

Erratum to, 'Outcome of mucormycosis after treatment: report of five cases'

F. Bellazreg¹, Z. Hattab¹, S. Meksi², S. Mansouri¹, W. Hachfi¹, N. Kaabia¹, M. Ben Said² and A. Letaief¹

1) Service de Maladies Infectieuses and 2) Laboratoire de Parasitologie – Mycologie, CHU Farhat Hached, Sousse, Tunisie

Corresponding author: Docteur Amel Letaief, Service de Maladies Infectieuses, CHU Farhat Hached, 4000, Sousse, Tunisie. Tel.: +216 73102556; fax: +216 73102516
E-mail: amel.letaief@famso.rnu.tn

New Microbes and New Infections accepts manuscripts in English, French, Spanish, Portuguese, Russian, Arabic and Chinese, and also publishes the article in both the original language and English.

Due to an oversight, the French-language version of this article was omitted at initial publication. We are happy to rectify this error and the French-language version can be viewed below. The Publisher apologises for any inconvenience caused.

Introduction

Les mucormycoses sont des infections rares mais graves dues à des champignons filamenteux de la division des Mucorales, de la classe des Zygomycetes. Elles surviennent le plus souvent chez des patients immunodéprimés, diabétiques ou ayant une hémopathie maligne avec neutropénie prolongée, et représentent chez ces patients la troisième infection fongique invasive après les candidoses et les aspergilloses [1,2]. Nous rapportons cinq cas de mucormycose confirmée chez des patients hospitalisés dans le service de Maladies Infectieuses de Sousse entre 2000 et 2013.

Resultats

Les principales données sont résumées dans le [Tableau 1](#).

Aspects cliniques

Il s'agit de 4 hommes et une femme, d'âge moyen 60 ans (25-77). Trois patients étaient diabétiques type 2, un patient avait une leucémie aigüe (LA) en échec thérapeutique avec

neutropénie prolongée, et un patient était immunocompétent. Les localisations de la mucormycose étaient rhino-cérébrale, rhino-orbitaire, auriculaire (otite moyenne gauche), pulmonaire et cutanée. La durée moyenne d'évolution des symptômes était de 11 jours (2-30). Les signes cliniques observés étaient la fièvre (5 cas), une paralysie faciale périphérique (PFP) et un redeme orbitaire (2 cas chacun), un abcès sous-cutané frontal ([Fig. 1](#)) avec confusion mentale, une otalgie avec otorrhée purulente et hypoacousie gauche, une toux productive avec dyspnée, et une fasciite nécrosante de la jambe gauche. Une décompensation céto-sique était notée chez les 3 patients diabétiques. Tous les patients avaient reçu des antibiotiques avant le diagnostic de mucormycose. Le diagnostic de mucormycose était fait après 17 jours d'hospitalisation en moyenne (2-57).

Aspects d'imagerie et diagnostic mycologique

La tomодensitometrie (TDM) du massif facial avait montré une pansinusite chez 2 patients, associée à un abcès sous-cutané frontal chez un patient. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale a montré une lésion en hypersignal T2-Flair frontale bilatérale prédominante à droite ([Fig. 2](#)) chez un patient. La TDM des rochers avait montré un comblement des cellules mastoïdiennes chez un patient. La TDM thoracique avait montré un infiltrat alvéolo-interstitiel bilatéral avec condensation alvéolaire lobaire inférieure droite ([Fig. 3](#)).

L'examen mycologique direct avait montré des filaments mycéliens larges non septés à diamètre irrégulier, évoquant des Mucorales, dans 3 cas. La culture était positive dans tous les cas. Les Mucorales étaient isolées des prélèvements suivants : pus de l'abcès frontal sous-cutané obtenu par ponction à l'aiguille, pus d'oreille obtenu par écouvillonnage sur 5 prélèvements différents espacés de plusieurs jours, biopsie sinusienne, biopsie bronchique, et biopsie peropératoire des parties molles. Il s'agissait de *Lichteimia corymbifera* (anciennement appelée *Absidia corymbifera*) dans 3 cas et de *Rhizopus arrhizus* dans 2 cas.

