



Année 2017

N°

## Thèse

Pour le  
**DOCTORAT EN MEDECINE**  
Diplôme d'État  
par  
**Charlotte HUCAULT**  
Né(e) le 1 septembre 1989 à Loudun (86)

---

### TITRE

**Les mucormycoses en onco-hématologie pédiatrique en France de 2005 à 2016**

---

Présentée et soutenue publiquement le 9 mars 2017 devant un jury composé de :

Président du Jury : Professeur Jacques CHANDENIER, Parasitologie, mycologie, Faculté de Médecine -Tours

Membres du Jury :

Professeur Alain CHANTEPIE, Pédiatrie, Faculté de Médecine - Tours

Professeur Yves GRUEL, Hématologie, transfusion, Faculté de Médecine – Tours

Docteur Jill SERRE, Pédiatrie, Assistante spécialiste, CHU– Tours

**Directeur de thèse : Docteur Pascale BLOUIN, Pédiatrie, PH, CHU – Tours**

FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

**DOYEN**

Pr. Patrice DIOT

**VICE-DOYEN**

Pr. Henri MARRET

**ASSESSEURS**

Pr. Denis ANGOULVANT, *Pédagogie*  
Pr. Mathias BUCHLER, *Relations internationales*  
Pr. Hubert LARDY, *Moyens – relations avec l'Université*  
Pr. Anne-Marie LEHR-DRYLEWICZ, *Médecine générale*  
Pr. François MAILLOT, *Formation Médicale Continue*  
Pr. Patrick VOURC'H, *Recherche*

**SECRETAIRE GENERALE**

Mme Fanny BOBLETER

\*\*\*\*\*

**DOYENS HONORAIRES**

Pr. Emile ARON (†) – 1962-1966  
*Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962*  
Pr. Georges DESBUQUOIS (†) - 1966-1972  
Pr. André GOUAZE - 1972-1994  
Pr. Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004  
Pr. Dominique PERROTIN – 2004-2014

**PROFESSEURS EMERITES**

Pr. Catherine BARTHELEMY  
Pr. Philippe BOUGNOUX  
Pr. Etienne DANQUECHIN-DORVAL  
Pr. Loïc DE LA LANDE DE CALAN  
Pr. Noël HUTEN  
Pr. Olivier LE FLOCH  
Pr. Yvon LEBRANCHU  
Pr. Elisabeth LECA  
Pr. Gérard LORETTE  
Pr. Roland QUENTIN  
Pr. Alain ROBIER

**PROFESSEURS HONORAIRES**

P. ANTHONIOZ – A. AUDURIER – A. AUTRET – P. BAGROS – G. BALLON – P. BARDOS – J.L. BAULIEU – C. BERGER – JC. BESNARD – P. BEUTTER – P. BONNET – M. BROCHIER – P. BURDIN – L. CASTELLANI – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – A. GOUAZE – J.L. GUILMOT – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – J. LANSAC – Y. LANSON – J. LAUGIER – P. LECOMTE – G. LELORD – E. LEMARIE – G. LEROY – Y. LHUINTE – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAINÉ – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – L. POURCELOT – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – M. ROBERT – J.C. ROLLAND – A. SAINDELLE – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – B. TOUMIEUX – J. WEILL

ALISON Daniel .....	Radiologie et imagerie médicale
ANDRES Christian .....	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis.....	Cardiologie
ANGOULVANT Théodora .....	Pharmacologie clinique
ARBEILLE Philippe.....	Biophysique et médecine nucléaire
AUPART Michel.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique .....	Cardiologie
BALLON Nicolas.....	Psychiatrie ; addictologie
BARILLOT Isabelle .....	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe .....	Immunologie
BERNARD Louis .....	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BODY Gilles .....	Gynécologie et obstétrique
BONNARD Christian .....	Chirurgie infantile
BONNET-BRILHAULT Frédérique .....	Physiologie
BRILHAULT Jean .....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNEREAU Laurent.....	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck .....	Urologie
BUCHLER Matthias.....	Néphrologie
CALAIS Gilles.....	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent.....	Psychiatrie d'adultes
CHANDENIER Jacques .....	Parasitologie, mycologie
CHANTEPIE Alain .....	Pédiatrie
COLOMBAT Philippe.....	Hématologie, transfusion
CONSTANS Thierry .....	Médecine interne, gériatrie
CORCIA Philippe .....	Neurologie
COSNAY Pierre.....	Cardiologie
COTTIER Jean-Philippe .....	Radiologie et imagerie médicale
COUET Charles.....	Nutrition
DE TOFFOL Bertrand.....	Neurologie
DEQUIN Pierre-François .....	Thérapeutique
DESTRIEUX Christophe.....	Anatomie
DIOT Patrice .....	Pneumologie
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague .....	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri .....	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
DUMONT Pascal .....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
EL HAGE Wissam .....	Psychiatrie adultes
EHRMANN Stephan .....	Réanimation
FAUCHIER Laurent .....	Cardiologie
FAVARD Luc .....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
FOUQUET Bernard .....	Médecine physique et de réadaptation
FRANCOIS Patrick .....	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle .....	Anatomie & cytologie pathologiques
GOGA Dominique.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
GOUDEAU Alain .....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe.....	Rhumatologie
GRUEL Yves .....	Hématologie, transfusion
GUERIF Fabrice .....	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUYETANT Serge .....	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel .....	Hématologie, transfusion
HAILLOT Olivier .....	Urologie
HALIMI Jean-Michel .....	Thérapeutique
HANKARD Régis.....	Pédiatrie
HERAULT Olivier.....	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis.....	Radiologie et imagerie médicale
LABARTHE François.....	Pédiatrie
LAFFON Marc .....	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert.....	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd.....	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique .....	Bactériologie-virologie
LAURE Boris .....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECOMTE Thierry .....	Gastroentérologie, hépatologie
LESCANNE Emmanuel.....	Oto-rhino-laryngologie
LINASSIER Claude .....	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent .....	Dermato-vénéréologie

MAILLOT François .....	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain.....	Pneumologie
MARRET Henri.....	Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel.....	Dermatologie-vénéréologie
MEREGHETTI Laurent.....	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MORINIERE Sylvain.....	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa.....	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis .....	Rhumatologie
ODENT Thierry.....	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi .....	Chirurgie digestive
PAGES Jean-Christophe.....	Biochimie et biologie moléculaire
PAINTAUD Gilles .....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PATAT Frédéric.....	Biophysique et médecine nucléaire
PERROTIN Dominique.....	Réanimation médicale, médecine d'urgence
PERROTIN Franck .....	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean .....	Ophthalmologie
QUENTIN Roland .....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
REMERAND Francis .....	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe .....	Biologie cellulaire
ROSSET Philippe .....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
ROYERE Dominique .....	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
RUSCH Emmanuel.....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline .....	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem .....	Chirurgie digestive
SALIBA Elie .....	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
SANTIAGO-RIBEIRO Maria .....	Biophysique et médecine nucléaire
SIRINELLI Dominique .....	Radiologie et imagerie médicale
THOMAS-CASTELNAU Pierre.....	Pédiatrie
TOUTAIN Annick .....	Génétique
VAILLANT Loïc.....	Dermato-vénéréologie
VELUT Stéphane.....	Anatomie
VOURC'H Patrick .....	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé .....	Immunologie

## **PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE**

---

LEBEAU Jean-Pierre  
LEHR-DRYLEWICZ Anne-Marie

## **PROFESSEURS ASSOCIES**

---

MALLET Donatien ..... Soins palliatifs || POTIER Alain ..... | Médecine Générale |
| ROBERT Jean..... | Médecine Générale |

## **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

---

BAKHOS David .....	Physiologie
BARBIER Louise .....	Chirurgie digestive
BERNARD-BRUNET Anne.....	Cardiologie
BERTRAND Philippe .....	Biostatistiques, informatique médical et technologies de communication
BLANCHARD Emmanuelle .....	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène.....	Biochimie et biologie moléculaire
CAILLE Agnès .....	Biostatistiques, informatique médical et technologies de communication
DESOUBEAUX Guillaume .....	Parasitologie et mycologie
DOMELIER Anne-Sophie .....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane.....	Biophysique et médecine nucléaire
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie .....	Anatomie et cytologie pathologiques
GATAULT Philippe .....	Néphrologie
GAUDY-GRAFFIN Catherine .....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUILLEUX Valérie .....	Immunologie

GUILLON Antoine.....	Réanimation
GUILLON-GRAMMATICO Leslie .....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
HOARAU Cyrille .....	Immunologie
HOURIOUX Christophe.....	Biologie cellulaire
IVANES Fabrice .....	Physiologie
LE GUELLEC Chantal .....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
MACHET Marie-Christine .....	Anatomie et cytologie pathologiques
PIVER Éric.....	Biochimie et biologie moléculaire
ROUMY Jérôme .....	Biophysique et médecine nucléaire
PLANTIER Laurent.....	Physiologie
SAMIMI Mahtab.....	Dermatologie-vénéréologie
TERNANT David .....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
ZEMMOURA Ilyess .....	Neurochirurgie

