de 0,7 cas/million d'habitants en France en 1997, a été évaluée à 1,2 cas/million d'habitants en 2006 [1]. En hématologie, dans une



¹Université Paris-Descartes, Hôpital Necker-Enfants malades, Service des maladies infectieuses et tropicales, Institut Imagine, APHP, Centre d'Infectiologie Necker-Pasteur, 149, rue de Sèvres, 75015 Paris, France.

²Institut Pasteur, Unité de mycologie moléculaire, Centre national de référence mycoses invasives et antifongiques, 25, rue du Docteur Roux, 75015 Paris, France.

olivier.lortholary@nck.aphp.fr

étude de 2009 [2], les mucormycoses représentaient 7,2 % des infections fongiques invasives rencontrées. L'augmentation d'incidence de ces infections est particulièrement préoccupante en raison de la résistance naturelle de ces champignons à de nombreux agents antifongiques. Au sein des infections fongiques invasives, les mucormycoses sont ainsi responsables de la mortalité la plus élevée. Celle-ci était de 47 % dans une étude européenne réalisée entre 2005 et 2007 et portant sur 230 cas d'infections [3].

Les principales localisations des mucormycoses sont : pulmonaires, rhino-cérébrales, cutanées ou disséminées [3, 4]. D'autres localisations plus rares peuvent également être observées comme les localisations gastro-intestinales, hépatiques, oculaires ou osseuses [4]. La contamination se fait par l'inhalation de spores responsables d'une atteinte rhino-cérébrale ou pulmonaire. Les *Mucorales* présentent un tropisme vasculaire particulier avec un envahissement précoce et rapide, responsable d'une dissémination du champignon. De récentes études ont montré que parmi les récepteurs endothéliaux permettant cet envahissement vasculaire figurait la GRP78 (*glucose regulated-protein 78*). L'élévation de la glycémie ou du taux sanguin en fer favoriserait l'expression de la GRP78. Cela pourrait expliquer en partie la susceptibilité de la population des diabétiques aux mucormycoses [5]. L'approche thérapeutique des mucormycoses est pluridisciplinaire et repose sur un tryptique : correction des facteurs favorisants, prise en charge chirurgicale majeure et rapide et traitement antifongique. Ce traitement doit être également initié le plus précocement possible.

Importance du traitement précoce

La mise en route d'un traitement antifongique par un dérivé lipidique d'amphotéricine B ne doit pas être retardée. Une étude réalisée chez des patients d'hématologie a montré que le taux de mortalité doublait

Recommandations	Niveau
Association : contrôle des facteurs de risque, traitement antifongique, chirurgie	AII
Traitement antifongique	
• Amphotéricine B déoxycholate	CII ¹
• Amphotéricine B liposomale®	BII ¹
• ABLC (Abelcet®)	BII
• Posaconazole 400 mg/12 heures	CIII ²
• Association d'antifongiques	CIII
Contrôle des facteurs de risque sous-jacents	AII ³
Recours chirurgical selon la localisation infectieuse	
1. Rhino-orbito-cérébrale	AII
2. Tissu mou	AII
3. Pulmonaire	BII
4. Disséminée	CIII ⁴
Oxygénothérapie hyperbare	CIII

Tableau I. Recommandations ECIL 3 concernant le traitement de première ligne des mucormycoses. ¹Privilégier l'amphotéricine B liposomale en cas d'atteinte du système nerveux central et/ou d'insuffisance rénale. ²Aucune donnée permettant de le recommander en première ligne. À utiliser uniquement en alternative à l'amphotéricine B lorsque cette dernière présente une absolue contre-indication. ³Contrôle des facteurs de risque (équilibre du diabète, utilisation de facteur de croissance de la lignée granuleuse en cas de neutropénie, diminution des doses ou arrêt de la corticothérapie, diminution de l'immunosuppression). ⁴Chirurgie à discuter au cas par cas en réunion de concertation pluridisciplinaire.

chez les patients pour lesquels le traitement antifongique était débuté plus de 5 jours après les premiers symptômes, par rapport aux patients traités de manière plus précoce [6].

Correction des facteurs de risque et défense immunitaire anti-Mucorales

Défense immunitaire anti-Mucorales

La première ligne de la défense immunitaire innée visant les champignons filamenteux est représentée par les polynucléaires neutrophiles, les cellules mononucléées, les macrophages et plus spécifiquement les macrophages intra-alvéolaires. La présence des récepteurs Toll-like (TLR-2 pour les Mucorales) est primordiale pour la reconnaissance des agents pathogènes fongiques et la transduction intracytoplasmique des signaux de reconnaissance. Le macrophage est, quant à lui, capable de phagocyter les spores de Mucorales et d'inhiber leur germination [7]. Une altération quantitative ou qualitative de ces mécanismes de défense favorise donc la survenue d'une infection fongique.