Traitement – Evolution

Tous les patients étaient traités par Amphotéricine B par voie intraveineuse à la dose de 0,7 a

1 mg/kg/j. Hormis chez un patient qui est décédé après 4 jours d'hospitalisation, la durée moyenne du traitement était de 32 jours (15-46). Une hypokaliémie a été notée chez un patient et une insuffisance rénale aiguë modérée en fin de traitement chez 2 patients. Dans les

2 cas, le traitement a été poursuivi avec correction de l'hypokaliémie et hyperhydratation. L'évolution était marquée par le décès précoce chez 2 patients (hématome cérébral inter-hémisphérique compliqué de coma et de

TABLEAU I. Principales données cliniques, thérapeutiques et évolutives chez 5 patients atteints de mucormycose

	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5
Année du diagnostic	2007	2011	2012	2012	2013
Genre, age (ans)	F, 72	H, 77	H, 25	H, 54	H, 76
Comorbidité(s)	Diabète type 2	aucune	Leucémie aiguë	Diabète type 2	Diabète type 2
Localisation de l'infection à Mucorales	Rhino-orbitaire	Otite moyenne chronique	Fasciite nécrosante	Pneumopathie	Rhino-cérébrale
Signes cliniques	Pansinusite Placard inflammatoire de l'hémiface	Otalgie, otorrhée, hypoacousie; PFP	Placard inflammatoire et nécrotique	Toux, fièvre, dyspnée	Abces sous-cutané frontal Confusion
Durée d'évolution (j)	2	30	15	4	4
TDM	Sinusite ; abcès sous-orbitaire	Comblement des cellules mastoïdiennes	-	Syndrome alvéolo-interstitiel bilatéral	Sinusite ; abcès sous-cutané frontal
Examen direct	F. mycéliens	F. mycéliens	Négatif	F. mycéliens	Négatif
Culture	<i>Lichtheimia</i>	<i>Lichtheimia</i>	<i>Lichtheimia</i>	<i>Rhizopus arrhizus</i>	<i>Rhizopus arrhizus</i>
Delai diagnostic (j)	57	15	7	2	7
Durée am pho B (j)	46	34	21	15	4
El am pho B	IRA	Hypokaliémie ; IRA	Non	Non	Non
Chirurgie	Oui	Non	Oui	Non	Non
Evolution	Séquelles / PFP	Séquelles / PFP	Amélioration locale Décès / EDC- DMV	Décès / SDRA	Décès / hémorragie cérébrale

F : femme, H : homme ; PFP : paralysie faciale périphérique ; F : filaments ; am pho B : amphotéricine B ; IRA : insuffisance rénale aiguë ; SDRA : syndrome de détresse respiratoire Aigu ; EDC-DMV : état de choc – défaillance multiviscérale.

détresse respiratoire dans un cas, et pneumopathie extensive avec détresse respiratoire dans un cas) et la persistance de séquelles chez 2 patients (PFP dans 2 cas et hypoacousie dans 1 cas). Chez le patient ayant une LA traitée par amphotéricine B et débridement chirurgical, une amélioration de l'état local a été obtenue mais le patient est décédé un mois après d'un état de choc avec défaillance multiviscérale.

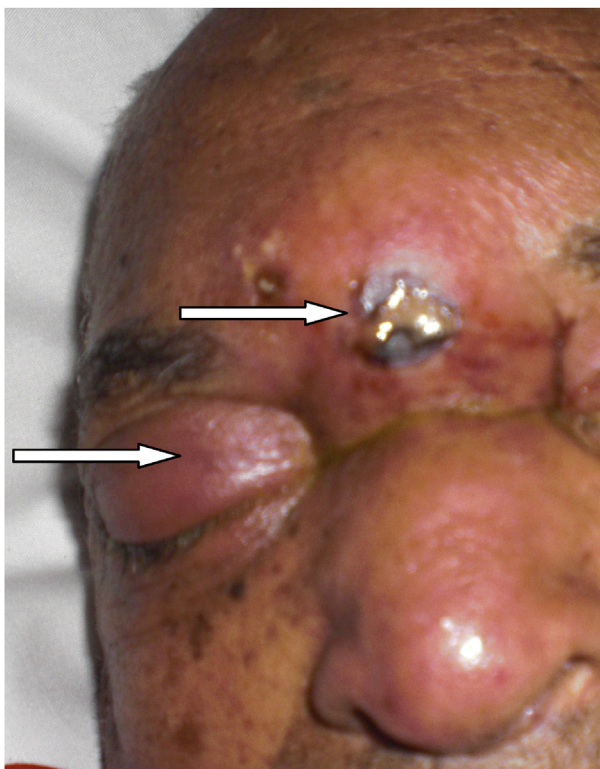


FIG. 1. Abcès sous-cutané frontal avec œdème orbitaire droit.