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

---

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia .....	Neurosciences
DIBAO-DINA Clarisse.....	Médecine Générale
LEMOINE Maël.....	Philosophie
MONJAUZE Cécile.....	Sciences du langage - orthophonie
PATIENT Romuald .....	Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile .....	Médecine Générale

## CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRA

---

BOUAKAZ Ayache .....	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
CHALON Sylvie .....	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
COURTY Yves .....	Chargé de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
DE ROCQUIGNY Hugues.....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 966
ESCOFFRE Jean-Michel.....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
GILOT Philippe .....	Chargé de Recherche INRA – UMR INRA 1282
GOUILLEUX Fabrice .....	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
GOMOT Marie .....	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
HEUZE-VOURCH Nathalie .....	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
KORKMAZ Brice.....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
LAUMONNIER Frédéric .....	Chargé de Recherche INSERM - UMR INSERM 930
LE PAPE Alain.....	Directeur de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
MAZURIER Frédéric.....	Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS 7292
MEUNIER Jean-Christophe.....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 966
PAGET Christophe .....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
RAOUL William.....	Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS 7292
SI TAHAR Mustapha .....	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
WARDAK Claire .....	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 930

## CHARGES D'ENSEIGNEMENT

---

### ***Pour l'Ecole d'Orthophonie***

DELORE Claire .....	Orthophoniste
GOUIN Jean-Marie.....	Praticien Hospitalier
MONDON Karl.....	Praticien Hospitalier
PERRIER Danièle .....	Orthophoniste

### ***Pour l'Ecole d'Orthoptie***

LALA Emmanuelle .....	Praticien Hospitalier
MAJZOUB Samuel .....	Praticien Hospitalier

### ***Pour l'Ethique Médicale***

BIRMELE Béatrice.....	Praticien Hospitalier
-----------------------	-----------------------

# SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,  
de mes chers condisciples  
et selon la tradition d'Hippocrate,  
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur  
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,  
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux  
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira  
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira  
pas  
à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres,  
je rendrai à leurs enfants  
l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime  
si je suis fidèle à mes promesses.  
Que je sois couvert d'opprobre  
et méprisé de mes confrères  
si j'y manque.

## REMERCIEMENTS

### *Aux membres du jury,*

#### ***Monsieur le Professeur Jacques CHANDENIER,***

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier au CHRU de Tours, chef du service de parasitologie et mycologie.

Je vous remercie infiniment de me faire l'honneur de présider ce jury de thèse. Merci pour votre disponibilité, votre aide bibliographique, vos conseils, et pour le temps que vous avez consacré à la relecture de mon travail.

#### ***Monsieur le Professeur Alain CHANTEPIE,***

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier au CHRU de Tours, chef du pôle pédiatrie,

Merci d'avoir consacré du temps à la lecture de ce travail et d'avoir accepté de le juger.

#### ***Monsieur le Professeur Yves GRUEL,***

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier au CHRU de Tours, chef du service d'hématologie et hémostase,

Merci de m'avoir accueilli dans votre service et de m'avoir formée à l'hémostase et à la thrombose. Merci pour votre disponibilité, votre écoute, vos conseils.

#### ***Madame le Docteur Pascale BLOUIN,***

Praticien hospitalier au CHRU de Tours, responsable de l'unité d'oncologie pédiatrique, Merci pour ton temps, ta disponibilité, ton soutien. Merci de m'avoir accueillie et formée dans ton service. J'ai hâte de travailler à tes côtés et j'espère être à la hauteur de tes attentes.

#### ***Madame le Docteur Jill Serre,***

Assistante spécialiste en oncologie pédiatrique, CHRU de Tours.

Merci pour ta disponibilité et ton enseignement pendant mon semestre en onco. Et merci pour tous les moments sympas à l'extérieur.

### ***A ceux qui ont contribué à ce travail,***

Les équipes d'oncologie pédiatrique des centres SFCE, pour leur réponse au questionnaire, et les équipes des laboratoires de parasitologie et mycologie de Lille, Angers, Tours.

A Mme Machet, du service d'anatomopathologie de Tours

A Pascale Blouin et Mr Chandenier, encore une fois merci pour votre aide!

### ***A mes collègues,***

A toute ma promotion d'internes de pédiatrie : Anne Sophie, Chloé, Claire B, Claire H, Laetitia, Maeva, Morgane, merci pour tous ces fous rires même dans les moments difficiles, pour ces soirées ...

A tout ceux avec qui j'ai travaillé et qui sont devenus des amis :

Anaïs et Charlotte, Maela

Julien et Jill, futurs collègues :) j'ai hâte qu'on forme de nouveau notre trio de choc !  
Antoine, Pierre-Antoine, Clémentine et Laure

A mes collègues d'hémo : Eve Anne, Noémie, Steph et Caro. Merci à JB, Laurent, et Mr Gruel de m'avoir accueilli en consultations et transmis votre savoir pendant ce semestre.

Aux équipes de pédiatrie des CH de Blois, de Chartres, de néonatalogie et de réanimation, d'oncologie pédiatrie, de l'USP, et d'hémostase à Trousseau. Merci pour votre bonne humeur et votre soutien.

### ***A ma famille,***

A Romain, qui partage ma vie depuis maintenant 7 ans. Chaque moment passé à tes côtés est un bonheur. La vie avec toi paraît plus simple et plus douce. Merci pour ton amour, ton soutien, ta patience, ton humour (douteux ?!) à toute épreuve. J'ai hâte de démarrer cette nouvelle vie à trois à tes côtés. Je t'aime.

A Minus, notre plus belle création, qui m'a soutenu tout au long de ce travail par ses petits (ou gros !) coups de pieds. Je suis impatiente de voir ta petite frimousse !

A mes parents Béatrice et Stéphane et à mon petit frère Mathis, merci pour votre amour et pour votre soutien tout au long de ces années d'études, même quand j'ai été insupportable ! Je vous aime très fort. Tout aurait été plus difficile sans vous.

A mon papa, j'espère que d'où tu nous regardes tu es fier de moi.

A ma mamie Blue, merci pour ton amour, tes papouilles, tes gâteaux, tes pâtes bolo, les parties de bataille....je t'y !

A tout le reste de ma famille : grands parents, arrière mamie Sylvie, oncles et tantes, cousins et cousines, ma belle famille. Merci d'être toujours présents pour nous.

### ***A mes amis,***

A Anne, Charlotte, Doubs, et Lucile (la célèbre Chicken team !), Laura, Sophie, Adrien, Franck, Nico, Paul, Remi, Yann. Merci pour tous ces fous rires jusqu'au larmes, ces vacances au ski, ces soirées toujours très raisonnables ... !

A Delphine et Marion, mes fidèles acolytes depuis le bac à sable ! Merci pour toutes ces bêtises et fous rires partagés.

A mes copains de Loudun : Marion, Seb, Paul, Julien, Mika, Brice, Willy, Chaby, Elsa, Sandrine, merci pour tous ces bons moments passés ensemble.

A mon filleul Jules, vrai petit guerrier depuis le 1<sup>e</sup> jour, de qui je suis très fier.

Et à tous les autres : Pat, Max, Anouck, Fanny, Bastien, Boris, Anne Lise, Catie, Douby, Jules

## TABLE DES MATIERES

<b>RESUME .....</b>	<b>10</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>11</b>
<b>ABREVIATIONS .....</b>	<b>12</b>
<b>I- INTRODUCTION .....</b>	<b>13</b>
<b>II-QUELQUES GENERALITES A PROPOS DES MUCORMYCOSES .....</b>	<b>14</b>
<b>III-MATERIELS ET METHODES .....</b>	<b>19</b>
<b>IV- DESCRIPTION DES CAS/ RESULTATS.....</b>	<b>21</b>
IV-1-Population analysée .....	21
IV-2-Données épidémiologiques .....	21
IV-3-Cas digestif .....	24
<b>V- DISCUSSION .....</b>	<b>32</b>
V- 1 Enquête du CLIN sur l'environnement.....	32
V-2-Augmentation de l'incidence des mucormycoses ? .....	33
V-3- Caractéristiques des patients et mortalité .....	35
V-4- Mise au point sur traitement des mucormycoses .....	37
V-4-A- Traitement antifongique des mucormycoses.....	37
V-4-B-Qu'en est-il de l'association de traitements antifongiques ? .....	39
V-4-C- Vers de nouveaux traitements antifongiques ?.....	41
V-4-D- Durée du traitement antifongique .....	41
V-4-E- Prophylaxie des mucormycoses.....	42
V-4-F- Traitement chirurgical .....	42
V-4-G- Les facteurs de croissance hématopoïétiques.....	43
V-4-H- Les chélateurs du fer .....	43
V-4-I- L'oxygénothérapie hyperbare .....	44
V-5-Cas digestifs.....	44
V-6-Facteurs favorisant des mucormycoses.....	45
V-7- Biais de l'étude.....	46
V-8-Perspectives et recommandations .....	47
<b>VI- CONCLUSION .....</b>	<b>48</b>
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....</b>	<b>49</b>
<b>ANNEXES .....</b>	<b>52</b>

## **RESUME**

**Introduction :** Les mucormycoses sont des infections fongiques opportunistes rares mais graves, associées à un fort taux de mortalité, spécifiquement chez les patients immunodéprimés.