Rôle du fer et du diabète

Le diabète, notamment le diabète de type 2, apparaît comme un facteur de risque majeur de survenue d'une mucormycose. Il existe chez les patients diabétiques une altération du système immunitaire inné avec notamment une diminution du chimiotactisme des polynucléaires neutrophiles [8]. La surcharge en fer apparaît également comme un facteur de risque d'infection à Mucorales. Il a été démontré que la croissance de *Rhizopus oryzae*, Mucorale la plus fréquemment en cause dans les mucormycoses des patients diabétiques, était liée à la présence de fer libre dans le sérum. La diminution du pH chez les patients présentant une acidocétose diabétique perturbe la fixation du fer à la transferrine, augmente son relargage, sa concentration libre dans le sérum et favorise ainsi la multiplication de *Rhizopus oryzae* [9].

Facteurs de risque d'infections à Mucorales

L'étude Rétrozygo [4], étude rétrospective française menée entre 2005 et 2007, a permis de mettre en évidence l'impact des comorbidités sur le pronostic des patients atteints de mucormycoses. Les hémopathies représentent les comorbidités les plus fréquentes. Un autre facteur de risque majeur d'infection à Mucorales est le terrain diabétique et principalement le diabète de type 2 en situation d'acidocétose ou de déséquilibre. De nombreuses études de facteurs de risque soulignent l'importance d'un contrôle glycémique optimal, en particulier chez les patients sous corticoïdes afin d'éviter le développement d'une mucormycose et faciliter son contrôle [10]. L'étude Rétrozygo a également mis en évidence l'importance de la multiplicité des facteurs de risque dans la survenue d'infections fongiques à Mucorales. Les patients présentant deux facteurs de risque de mucormycoses ou plus avaient un risque de mortalité 3,7 fois plus élevé que les patients ne présentant aucun ou un seul facteur de risque de mucormycoses.

Traitement chirurgical

Les infections à Mucorales se caractérisent par leur caractère nécrotique résultant de l'angio-invasion tissulaire par les champignons filamenteux. Cette nécrose tissulaire entraîne de fait une diminution de la pénétration des agents antifongiques dans les tissus infectés. Une prise en charge chirurgicale précoce avec exérèse de tous les tissus nécrosés apparaît donc comme une pierre angulaire du traitement aussi bien pour diminuer la charge infectieuse fongique que pour favoriser l'action des thérapeutiques antifongiques initiées. Plusieurs études plaident pour un recours chirurgical précoce avec les limites constituées par le non recours

à la chirurgie pour certains patients les plus graves. Une étude reprenant 106 cas de mucormycoses chez des patients ayant subi une greffe d'organe mettait en évidence une réduction de 28,2 % de la mortalité quand un traitement chirurgical était associé au traitement médical [11].

Mucormycoses rhino-orbito-cérébrales

La prise en charge chirurgicale rapide, répétée, avec débridement large, est un point crucial pour la réussite du traitement. Comme de nombreuses études l'ont montré, l'association d'une prise en charge chirurgicale à une prise en charge médicale améliorerait le pronostic des patients. Une revue monocentrique de 27 cas de mucormycoses rhino-orbito-cérébrales traitées entre 1997 et 2005 a montré que le délai de prise en charge chirurgicale était également primordial avec un taux de survie de 79 % (11 patients sur 14) pour les patients opérés dans les 2 semaines suivant l'apparition de la symptomatologie contre 54 % (7 patients sur 13) pour ceux chez qui la prise en charge chirurgicale avait été différée [12].

Infections des parties molles

L'infection des parties molles survient principalement au décours de traumatismes telluriques. Le traitement chirurgical avec excision large des tissus infectés en association avec un traitement antifongique est actuellement considéré comme le traitement de référence. Le débridement chirurgical doit être répété jusqu'à résection de l'ensemble des tissus nécrotiques et le recours à l'amputation peut s'avérer nécessaire dans certaines circonstances.

Mucormycoses pulmonaires

Le traitement médico-chirurgical de la mucormycose pulmonaire améliore le taux de survie comparativement à la prise en charge médicale seule. Une revue des cas de mucormycoses pulmonaires publiés entre 1971 et 1999 mettait en évidence une réduction du taux de mortalité de 55 % en cas de traitement antifongique seul à 27 % en cas de traitement médico-chirurgical [13]. Une autre étude, en 1994, avait montré des taux de mortalité de 11 % en cas de prise en charge médico-chirurgicale et de 67 % en cas de prise en charge médicale seule [14].