Discussion

Dans notre étude, la mucormycose a été observée le plus souvent chez des patients immunodéprimés (4 cas sur 5) et les localisations les plus fréquentes étaient rhino-cérébrale et rhino-orbitaire. Ces données sont compatibles avec les données de la littérature. En effet, dans plus de 90% des cas, les mucormycoses surviennent chez des patients immunodéprimés, essentiellement diabétiques en décompensation cétosique ou ayant une hémopathie maligne avec neutropénie. Les localisations rhino-orbito-cérébrale, pulmonaire et cutanées sont les plus fréquentes [1,2]. La localisation auriculaire observée chez un de nos patients, immunocompétent, est

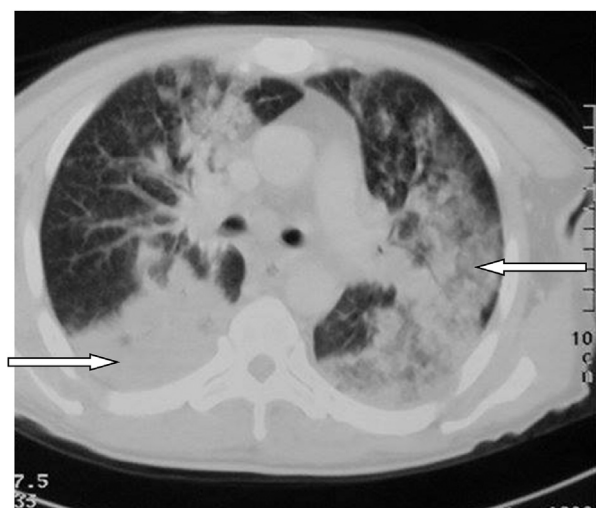


FIG. 2. IRM cérébrale. abcès cérébral à *Mucorales* : lésion en hypersignal T2-Flair frontale bilatérale prédominant à droite

exceptionnelle [3]. Dans une étude retrospective Tunisienne ayant colligé 17 cas de mucormycose entre 1992 et 2007, le diabète et la localisation rhino-orbito-cérébrale ont été notés chez tous les patients [4].

Dans la mucormycose rhino-sinusienne, la TDM est l'examen de choix pour étudier l'invasion de l'os et des tissus mous, la formation d'abcès ou d'hématome, et l'extension vers le système

nerveux central. L'IRM est plus sensible que la TDM pour la recherche d'une éventuelle thrombose vasculaire cérébrale. Dans la mucormycose pulmonaire, la radiographie de thorax ou mieux la TDM thoracique montrent typiquement des condensations alvéolaires parfois excavées ou des infiltrats nodulaires en verre dépoli avec ou sans signe de halo [5]. Ces lésions rhino-cérébrales et pulmonaires caractéristiques ont été observées chez nos patients.

Les lésions d'imagerie n'étant pas spécifiques de mucormycose, un diagnostic mycologique est nécessaire. La méthode de référence est l'examen direct et la mise en culture du produit pathologique : liquide de ponction (pus, sérosités), biopsie tissulaire. Les filaments mycéliens des Mucorales sont courts, peu ou pas septés, à paroi épaisse et ramifiés souvent à angle droit. L'identification du genre et de l'espèce a un intérêt

épidémiologique mais n'est pas nécessaire pour le choix du traitement antifongique. Elle repose sur des caractères culturels macroscopiques et microscopiques. Ces caractères sont peu spécifiques d'où le recours récent dans certains laboratoires spécialisés aux techniques de biologie moléculaire telles que la PCR [6]. Les genres les plus fréquemment responsables de mucormycose sont *Rhizopus* (47%) et *Mucor* (18%). *Lichtheimia* est responsable de 5% des cas seulement [2]. Dans une étude Tunisienne, *Rhizopus* était isolé chez 70% des patients [4]. Cependant, *Lichtheimia* a été isolé chez 3 de nos 5 patients. Dans la littérature, ce genre est plus fréquemment isolé chez les patients de sexe masculin. Il n'y a pas de répartition géographique particulière [2].

En plus du diagnostic mycologique, l'étude histologique des fragments biopsiques est utile pour le diagnostic de mucormycose et permet de le confirmer en cas de présence de filaments de Mucorales envahissant les tissus et les vaisseaux ou ils sont responsables de thromboses avec infarctus et hémorragies [7].

Dans notre étude, les Mucorales ont été isolées de pus obtenu par ponction percutanée ou lors de prélèvements multiples espaces dans 2 cas, et de fragments biopsiques dans 3 cas. La culture était positive dans tous les cas. Les 2 genres isolés étaient *Rhizopus* et *Lichtheimia*. La prédominance de ce dernier serait expliquée par la prédominance masculine dans notre étude. Le traitement des mucormycoses repose essentiellement sur les antifongiques et le débridement chirurgical. L'équilibration rapide de l'acido-cétose chez les diabétiques, la transfusion de facteurs de croissance hématopoïétiques chez les neutropéniques de longue durée et l'oxygénothérapie hyperbare peuvent être utiles [8]. Le traitement antifongique de référence est l'amphotéricine B liposomale à la dose de 5 à 10 mg/kg/j. L'amphotéricine B deoxycholate ne devrait plus être prescrit à cause de sa néphrotoxicité [8]. Parmi les autres antifongiques, le posaconazole ou la caspofungine peuvent être utilisés en association à l'amphotéricine B liposomale en cas d'échec thérapeutique, ou en substitution en cas d'effets indésirables graves [8]. Le fluconazole, le voriconazole et l'itraconazole n'ont aucune activité sur les Mucorales [9].