**Objectif :** Nous rapportons une étude rétrospective descriptive, multicentrique, de 27 cas de mucormycoses survenues chez des enfants traités dans un service d'onco-hématologie pédiatrique français entre janvier 2005 et décembre 2016.

**Résultats :** La plupart des patients (26/27) présentaient une hémopathie maligne. L'incidence de mucormycoses estimée est de 0,9/1000 entre 2005 et 2016. Les espèces de Mucorales les plus fréquentes étaient *Rhizopus* et *Lichtheimia*. La mortalité imputée à l'infection par mucor était de 33,3%. Le traitement antifongique comprenait toujours de l'Amphotéricine B liposomale. La survie était meilleure en cas de chirurgie combinée au traitement antifongique versus traitement antifongique seul (50% versus 30,7%).

**Conclusion :** Les mucormycoses semblent être une pathologie émergente de ces dernières années, associée à un fort taux de mortalité. Cependant, la prise en charge précoce à la fois chirurgicale et médicale avec une antifongothérapie adaptée permet d'améliorer le pronostic.

**Mots clés :** Mucormycoses, hémopathies, antifongiques, traitement chirurgical

## **ABSTRACT**

**Introduction:** Mucormycosis are rare but fatal fungal diseases, especially for immunocompromised people.

**Aim:** we present a retrospective study of 27 children with mucormycosis treated in 14 french oncology-hematology paediatric services between january 2005 and december 2016.

**Result :** Almost patients (26/27) had haematological malignancies. Mucormycosis incidence estimated was 0,9/1000 between 2005 and 2016. Rhizopus and Lichteimia were the predominant pathogens. Mortality related to mucormycosis was 33,3%. All children were treated with liposomal Amphotericin B. Surgery combined with antifungal therapy improved in 50%, but antifungal therapy alone only 30,7%.

**Conclusion:** Pediatric mucormycosis has emerged last years, associated with high mortality rate. Early combined therapy with surgical debridement and antifungal therapy improved prognosis.

**Keywords:** mucormycosis, haematological malignancies, antifungal therapy, surgical debridement

## **ABREVIATIONS**

- PCR : Polymerase Chain Reaction
- LBA : Liquide Broncho Alvéolaire
- NFS : Numération Formule Sanguine
- PNN : Polynucléaires neutrophiles
- ASP : Abdomen Sans préparation
- CRP : Protéine C Réactive
- PCT : Procalcitonine
- PFC : Plasma frais congelé
- CGR : Concentrés de Globules Rouges
- CLIN : Comité de Lutte contre les Infections Nosocomiales
- SFCE : Société Française de lutte contre les Cancers et leucémies de l'Enfant et de l'adolescent
- Mg : milligrammes
- Kg : kilogrammes
- PMSI : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information
- MRD : Maladie Résiduelle
- InVs : Institut de Veille sanitaire
- CMI : Concentration minimale inhibitrice
- IV : Intraveineux
- PO : Per os
- AmB : Amphotéricine B
- L-AmB : Amphotéricine B liposomale
- ABLC : Amphotéricine B lipides complexes
- PAS : Periodic Acid Schiff
- RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
- CAC : Centre Anti Cancéreux
- AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
- ECIL : European Conference on Infection in Leukemia
- ESCMID : European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases
- LAL : Leucémie Aigue Lymphoblastique
- LAM : Leucémie aigue Myéloblastique

## **I- INTRODUCTION**

Les mucormycoses sont des infections fongiques opportunistes rares mais associées à un taux de mortalité important. Ces infections, appartenant au groupe des zygomycoses, semblent en augmentation ces dernières années, notamment chez les personnes ayant un terrain sous-jacent fragile : hémopathies malignes, greffes d'organe ou de cellules souches hématopoïétiques [1]. De plus, le diagnostic clinique est souvent difficile et n'est parfois fait qu'après le décès du patient. En l'absence de traitement, la mortalité des infections à mucor est proche de 100% [1].

Les études épidémiologiques sont rares dans la littérature, notamment chez les enfants, et plus particulièrement en oncologie et hématologie pédiatrique. Les cas d'atteinte digestive sont encore plus rares, et ont un pronostic péjoratif [2]. C'est pourquoi nous nous attarderons sur le cas de notre patiente avec atteinte digestive.

Le but de cette étude est de recenser et décrire les cas de mucormycoses survenues entre janvier 2005 et décembre 2016 en France, chez les enfants hospitalisés dans un service d'onco-hématologie pédiatrique de la SFCE, afin de mettre en évidence l'incidence de ces infections, les caractéristiques épidémiologiques des mucormycoses dans cette population, la prise en charge et le devenir des ces patients ; et de rechercher l'existence d'éventuelle prédisposition aux infections à mucor dans ce type de population. Afin d'étayer notre propos, notre étude décrira également un cas de mucormycose digestive avec succès thérapeutique.

## II-QUELQUES GENERALITES A PROPOS DES MUCORMYCOSES

Les mucormycoses sont des mycoses dues à des champignons de l'environnement appartenant à la classe des zygomycètes, et à l'ordre des mucorales. Il en existe plusieurs genres : Mucor, Rhizopus, Rhizomucor, Lichtheimia (ex Absidia), Cunninghamella, Apophysomyces et Saksenae (Figure 1).

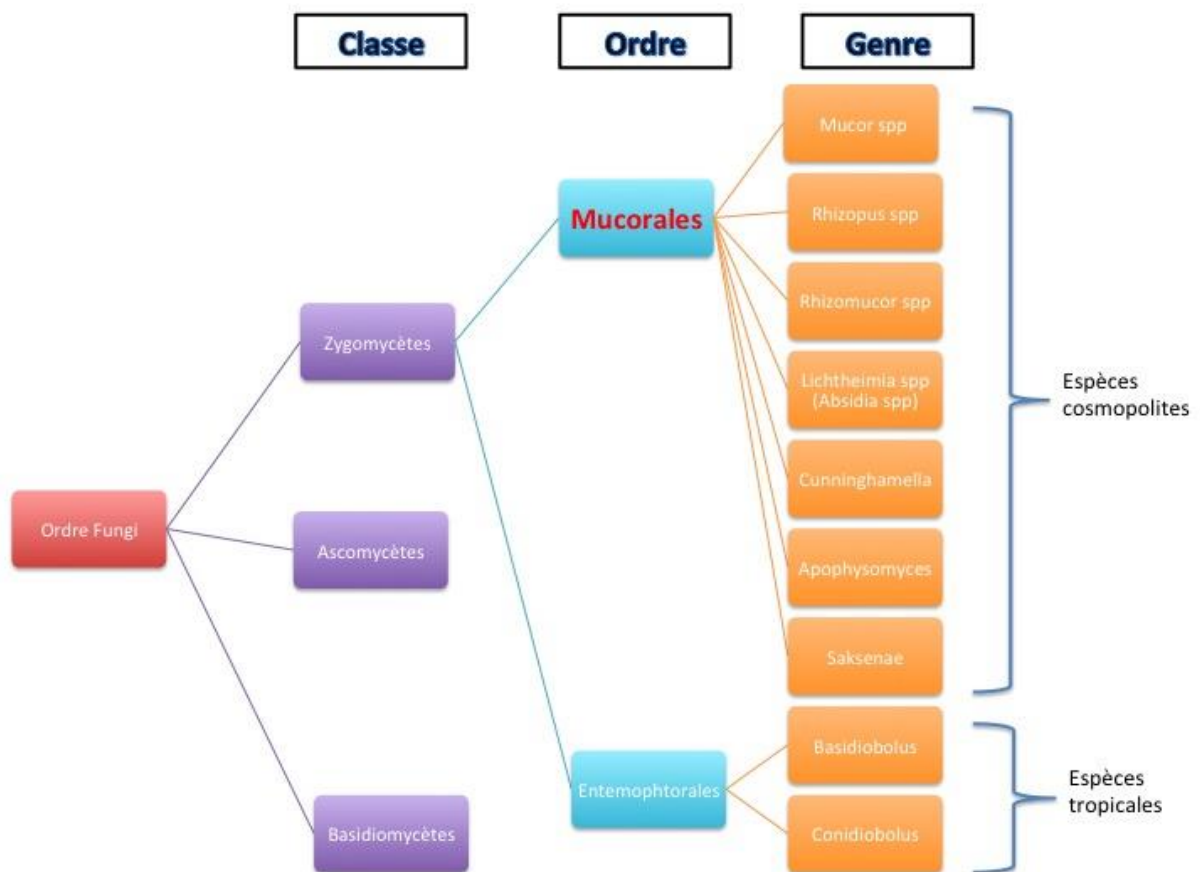


Figure 1 : place des mucorales dans la classification des champignons pathogènes pour l'Homme

Ce sont des champignons cosmopolites retrouvés dans le sol, les végétaux et les matières en voie de décomposition (fruits, compost, pain, graines céréalières) (Figure 2).