Traitement antifongique

Les polyènes

L'amphotéricine B a montré, dans différentes études *in vitro*, une excellente activité sur les *Mucorales* [15]. Il s'agit actuellement du meilleur agent anti-*Mucorales* disponible. La majorité des souches de *Mucorales* montrent des CMI < 1 µg/ml. Il existe cependant quelques souches de *Cunninghamella* sp. présentant des CMI supérieures au seuil de 1 µg/ml. Les formulations lipidiques montrent une toxicité moindre, notamment rénale, permettant leur utilisation sur de longues périodes et des posologies élevées. Une étude rétrospective portant sur 59 patients d'hématologie atteints de mucormycoses a ainsi mis en évidence un taux de guérison plus élevé chez les patients

traités par une formulation lipidique d'amphotéricine B comparativement à ceux traités par amphotéricine B déoxycholate [16].

Une autre étude évaluant des mucormycoses chez des patients ayant reçu une greffe d'organe a mis en lumière un meilleur taux de survie chez les patients traités par amphotéricine B liposomale par rapport à ceux traités par d'autres formulations d'amphotéricine B [17]. Les données animales montrent qu'*in vivo*, de fortes doses d'amphotéricine B (10 mg/kg/j) permettent une diminution plus rapide de la charge fongique dans un modèle murin de mucormycose comparativement à des posologies conventionnelles d'amphotéricine B liposomale (3 mg/kg/j) [18]. Les posologies d'amphotéricine B utilisées doivent donc être élevées. Dans l'étude prospective non comparative française (Ambizygo) [19], les patients recevaient un traitement par de fortes doses d'amphotéricine B liposomale (10 mg/kg/jour) associé à un traitement chirurgical. Le taux de réponse observé était de plus de 50 % à la douzième semaine de traitement. La posologie de 10 mg/kg/jour paraît actuellement nécessaire au moins pour les patients présentant une atteinte du système nerveux central. Pour les patients sans atteinte du système nerveux central, la posologie d'amphotéricine B lipidique administrée doit être supérieure ou égale à 5 mg/kg/jour [20], ce qui est conforme aux recommandations récentes européennes.

Les azolés

Posaconazole

Le posaconazole a une activité *in vitro* sur les *Mucorales* et une efficacité *in vivo*.

Dans une étude regroupant 217 isolats de *Mucorales* représentant 11 espèces différentes, 64 à 100 % des isolats présentaient une CMI ≤ 0,5 µg/ml. Des valeurs de CMI plus élevées étaient cependant retrouvées pour *Mucor circinelloides* [21]. La fongicidie du posaconazole a été établie sur *Rhizopus* et *Mucor* spp. L'amphotéricine B liposomale reste cependant plus rapidement fongicide. Dans un modèle murin de mucormycose, l'association amphotéricine B liposomale et posaconazole n'a pas démontré de supériorité par rapport à la monothérapie d'amphotéricine B liposomale et l'efficacité du posaconazole est inférieure à celle de l'amphotéricine B liposomale [22]. Une étude a été réalisée chez 24 patients en échappement thérapeutique ou intolérants aux traitements d'une infection fongique invasive à *Mucorales* qui ont été traités par du posaconazole à visée compassionnelle en suspension orale à la dose de 200 mg 4 fois par jour ou 400 mg deux fois par jour ; 11 patients présentaient une mucormycose rhino-cérébrale, 4 patients

Recommandations	Niveau
Traitement de seconde ligne en cas d'échec ou d'intolérance aux traitements de première ligne	
• Posaconazole 400 mg/12 h	BII
• Association dérivés lipidiques de l'amphotéricine B et caspofungine	BII
• Association dérivés lipidiques de l'amphotéricine B et posaconazole	CIII
• L'association avec du deferasirox n'est pas recommandée	AI
Traitement d'entretien	
Posaconazole	BIII ¹

Tableau II. Recommandations ECIL 3 concernant le traitement de deuxième ligne et d'entretien des mucormycoses. ¹Associer durant au moins 5 jours avec le traitement d'attaque puis réaliser un dosage sérique.