Le pronostic des mucormycoses est mauvais avec une mortalité de 17 à 51% [10]. La mortalité est plus élevée en cas de délai diagnostique de plus de 5 jours, et de monocytopenie chez les patients ayant une hémopathie maligne évolutive. Le traitement chirurgical associé aux antifongiques améliore le pronostic [2, 10]. Le genre ou l'espèce de Mucorales incriminée ne semble pas influencer le pronostic [10, 11]. Dans une étude Tunisienne, la mortalité était de 65% [4].

Dans notre étude, tous les patients étaient traités par amphotéricine B deoxycholate car l'amphotéricine B liposomale n'est pas disponible dans notre pays, et 2 patients ont eu une excision



FIG. 3. TDM thoracique. Infiltrat alvéolo-interstitiel bilatéral avec condensation alvéolaire lobaire inférieure droite

chirurgicale. Une insuffisance rénale modérée est survenue chez 2 patients. Un retard diagnostique > 5 jours a été noté chez 4 patients. Deux patients sont décédés et 2 ont gardé des séquelles.

Conclusion

Le diagnostic de mucormycose doit être évoqué chez tout patient diabétique ou neutropénique ayant une atteinte rhino-orbito-cérébrale ou pulmonaire non améliorée par une antibiothérapie appropriée. Les autres localisations sont moins caractéristiques. Le diagnostic, suspecté cliniquement et radiologiquement, est confirmé par l'examen mycologique et parfois anatomopathologique de produits pathologiques. Le traitement repose sur l'amphotéricine B et la chirurgie. La morbidité et la mortalité sont élevées du fait du caractère invasif de l'infection et surtout du terrain souvent débilisé, d'où la nécessité d'une prise en charge précoce et appropriée.

Références

- [1] Petrikos G, Skiada A, Lortholary O, Roilides E, Walsh TJ, Kontoyiannis DP. Epidemiology and clinical manifestations of mucormycosis. *Clin Infect Dis* 2012;54(S1):S23–34.
- [2] Roden MM, Zaoutis TE, Buchanan WL, Knudsen TA, Sarkisova TA, Schaufele RL, et al. Epidemiology and outcome of mucormycosis: a review of 929 reported cases. *Clin Infect Dis* 2005;41:634–53.
- [3] Hazarika P, Zachariah J, Victor J, John M, Devi C, Abraham P. Mucormycosis of the Middle Ear: A Case Report with Review of Literature.
- [4] Anane S, Kaouech E, Belhadj S, Ammari L, Abdelmalek R, Ben Chaabane T, et al. Rhino-orbito-cerebral mucormycosis in the diabetic: a better known pathology in Tunisia. *Ann Biol Clin* 2009;67(3):325–32.
- [5] Trifilio SM, Bennett CL, Yarnold PR, McKoy JM, Parada J, Mehta J, et al. Breakthrough mucormycosis after voriconazole administration among patients with hematologic malignancies who receive hematopoietic stem-cell transplants or intensive chemotherapy. *Bone Marrow Transplant* 2007;39:425–9.
- [6] Petrikos G, Skiada A, Sambatakou H, Toskas A, Vaiopoulos G, Giannopoulou M, et al. Mucormycosis: ten year experience in a tertiary-care centre in Greece. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003;22:753–6.
- [7] Nosari A, Oreste P, Montillo M, Carrafiello G, Draisci M, Muti G, et al. Mucormycosis in hematologic malignancies: an emerging fungal infection. *Haematologica* 2000;85:1068–71.
- [8] Cornely OA, Arikan-Akdagli S, Dannaoui E, Groll AH, Lagrou K, Chakrabarti A. ESCMID and ECMM joint clinical guidelines for the diagnosis and management of mucormycosis 2013. *Clin Microbiol Infect* 2014;20(Suppl. 3):5–26.
- [9] Sun QN, Fothergill AW, McCarthy DI, Rinaldi MG, Graybill JR. In vitro activities of posaconazole, itraconazole, voriconazole, amphotericin B, and fluconazole against 37 clinical isolates of zygomycetes. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:1581–2.
- [10] Chamilos G, Lewis RE, Kontoyiannis DP. Delaying amphotericin B-based frontline therapy significantly increases mortality among patients with hematologic malignancy who have zygomycosis. *Clin Infect Dis* 2008;47:503–9.
- [11] Yohai RA, Bullock JD, Aziz AA, Markert RJ. Survival factors in rhino-orbital-cerebral mucormycosis. *Surv Ophthalmol* 1994;39:3–22.