*Figure 2 : fruits parasités par une mucorale (Photo J.Chandenier)*

La diffusion du champignon s'effectue par aéro-contamination fongique de l'environnement, par l'intermédiaire des spores produites par le champignon. La contamination humaine est ensuite possible soit par inhalation de ces spores, soit par voie cutanée en cas d'effraction cutanée (traumatisme cutané, brûlures), soit par ingestion [2].

Les 5 formes cliniques principales retrouvées sont : rhino-cérébrale, cutanée, pulmonaire, gastro-intestinale et disséminée.

Les mucormycoses représentent la 3<sup>e</sup> infection fongique invasive en terme de fréquence après les aspergilloses et les candidoses [3].

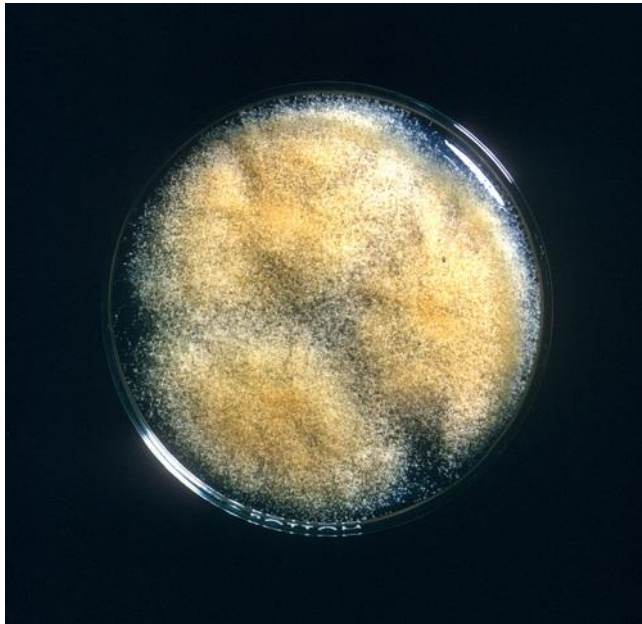
Le pronostic de ces infections est très sévère notamment par la nécrose tissulaire rapide qu'elle engendre. De plus, le diagnostic clinique est souvent difficile et les prélèvements biologiques permettant le diagnostic ne sont parfois réalisés qu'après le décès du patient.

Ces infections surviennent quasi exclusivement sur un terrain particulier. Les facteurs de risques retrouvés dans la littérature sont : les hémopathies malignes, la neutropénie, les transplantations d'organe solide ou greffes de cellules souches hématopoïétiques, les traitements par chimiothérapie, corticoïdes à forte dose, traitements anti rejet et la déféroxamine, le diabète de type 1 mal équilibré (acidocétose), la malnutrition chez l'enfant et les effractions cutanées (notamment les brûlures) [2].

Le diagnostic mycologique est réalisé par mise en culture des prélèvements sur milieu Sabouraud, puis analyse de l'aspect macroscopique et microscopique des cultures obtenues [4].

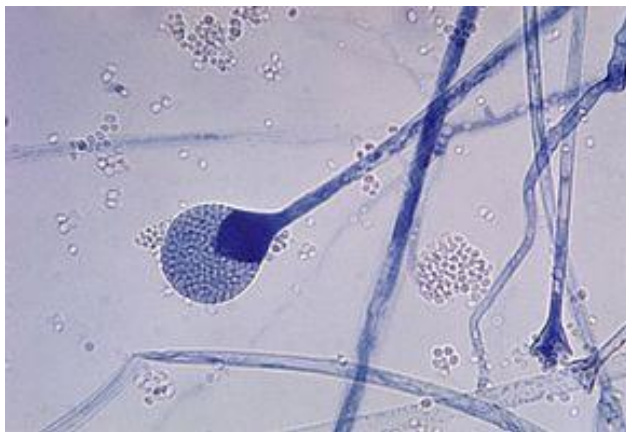
La culture mycologique est rapide. Cependant, la positivité de la culture doit être interprétée avec prudence car les mucorales sont des contaminants très fréquents de l'environnement.

L'aspect macroscopique d'une culture de mucorales met en évidence des colonies duveteuses avec des mycéliums aériens (Figure 3).



*Figure 3 : Aspect macroscopique d'une culture de mucorale sur milieu de Sabouraud : aspect duveteux et aérien (Photo Zygomycètes.org)*

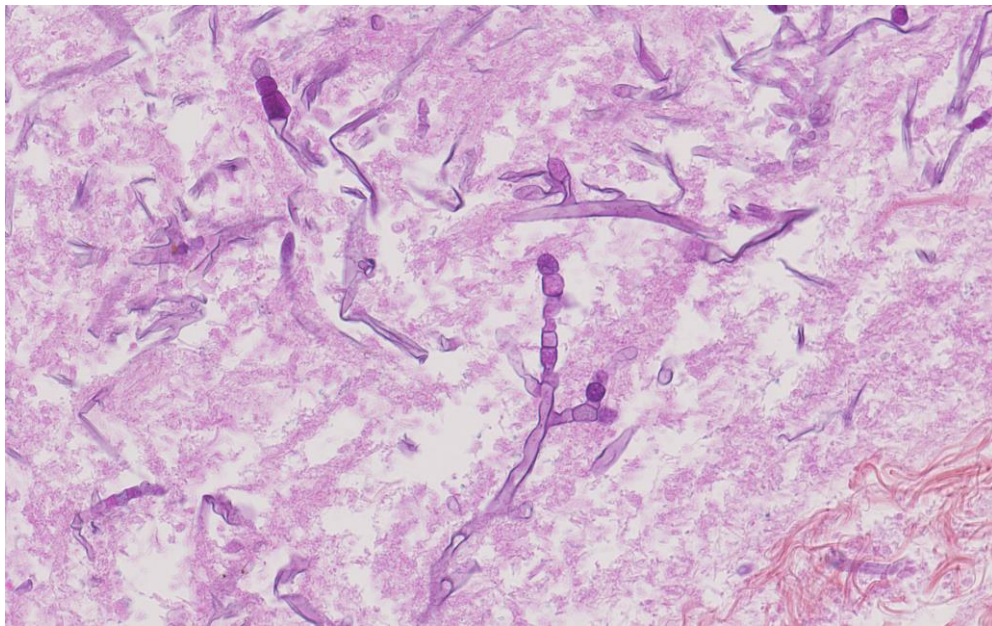
Si l'on observe des colonies de mucorales au microscope, les éléments fabriquant les spores sont bien visibles (Figure 4).



*Figure 4 : Aspect en microscopie de la forme saprophyte (forme retrouvée en milieu extérieur ou en culture) (Photo Medscape.com)*

L'histologie seule permet d'affirmer la véracité du parasitisme du champignon qui apparaît proliférant au sein des tissus. Les images montrent des filaments courts, irréguliers, très larges, non septés, avec des ramifications à angle droit (Figure 5).

Cependant, compte tenu du terrain sous jacent des patients chez qui se développent ces mycoses, les biopsies ne sont pas toujours réalisables.



*Figure 5 : Coupe anatomopathologique en coloration PAS (Periodic Acid Schiff) d'un tissu digestif parasité par une Mucorale : filaments larges, non septés, ramifiés à angle droit (Photo M.C.Machet)*

Le recours à la PCR (Polymerase Chain Reaction) ou au séquençage génomique est parfois nécessaire pour identifier avec précision les espèces obtenues en culture.

### III-MATERIELS ET METHODES

Il s'agit d'une étude multicentrique, rétrospective. Le recueil des cas de mucormycoses a été réalisé dans les services d'onco-hématologie pédiatriques des CHU et CAC (centres anti cancéreux) de France métropolitaine et Réunion (centres de référence SFCE en annexe n°1).

Des questionnaires standardisés (annexe n°2) ont été envoyés par mail aux cliniciens d'onco-hématologie pédiatrique de ces 29 centres SFCE.

En cas de non renvoi du questionnaire par mail mais présence de cas connus dans le centre, un recueil de données a été effectué directement dans les centres. Par ailleurs, certains laboratoires de mycologie et parasitologie ont été contactés par téléphone pour retrouver les identifications de mucorales que les cliniciens n'avaient pu nous fournir.

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- patients suivis dans un service d'onco-hématologie pédiatrique d'un centre SFCE au moment du diagnostic, quelque soit l'âge au moment de l'infection
- présentant une mucormycose suspectée sur le plan clinique ou prouvée sur le plan microbiologique
- diagnostic de l'infection entre janvier 2005 et décembre 2016

Les critères d'exclusion étaient : pathologie non oncologique ou hématologique, date de diagnostic de l'infection antérieure à 2005, simple portage de Mucor sans infection.

Pour classer les cas d'infections fongiques recueillis, nous avons utilisé les critères EORTC/MSG (European Organisation for Research and Treatment of Cancer/Mycosis Study Group) réactualisés en 2007, qui classent les infections fongiques invasives en « certaine », « probable » et « possible » selon des critères cliniques et microbiologiques [5].