avaient une mucormycose disséminée. Quinze patients présentaient des antécédents hématologiques. Vingt-deux patients, soit 92 %, avaient reçu en première ligne un traitement par amphotéricine B, et 18 (75 %) avaient bénéficié d'une prise en charge chirurgicale associée. Le taux de succès (réponses thérapeutiques complètes ou partielles) était de 79 % chez les 19 patients réfractaires au traitement de première ligne et de 80 % chez les 5 patients intolérants au traitement par amphotéricine B [23]. Cependant, le recueil des données d'efficacité de cette étude a été fait dans des conditions non définies. Il n'existe cependant pas de données de pharmacocinétique/pharmacodynamique sur l'optimisation du traitement par posaconazole dans le cadre des mucormycoses. Dans le cadre des aspergilloses invasives, il a été démontré que des concentrations plasmatiques $\geq 0,5 \mu\text{g/ml}$ étaient associées à une meilleure efficacité antifongique. La galénique actuelle du posaconazole, l'absence de cible thérapeutique validée dans le cadre des mucormycoses, le caractère saturable de l'absorption de ce triazolé et son efficacité inférieure à celle de l'amphotéricine B dans le traitement des infections expérimentales à *Rhizopus oryzae*, ne permettent pas de recommander son utilisation seule en première intention.

Actuellement, la place du posaconazole (dans sa formulation galénique actuelle) dans le traitement des mucormycoses apparaît comme étant celle d'un traitement de relais *per os* à la posologie de 800 mg/jour après un traitement d'attaque par amphotéricine B lipidique en contrôlant les concentrations résiduelles.

Autres azolés

Le fluconazole et le voriconazole ne présentent pas d'activité *in vitro* sur les *Mucorales*. De nombreuses données cliniques suggèrent par ailleurs que l'utilisation large d'azolés en prophylaxie ou traitement empirique chez les patients d'hématologie pourrait être responsable de l'augmentation de l'incidence des infections à *Mucorales*. L'itraconazole présente une activité *in vitro* sur *Lichtheimia* spp.

Expérimentalement, l'itraconazole réduit la mortalité chez des souris immunocompétentes infectées par *Lichtheimia corymbifera* et *Apophysomyces elegans* mais n'aurait aucune efficacité chez les animaux infectés par *Rhizopus microsporus*. Les données sont donc insuffisantes pour recommander l'itraconazole dans le traitement des mucormycoses.

L'isavuconazole est un antifongique azolé à large spectre, disponible par voie orale et par voie intraveineuse. Il est actuellement en cours d'étude de phase III dans le traitement des candidémies et des aspergilloses invasives. L'isavuconazole est actif sur de nombreuses espèces de *Mucorales* [24], mais il n'existe actuellement aucune donnée clinique disponible.

Les échinocandines

Plusieurs cas de mucormycoses ont été décrits en hématologie chez des patients qui recevaient de la caspofungine. Les échinocandines (caspofungine, anidulafungine, micafungine) n'ont pas d'efficacité *in vitro* en monothérapie sur les *Mucorales*. En revanche, *Rhizopus oryzae* exprime la cible des échinocandines au niveau de sa paroi.

Intérêt des associations antifongiques

La majorité des études portant sur les associations d'antifongiques dans le traitement des mucormycoses associent l'amphotéricine B à du posaconazole ou à des échinocandines. Les études animales ont montré que les associations d'amphotéricine B sous forme liposomale et de caspofungine amélioraient la survie chez les souris acidocétosiques infectées par *Rhizopus oryzae*. Une étude rétrospective portant sur 41 patients [25] atteints de mucormycose rhino-orbito-cérébrale a comparé l'évolution de 34 patients traités par polyènes en monothérapie à celle de 7 patients traités par une association de polyènes et de caspofungine. Le taux de survie apparaissait comme plus élevé chez les patients traités par l'association d'antifongiques.

Autres thérapeutiques associées

Chélateur du fer : deferasirox et deferiprone

Les concentrations plasmatiques élevées en fer libre favorisent la croissance des *Mucorales*, notamment *Rhizopus oryzae*. Au vu de ces données, plusieurs études ont évalué la pertinence de chélateurs du fer dans le traitement des mucormycoses. Une étude de phase II, randomisée, double-aveugle contre placebo (étude DEFÉAT) [26], a évalué l'innocuité et l'efficacité de l'utilisation du chélateur du fer

(deferasirox). Vingt patients ont été randomisés pour recevoir soit une association d'amphotéricine B liposomale et de deferasirox (11 patients), soit une association amphotéricine B liposomale et placebo. Le taux de mortalité est cependant apparu plus élevé au 30^e jour (45 % contre 11 %, $p = 0,1$) et au 90^e jour (82 % contre 22 %, $p = 0,01$) dans le bras deferasirox. Ces résultats restent cependant difficilement interprétables car les patients inclus dans le bras polyènes-placebo étaient deux fois moins nombreux à être neutropéniques et les patients du bras deferasirox n'ont reçu que 4 jours de traitement.