Une infection fongique invasive est dite « certaine » si (tableau annexe n°3) :

- l'analyse microscopique d'un matériel normalement stérile retrouve à l'examen direct ou en histologie un aspect évocateur accompagné de signes de nécrose tissulaire ;
- ou si la culture d'un prélèvement stérile est positive (sauf liquide broncho alvéolaire, urines et matériel sinusien, car en contact avec le milieu extérieur potentiellement contaminant);
- ou si les hémocultures sont positives.

Une infection fongique invasive est dite « probable » si le patient présente des facteurs de risque, des signes cliniques ou radiologiques et une preuve mycologique (liquide broncho alvéolaire, urines, et matériel sinusien).

Une infection fongique invasive est dite « possible » si le patient présente des facteurs de risque, des preuves cliniques ou radiologiques, mais qu'il n'y a pas de preuve mycologique.

En ce qui concerne la localisation de l'infection, les sites d'infection étaient classés selon 5 catégories : digestive, pulmonaire, rhino cérébrale, cutanée et disséminée (si atteinte concomitante de 2 sites non contigus).

## **IV- DESCRIPTION DES CAS/ RESULTATS**

### IV-1-Population analysée

Nous analysons 27 cas d'infections à Mucorales survenues chez des enfants hospitalisés et traités pour une pathologie oncologique ou hématologique dans un centre SFCE entre janvier 2005 et décembre 2016 (1 cas en 2005, 1 en 2006, 1 en 2007, 1 en 2008, 2 en 2010, 2 en 2011, 2 en 2012, 4 en 2013, 2 en 2014, 6 en 2015, 5 en 2016). Après 2 relances par mail, nous avons obtenu un taux de participation de 86,2 % (25 centres sur 29 interrogés).

Parmi les centres qui ont répondu, on recense des cas dans les hôpitaux de Paris Robert Debré (5 cas), Nantes (4 cas), Bordeaux (3 cas), Besançon (2 cas), Lille (2 cas), La Réunion (2 cas), Tours (2 cas), Angers (1 cas), Caen (1 cas), Clermont Ferrand (1 cas), Dijon (1 cas), Nancy (1 cas), Nice (1 cas).

Nous avons exclus de notre étude 4 cas signalés: 1 cas de portage digestif à *Mucor Indicus* sans infection à Angers, et 3 cas survenus après greffe d'organe solide dans les centres de Paris Trousseau et Necker (pathologie non onco- hématologique).

Le recueil des données a été effectué entre juillet 2016 et janvier 2017.

### IV-2-Données épidémiologiques

Dans notre population, l'incidence d'infection à Mucorales estimée de janvier 2005 à décembre 2016 est de 0,9/1000 (en se basant sur les données épidémiologiques de l'INCA : Institut National du Cancer, qui recense 2500 nouveaux cas de cancers de

l'enfant/ an en France). En effet nous avons 27 cas de mucormycoses sur 12 ans pour un nombre de cas de cancers chez l'enfant estimé à 30 000.

Dans cette population (tableau annexe n°4), l'âge moyen était de 10,5 ans +/- 5,6 ans. On retrouvait 10 enfants (37%) de sexe masculin et 17 (63%) de sexe féminin.

Les pathologies sous jacentes étaient dans la majorité des hémopathies (26 cas soit 96,3%), et seulement 1 tumeur solide (3,7%).

Dans 16 cas (59,3%), on retrouvait la notion de corticothérapie à forte dose au moment du diagnostic ( $\geq 1$  mg/kg/jour d'équivalent Prednisone).

Concernant la phase de traitement, 13 patients (48,2%) se trouvaient en phase d'induction d'une leucémie lors de la survenue de la mucormycose.

L'infection était le plus souvent disséminée (9 cas, 33,3%), puis on trouvait des localisations pulmonaires (7 cas, 26%), cutanées et digestives avec chacune 5 cas (18,5%), et enfin rhino-cérébrale avec 1 cas (3,7%).

Selon les critères EORTC/MSG de 2007, nous avons 18 cas (66,7%) d'infections certaines, 6 cas (22,2%) d'infections probables, et 3 cas d'infections possibles (11,1%).

Le diagnostic de certitude a pu être réalisé par :

- **PCR** dans 9 cas (33,3%) : 5 PCR sanguines, 1 sur LBA (liquide broncho alvéolaire), 1 sur liquide pleural, 2 sur biopsie cutanée
- par **culture** dans 15 cas (55,6%) : 6 sur biopsie cutanée, 4 sur LBA, 1 sur prélèvement de selles, 1 sur du liquide pleural, 1 sur pièce opératoire digestive, 1 sur biopsie de sinus sphénoïde et 1 sur liquide de ponction d'un abcès de cuisse.
- A la fois par **PCR et culture** dans 2 cas (7,4%)

- Aucune preuve microbiologique n'a pu être faite dans 2 cas (7,4%) car la culture et la PCR étaient négatives
- Dans 1 cas, l'information n'a pu être retrouvée (on ne sais pas si la méthode utilisée était une culture ou une PCR).

En ce qui concerne le genre de Mucorales, l'espèce la plus retrouvée parmi les 22 identifications possibles était le *Rhizopus* : 8 cas (29,6%), suivie du *Lichtheimia* : 6 cas (22,2%), puis du *Rhizomucor* : 4 cas (14,8%), *Mucor* : 3 cas (11,1%) et *Cunninghamella* : 1 cas (3,7%).

Concernant le traitement : un antifongique par voie systémique était donné de façon isolée dans 13 cas (48,2%). Dans les 14 autres cas (51,8%), le patient a reçu un traitement combiné par antifongiques et chirurgie.

Le traitement antifongique donné en première intention a été, pour tous les patients (27 soit 100%) de l'Amphotéricine B liposomale IV. Treize patients (48,1%) l'ont reçu en monothérapie. Cinq (18,5%) l'ont reçu en bithérapie avec du Posaconazole, 2 (7,4%) en bithérapie avec de la Caspofungine. Dans 4 cas (14,8%), L'Amphotéricine B liposomale IV était prescrite en trithérapie avec de la Caspofungine et du Posaconazole.

Les posologies d'Amphotéricine B liposomale IV retrouvées variaient entre 3 et 10 mg/kg/j. La durée moyenne du traitement n'a pu être évaluée (cette donnée était impossible à retrouver rétrospectivement).

Un traitement d'entretien par Posaconazole a été poursuivi en prophylaxie jusqu'à la fin du traitement par chimiothérapie dans 5 cas (18,5%).

La survie globale (tableau annexe n°5) dans cette étude est de 40,7% (11 vivants sur 27), et la mortalité globale de 59,3% (décès de 1 jour à 3 ans après le diagnostic de l'infection). La mortalité liée à l'infection par Mucorale elle même est de 33% (décès de 1 jour à 1 mois après le diagnostic de l'infection fongique) ; les autres décès, 7 cas (25,9%),

sont liés à d'autres étiologies : évolution de la pathologie sous jacente, choc septique à un autre germe.

Si l'on s'intéresse plus précisément à la survie selon l'espèce : on retrouve le meilleur taux de survie pour le Cunninghamella (100% sur 1 cas), et un taux de survie à 0% pour le Rhizomucor (sur 4 cas).

L'analyse de la survie globale par traitement montre que le meilleur taux de survie est observé lorsque le traitement a comporté un traitement antifongique précoce associé à un débridement chirurgical : 50% ; en cas de traitement antifongique seul, la survie est de 30,7 %.

En ce qui concerne la localisation, le meilleur taux de survie est observé pour la localisation rhino cérébrale (100% sur 1 cas). En revanche, pour la localisation disséminée, le taux de survie n'est que de 22,2% (tableau de survie en annexe n°5).

#### IV-3-Cas digestif

Nous rapportons le cas d'une jeune fille, M., née le 20/02/03. Elle a été hospitalisée pour découverte de LALB (Leucémie Aigue Lymphoblastique B) le 07/01/2016 devant des arthralgies d'horaire inflammatoire depuis 2 mois. Elle était apyrétique. La biologie ne retrouvait pas de syndrome inflammatoire et à la NFS (Numération Formule Sanguine), on notait une anémie arégénérative à 85 g/l, une thrombopénie à 82 G/L, une hyperleucocytose blastique (leucocytes à 21,9 G/L avec des blastes à 13,58 G/L, des PNN (Polynucléaires Neutrophiles) à 2,41 G/L et des lymphocytes à 5,48 G/L). L'examen clinique ne retrouvait que des adénopathies infra centimétriques cervicales et inguinales ; on ne palpait pas d'hépatosplénomégalie. Le myélogramme montrait une LAL BII, avec un réarrangement de TEL-AML1, de bon

pronostic en cytogénétique. La ponction lombaire ne retrouvait pas d'infiltrat blastique.

Le traitement selon le protocole FRALLE 2000 B a débuté le 08/01/16. Il comprenait :

- Une PREPHASE de J1 à J7 avec des corticoïdes à forte dose (Prednisone 60 mg/m<sup>2</sup>/jour) et une injection intrathécale de Méthotrexate à J1.

- Une INDUCTION de J8 à J35 comprenant des corticoïdes à forte dose (Prednisone 40 mg/m<sup>2</sup>/jour), de la Daunorubicine, de la Vincristine, de la L-Asparaginase et 2 injections intrathécales triples à J8 et J15 (Méthotrexate, Aracytine, corticoïdes).

La patiente était corticosensible à J8 et chimiosensible à J21 avec 0% de blaste sur le myélogramme.

Le traitement adjuvant comportait : de la Triméthoprime-Sulfaméthoxazol PO en prévention de la pneumocystose, de l'Oméprazole IV, une supplémentation en calcium et vitamine D PO, et des antiémétiques IV : Ondansétron et Alizapride.

L'évolution chronologique était la suivante :

M., en aplasie, a été fébrile à J19 le 26/01/16, sans point d'appel clinique. Une antibiothérapie par Pipéracilline/Tazobactam IV et Gentalline IV a été débutée. Devant la persistance de la fièvre et selon le protocole du service, de la Vancomycine IV a été ajoutée le 27/01 et de la Caspofungine IV le 29/01/16.

La fièvre a été initialement mal tolérée sur le plan hémodynamique le 26/01 à J19 avec une hypotension nécessitant 2 remplissages vasculaires.

Le syndrome inflammatoire maximal jusqu'alors a été noté le 28/01 à J21 : CRP à 107,4 mg/L et PCT à 3µg/L.

Le 29/01/16, à J22, un traitement par Macrogol a été débuté en prévention d'une constipation s'inscrivant dans le cadre d'une neuropathie digestive à la Vincristine.

Le 30/01/16, à J23, Marie était apyrétique, et on notait une constipation malgré le traitement préventif par laxatifs per os.

A J29, le 5/02/16, on note une aggravation de la symptomatologie digestive avec ballonnement et douleurs abdominales. Un lavement par Dihydrogénophosphate et Hydrogénophosphate de sodium a permis l'exonération de traces de selles, nous permettant une analyse en mycologie et bactériologie. Du fait de la symptomatologie digestive, et d'une échographie abdominale normale en dehors d'une stase stercorale, l'antibiothérapie a été élargie avec l'adjonction de Métronidazole IV.

Le 6/02/16, à J30, l'évolution du syndrome inflammatoire (CRP à 355mg/L et PCT à 12,27µg/L) a fait remplacer le Pipéracilline/Tazobactam par de l'Imipénème/Cilastatine IV.

Le 7/02/16, à J31, malgré la sortie d'aplasie (leucocytes à 2,1 G/L avec 1,16 G/L de PNN), la symptomatologie digestive ne s'améliorait pas : ballonnement important, douleurs nécessitant une antalgie par Paracétamol, Phloroglucinol et Néfopam IV. Devant l'absence de selles spontanées depuis J23, des lavements type préparation colique PO ont été prescrits à J31 et J32.

Le 8/02/16, à J32, le résultat de la mycologie des selles a été donné : il retrouvait la présence de filaments évocateurs de Mucor. Sur les conseils des parasitologues et infectiologues, il est demandé un contrôle de ce prélèvement de selles et une abstention thérapeutique dans l'attente de ce 2<sup>e</sup> prélèvement. Devant les difficultés alimentaires, une nutrition parentale a été débutée.

Le 9/02/16, à J33, est apparu un syndrome sub-occlusif (majoration des douleurs abdominales, abdomen dépressible, avec bruits hydro aériques présents, ballonnement majeur, mais absence de vomissement). L'ASP (Abdomen Sans Préparation) réalisé montrait une stase stercorale, sans signe de pneumopéritoine. Suivant l'avis des chirurgiens digestifs pédiatriques, une aspiration digestive douce a été débutée, ainsi

qu'un essai d'évacuation par sonde rectale qui a simplement permis la réalisation d'un nouveau prélèvement de selles envoyé en mycologie (traces de selles avec du sang).

Le 10/02/16, à J34, on notait une récurrence de l'hyperthermie à 39°, et une diminution du syndrome inflammatoire (CRP à 94 mg/L et PCT à 0,95 µg/L). Confirmation de la part du laboratoire de mycologie de la présence de filaments évocateurs de *Mucor* dans le 2<sup>e</sup> prélèvement de selles : un traitement par Amphotéricine B liposomale 3 mg/kg/j IV a alors été débuté. Un nouvel ASP confirmait l'absence de complication chirurgicale.

Le 11/02/16, à J35, du fait de l'aggravation clinique (signes d'occlusion et de choc septique) et biologique (CRP à 216 mg/L, PCT à 6,14 µg/L, leucocytes à 32,8 G/L dont 28,86 G/L de PNN et 0,66 G/L de lymphocytes, CIVD avec plaquettes à 116 G/L, TP à 28%, TCA à 1,99), une TDM abdominale en urgence a été réalisée. Elle retrouvait des perforations coliques multiples, nécessitant une prise en charge chirurgicale en urgence. L'exploration digestive après laparotomie retrouvait du liquide purulent diffus dans la cavité péritonéale, avec des fausses membranes sur les anses digestives, et de multiples perforations nécrotiques du haut du rectum jusqu'à l'angle colique gauche nécessitant une colostomie de décharge latérale et une iléostomie de protection. Pendant le geste chirurgical, une instabilité hémodynamique majeure a nécessité la transfusion de 4 concentrés de globules rouges (CGR), 3 unités de plasma frais congelé (PFC), de nombreux remplissages au sérum physiologique, ringer lactate, albumine et isofundine. L'histologie de la pièce opératoire (Figure 6 et 7) retrouvait des lésions de nécrose pariétale colique, et la présence de nombreuses structures fongiques compatibles avec une mucormycose. Il n'y avait pas prolifération tumorale de type LAL. La culture du prélèvement de liquide péritonéal mettait en évidence une culture d'*Escherichia Coli* et de rares colonies de champignons filamenteux de type *Mucor Indicus*.

En post opératoire, M. avait été prise en charge en réanimation pédiatrique du 11/02/16 au 8/03/16 soit de J35 à J61.

L'instabilité hémodynamique s'est prolongée 48 heures après la chirurgie, avec nécessité de drogues vasoactives (Milrinone, Norépinephrine).

Les doses d'Amphotéricine B liposomale IV ont été augmentées à 10 mg/kg/j, puis en raison de la persistance de la fièvre et du syndrome inflammatoire, ont été ajoutés de la Caspofungine IV le 19/02/16 (J43) et de l'Amphotéricine B deoxycholate PO par la sonde naso gastrique et par les orifices de stomies le 22/02/2016 (J46).

Le 4/03/2016 (J57), après obtention de l'apyrexie, la baisse du syndrome inflammatoire, et l'apparition d'une hypokaliémie et hypomagnésémie sans autre signe d'insuffisance rénale aiguë, la Caspofungine a été arrêtée et la posologie d'Amphotéricine B liposomale IV diminuée à 5 mg/kg/j.

L'évolution à la sortie de la réanimation a été la suivante :

Sur le plan digestif, la remise en continuité digestive a été effectuée en 2 temps : le 27/05/16, et le 08/07/16.

Sur le plan nutritionnel, Marie a présenté une dénutrition majeure avec IMC minimale à 13,3 kg/m<sup>2</sup> à 1 mois de la chirurgie. La renutrition a été effectuée de manière progressive par sonde nasogastrique, avec compensation volume à volume des pertes de stomies, et supplémentation en électrolytes selon le ionogramme sanguin (magnésium, gluconate de potassium, chlorure de sodium).

Sur le plan infectieux, le traitement antifongique est actuellement poursuivi tant que la patiente est sous chimiothérapie : Amphotéricine B liposomale IV à 3mg/kg/jour (posologie adaptée selon la fonction rénale). L'Amphotéricine B deoxycholate PO avait été arrêtée en juin 2016 à M4.

Sur le plan oncologique, la chimiothérapie avait été suspendue jusqu'au 23/03/2016 soit jusqu'à J76 de l'induction. Les myélogrammes réalisés en fin d'induction et à J76 montraient une rémission complète avec une maladie résiduelle (MRD) indétectable  $<10^{-5}$ .

Le schéma et les doses de chimiothérapie avaient été adaptés : diminution des doses et inversion de certaines phases de traitement (notamment pour éviter les cures de Méthotrexate haute dose au moment de la remise en continuité digestive et de favoriser la cicatrisation).

Chez cette patiente, les souches de *Mucor Indicus* ont été retrouvées dans les prélèvements suivants :

- culture de selles,
- culture de biopsies coliques,
- culture d'aspirations gastriques,
- cultures du liquide des poches d'iléostomie et colostomie,
- et sur la PCR sanguine.

Le suivi de l'efficacité du traitement était évalué par la décroissance du taux de PCR sanguine du *Mucor*. La négativation de la PCR a été obtenue le 25/02/2016, à J49.

Le bilan d'extension qui comportait une TDM corps entier, des prélèvements ORL naso-pharyngés, une aspiration trachéale et une ponction pleurale, était négatif.