Oxygénothérapie hyperbare

L'augmentation de l'oxygénation tissulaire pourrait augmenter l'activité antifongique des neutrophiles et l'activité oxydative des polyènes. Les données *in vitro* rapportent la diminution de la croissance des *Mucorales* en présence d'une concentration élevée d'oxygène. Il n'existe que très peu de données cliniques portant sur l'évaluation de l'oxygénothérapie hyperbare dans le traitement des mucormycoses. Une revue rétrospective monocentrique de 1988 [27] comparant 13 patients présentant une mucormycose rhino-cérébrale ayant reçu soit un traitement médico-chirurgical (7 patients), soit un traitement médico-chirurgical associé à une oxygénothérapie hyperbare (6 patients), suggérait l'intérêt de l'oxygénothérapie hyperbare (2 décès chez les 6 patients ayant reçu une oxygénothérapie hyperbare et 4 décès chez 7 patients ne l'ayant pas reçu). Les données sont cependant bien insuffisantes pour que le traitement par oxygénothérapie hyperbare puisse être retenu en routine pour le traitement des mucormycoses.

Facteur protecteur du tacrolimus ?

Une étude publiée en 2009 retrouvait une diminution d'un facteur 4 du risque de mucormycoses dans le groupe des patients ayant reçu une greffe d'organe solide et traités par tacrolimus comparativement aux patients qui n'en recevaient pas [17]. Ce facteur protecteur est à mettre en parallèle de l'activité antifongique *in vitro* des anti-calcineurines et de l'effet additif ou synergique obtenu en association aux antifongiques ayant une activité anti-*Mucorales* [28, 29].

Conclusion

Les mucormycoses font partie des infections opportunistes fongiques redoutables chez le patient immunodéprimé ou diabétique. Elles sont causées par des champignons filamenteux, ubiquitaires, peu septés. Il s'agit d'infections angio-invasives responsables d'une vascularite nécrosante avec atteintes rhinocérébrales, pulmonaires, cutanées et disséminées. Le pronostic de ces infections fongiques demeure actuellement sévère malgré des prises en charge médico-chirurgicales lourdes.

Les recommandations thérapeutiques actuelles [20] basées sur des études récentes préconisent en première intention le recours à un dérivé lipidique d'amphotéricine B à forte dose (≥ 5 mg/kg/jour en cas d'infection épargnant le système nerveux central et

AmBisome® à 10 mg/kg/jour en cas d'atteinte du système nerveux central). Ce traitement médical devra être introduit le plus précocement possible et associé de manière large à une prise en charge chirurgicale souvent délabrante. Le contrôle des facteurs de risque (équilibration du diabète, diminution de l'immunosuppression, notamment de la corticothérapie) devra être rigoureux. L'adjonction d'une oxygénothérapie hyperbare ne saurait être, à l'heure actuelle, recommandée en routine. L'utilisation de chélateurs du fer est, au vu des données actuelles, à proscrire dans le traitement des mucormycoses chez les patients neutropéniques. Les durées de traitement ne sont pas consensuelles, mais il paraît actuellement raisonnable de proposer un traitement d'attaque d'au moins 6 à 8 semaines (jusqu'à régression des lésions), suivi d'un traitement d'entretien par posaconazole à la dose de 800 mg/jour avec surveillance des concentrations résiduelles en cas de persistance d'une immunosuppression. ♦

SUMMARY

Mucormycosis: therapeutic news

Mucormycosis is a life-threatening invasive fungal infection that arises among immunocompromised patients (haematological malignancies, solid organ transplantation, diabetes mellitus). The most frequent sites of infection are pulmonary, rhinocerebral, cutaneous and disseminated. Reversal of the underlying conditions is mandatory for controlling mucormycosis. Another cornerstone of mucormycosis treatment is prompt and aggressive surgery. It is achieved by extensive surgical debridement of necrotic tissues. Finally an antifungal therapy is needed. The first-line chemotherapy of mucormycosis includes high-dose liposomal amphotericin B (≥ 5 mg/kg/day). The duration of antifungal chemotherapy is not defined but guided by the resolution of all associated symptoms and findings (usually 6-8 weeks). Maintenance therapy/secondary prophylaxis by posaconazole has to be considered in persistently immuno compromised patients. ♦

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Bitar D, Cauteren D Van, Lanterrier F, et al. Increasing incidence of zygomycosis (mucormycosis), France, 1997-2006. *Emerg Infect Dis* 2009 ; 15 : 1395-401.
2. Horn DL, Neofytos D, Anaissie EJ, et al. Epidemiology and outcomes of candidemia in 2019 patients : data from the prospective antifungal therapy alliance registry. *Clin Infect Dis* 2009 ; 48 : 1695-703.