En conclusion :

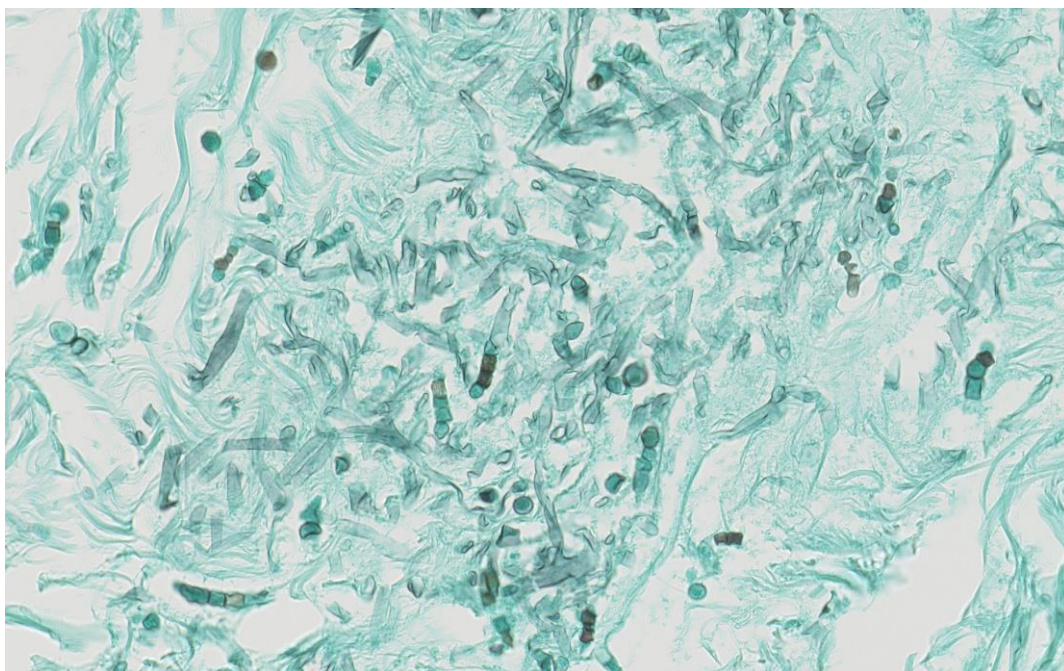
Nous rapportons ici une infection digestive à *Mucorale* certaine, survenue à J32 d'induction d'une LAL de bon pronostic.

Le traitement comprenait des antifongiques et une prise en charge chirurgicale précoce.

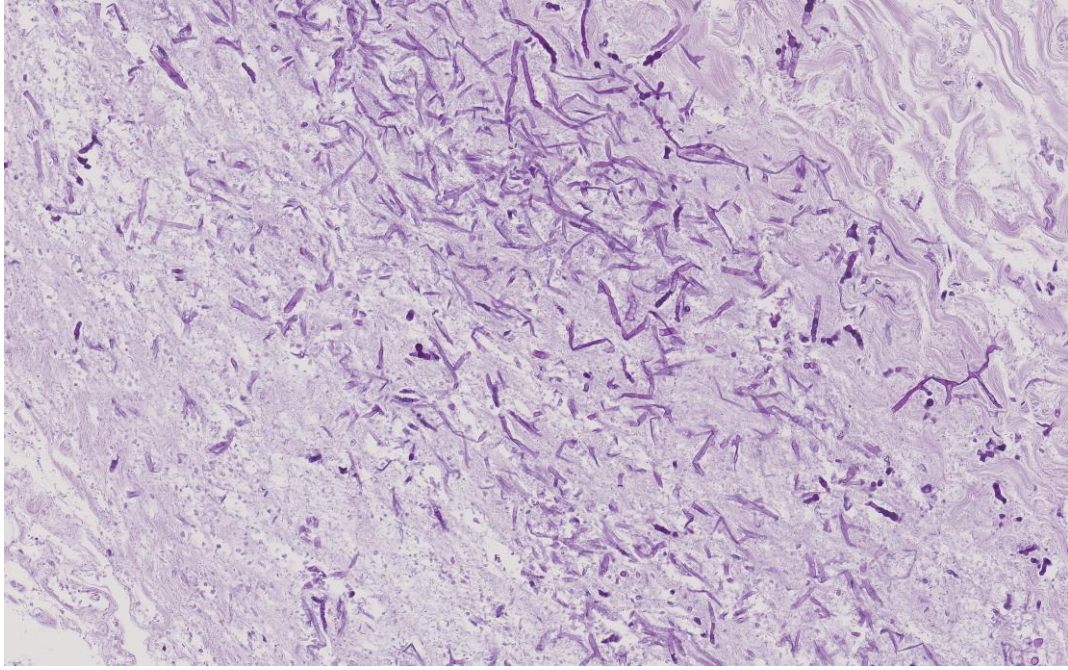
La négativité des prélèvements a été obtenue à J49.

Poursuite du traitement antifongique par Amphotéricine B liposomale IV tant qu'une chimiothérapie aplasante est nécessaire.

Patiente actuellement en rémission complète de sa LAL et en vie, sans signes infectieux de Mucor à 1 an du diagnostic son infection.



*Figure 6 : Coupe anatomopathologique en coloration Gomori-Grocott du tissu digestif parasité de Mucorales (photo M.C.Machet)*



*Figure 7 : coupe anatomopathologique en coloration PAS à grossissement plus important montrant une infestation majeure du tissu digestif par des Mucorales (photo M.C.Machet)*

## **V- DISCUSSION**

Notre étude de 27 cas de mucormycoses est la plus grande série française chez des enfants atteints de néoplasie.

### V- 1 Enquête du CLIN sur l'environnement

Entre juillet 2015 et février 2016, 4 cas d'infection et 4 cas de colonisation à *Mucor Indicus* ont été rapportés par l'institut de Veille Sanitaire (InVS) chez des enfants de 3 à 15 ans traités pour des pathologies onco-hématologiques en France (Tours, Nantes, Angers, Bordeaux, Saint Denis de la Réunion). Ce nombre de cas apparaît comme anormal car depuis la création du Centre National de Référence des Mycoses invasives et Antifongiques (CNRMA) il n'avait été recensé que 1 cas entre 2002 et 2014. Le séquençage de ces souches de *Mucor Indicus* était en faveur d'une source de contamination commune. Une enquête dans l'environnement de ces patients a donc été réalisée et il a été retrouvé une contamination des préparations à base de dextrine maltose par une souche de *Mucor Circinelloides* mais aucun cas d'infection ou colonisation à cette souche n'a été rapporté. Les utilisations de ce produits ont cependant été suspendus de manière préventive chez les enfants à risque : en néonatalogie et onco- hématologie. A ce jour, l'enquête se poursuit afin de trouver une exposition commune (alimentation, produits de santé, environnement) à cette souche de *Mucor Indicus*.

Dans notre étude, les 3 cas de *Mucor Indicus* étudiés étaient de localisation digestive ; nous avons également un cas de colonisation à *Mucor Indicus* que nous avons exclu de notre étude : la colonisation était également digestive. Cela pourrait être en faveur d'une

origine plutôt orale, alimentaire ou par l'utilisation par exemple de produits de santé comme les abaisses langues en bois (source de contamination déjà retrouvée dans la littérature en néonatalogie : abaisses langue utilisés comme « attelle de soutien » pour les voies veineuses entraînant des cas de mucormycoses cutanées [6]).

Dans la littérature, on retrouve peu d'articles mettant en relation la contamination et l'infection à Mucorale. On peut aussi supposer que la contamination ait eu lieu avant que le patient ne soit hospitalisé car dans les services d'oncologie pédiatrique, lors des phases d'induction, l'environnement est contrôlé : chambre à flux laminaire, nourriture protégée.

#### V-2-Augmentation de l'incidence des mucormycoses ?

Si l'on compare l'incidence des mucormycoses en oncologie pédiatrique dans notre étude et dans celle de Phulpin Weibel [7], il semble y avoir une augmentation ces dernières années. On retrouve une incidence à 0,9/1000 avec 27 cas sur 12 ans de 2005 à 2016 dans notre étude. En revanche, dans l'étude de Phulpin Weibel, on ne retrouve que 14 cas de mucormycoses sur 21 ans de 1991 à 2011. La comparaison de ces deux incidences reste difficile car avec des études rétrospectives, on s'expose au biais de recueil, et quelques cas ont pu être oubliés. De plus, les méthodes diagnostiques ont un rendement plus important ces dernières années, permettant un diagnostic plus aisé des cas de mucormycoses.

Dans l'étude de Roden [8] analysant tous les cas (soit 929 cas dont 157 enfants) d'infections à zygomycètes rapportés en anglais dans la littérature entre 1885 et 1990 (patients de tout âge et quelque soit le terrain sous jacent), on note déjà une augmentation de l'incidence des infections à zygomycètes nette entre 1940 et 1990:

moins de 10 cas décrits dans les années 1940 versus plus de 250 cas dans les années 1990).

Dans celle de Bitar [1], qui évalue l'évolution de l'incidence des infections à zygomycètes en France entre 1997 et 2006 via le codage PMSI, l'incidence passe de 0,7 pour 1 million de patients en 1997 à 1,2 par million en 2006, mais cette étude basée sur le codage ne distingue pas les réelles infections des simples contaminations de prélèvements ou colonisations.

Cette augmentation d'incidence, surtout remarquée dans les 2 études précédentes chez les patients atteints d'une hémopathie maligne ou ayant bénéficié d'une greffe de moelle osseuse, peut peut-être rapportée aux traitements antifongiques prophylactiques prescrits en cas d'aplasie fébrile et pour lesquels les zygomycètes ont des résistances connues (exemple : Caspofungine, Voriconazole) [9]. Cependant l'incidence augmente aussi chez les patients diabétiques, et cela n'est pas en faveur de cette théorie car ce type de population n'a pas été exposée aux traitements antifongiques préventifs.

Par ailleurs, l'augmentation de l'incidence notée peut être mise en relation avec l'amélioration des connaissances récentes sur ces infections, le meilleur rendement des techniques diagnostiques, et l'évolution des thérapeutiques (AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) de l'Amphotéricine B liposomale depuis juin 1998).

Au final, il paraît difficile de conclure sur l'augmentation de l'incidence : est-ce une réelle augmentation ou la conséquence de l'amélioration des performances diagnostiques et thérapeutiques?

### V-3- Caractéristiques des patients et mortalité

Si l'on compare avec l'étude de Phulpin-Weibel [7] qui rapportait 11 cas de mucormycoses chez des enfants en onco-hématologie pédiatrique en France entre 1991 et 2001, la survie globale était de 73% à 48 mois. Dans notre étude, la survie est de 40,7%, avec une médiane de suivi à 39 mois, et donc un taux de décès global à 59,3% (on observe 33,3% de décès dus au mucor et 25,9% de décès dus à une autre cause : pathologie sous jacente ou choc septique dû à un autre germe). Nous avons choisi de faire notre étude en étudiant la survie globale, sans exclure les autres étiologies de décès. En effet, nous avons considéré que l'infection à Mucorales pouvait être liée à une fragilité particulière ou que le décès lié à une évolution tumorale pouvait être dû au retard de traitement lié à l'infection.

Les populations étaient comparables en terme d'âge, et de pathologie sous jacente (96,3% d'hémopathies malignes dans notre étude versus 90,9%). En ce qui concerne la localisation de l'infection, on retrouve dans notre étude une majorité (33,3%) d'infections disséminées alors que dans l'étude de Phulpin Weber, les localisations les plus fréquentes sont pulmonaires et cutanées, et les formes disséminées représentent 27% des cas. On note aussi dans notre étude la part importante des cas digestifs (18,5%), absents dans l'étude de Phulpin Weber. Cette différence de localisations explique sans doute la part de chirurgie moins importante dans notre étude : 51,8% versus 72,7% (chirurgie plus accessible pour les formes cutanées et pulmonaires). Ce taux de chirurgie plus important dans l'étude de Phulpin Weber pourrait expliquer un meilleur taux de survie.

Selon l'étude de Roden [8], les localisations les plus fréquemment retrouvées étaient rhinocérébrales dans 39%, pulmonaires dans 24%, infections disséminées dans 23% et cutanées dans 19% des cas. Dans notre étude, la forme prédominante est disséminée avec 33,3% des cas et la localisation rhinocérébrale est la moins fréquente avec 3,7% des cas. Cela s'explique probablement par la différence des pathologies sous jacentes : dans l'étude de Roden, on retrouve seulement 17% de néoplasies, les autres cas sont survenus chez des patients diabétiques ou sans pathologie sous jacente.

Selon cette même étude, la mortalité était plus importante si l'infection était disséminée (96%), digestive (85%), ou pulmonaire (76%). Dans notre étude, la mortalité est moindre puisque on retrouve 77,8% de décès pour les infections disséminées, 40% pour les infections digestives et 71,5% pour la localisation pulmonaire. Cette différence tient sans doute à l'évolution des thérapeutiques tant au niveau chirurgical qu'au niveau de l'antifongithérapie, et probablement au fait que le diagnostic est fait plus rapidement.

En ce qui concerne la survie en fonction du traitement, Roden retrouvait 61% de survie en cas de traitement antifongique seul, 57% en cas de chirurgie seule, seulement 3% en l'absence de traitement et 70% de chance de survie en cas de traitement combiné par antifongique et chirurgie. Ici, nous retrouvons une survie de 30,7% en cas de traitement antifongique seul, et de 50% en cas de chirurgie associée aux antifongiques. La survie moindre dans notre étude est sans doute liée au terrain sous jacent de nos patients (notre taux de mortalité inclus les décès dûs à la pathologie sous jacente : 25,9%, et ceux dûs aux mucormycoses : 33,3%). D'ailleurs dans l'étude de Roden, la survie globale en cas de pathologie maligne sous jacente est seulement de 34% ; elle est de 40,7% dans notre population.

Si l'on s'intéresse à l'étude de Gleissner [10] réalisée sur une population de 120 adultes atteints d'une pathologie maligne en Allemagne, on retrouve comme dans notre

étude une survie globale à 38% (40,7% pour notre étude), en revanche les décès imputés aux mucormycoses était de 50,8% (versus 33,3% pour notre population). La population de Gleissner était comme la nôtre composée d'une majorité de patients atteints de LAL ou LAM (Leucémie Aigue Myeloblastique), avec des mucormycoses disséminées, et comme espèce la plus fréquemment retrouvée un *Rhizopus*.

Ainsi, malgré l'amélioration des techniques de diagnostic et des traitements, les mucormycoses restent gravissimes (mortalité de 65% en cas de pathologie maligne sous jacente [2]).

#### V-4- Mise au point sur traitement des mucormycoses

Il apparaît dans la littérature et dans cette étude qu'un diagnostic précoce ainsi qu'un traitement antifongique adapté associé à un débridement chirurgical sont corrélés à un meilleur taux de survie. Il faut également y associer dans ces populations fragiles la correction des facteurs favorisants : arrêt de la corticothérapie, traitement de la neutropénie par facteurs de croissance hématopoïétiques (G-CSF), et par arrêt temporaire de la chimiothérapie.

##### V-4-A- Traitement antifongique des mucormycoses

Si l'on regarde les activités in vitro retrouvées par Alastruey et Izquierdo [11], on observe des CMI basses pour le Posaconazole et l'Amphotéricine B. Le Voriconazole quant à lui semble inefficace avec des CMI hautes. Pour les échinocandines (Caspofungine), on n'observe pas d'activité in vitro envers les Mucorales, en revanche des études semblent montrer une augmentation de l'activité de l'Amphotéricine B lorsqu'on y associe une échinocandine in vivo.

L'Amphotéricine B liposomale IV apparaît depuis quelques années comme le traitement de référence des infections à zygomycètes. En effet, on retrouve moins d'effets indésirables que pour l'Amphotéricine B deoxycholate: elle est moins néphrotoxique et possède un meilleur passage de la barrière hémato-méningée. Cette moindre toxicité de l'Amphotéricine B liposomale permet un traitement plus long, et l'utilisation de doses plus élevées qu'avec l'Amphotéricine B deoxycholate. Les posologies d'Amphotéricine B liposomale utilisées dans la littérature varient de 3 à 10 mg/kg/j. L'ECIL 3 (European Conference on Infection in Leukemia) [12], propose en 2013 de débiter par une posologie de 5 à 7,5 mg/kg/j, avec un maximum de 10 mg/kg/j pour les mucormycoses du système nerveux central.

Lanternier [13], évalue l'Amphotéricine B liposomale à 10 mg/kg/j en 1<sup>e</sup> ligne pour les infections à Mucorales. Il retrouve une réponse favorable au traitement au bout de 4 semaines dans 36% des cas, alors que pour des posologies  $\leq$  à 7,5mg/kg/j, ce taux de réponses favorables diminue à 25%. En ce qui concerne la tolérance du traitement par Amphotéricine B liposomale à 10mg/kg/j, on retrouve une augmentation de la créatininémie chez 40% des patients en cours de traitement, obligeant à diminuer les posologies à 7,5mg/kg/j. Au bout de 3 mois de traitement à posologie diminuée, 63% de ces patients ont normalisés leur fonction rénale (quelque soit leur âge).

Dans l'étude rétrospective de Gleissner [10] réalisée de 1986 à 2002 sur 120 patients adultes avec une pathologie maligne, on observe une meilleure survie avec l'Amphotéricine B liposomale (62%) versus l'Amphotéricine B deoxycholate (39%) mais les patients sous Amphotéricine B liposomale étaient plus jeunes, avec des infections pour la plupart localisées.

Du fait de la rareté de cette infection, on ne retrouve pas dans la littérature d'étude prospective randomisée comparant l'efficacité des différents traitements antifongiques.

#### V-4-B-Qu'en est-il de l'association de traitements antifongiques ?

L'association de traitements antifongiques n'est pas recommandée en 1<sup>e</sup> intention par l'ECIL 3.

Dans la littérature, plusieurs articles mettent en évidence le fait que l'association avec du Posaconazole semble augmenter la survie en cas d'inefficacité de l'Amphotéricine B liposomale. Dans l'étude de Pagano [14] qui évaluait le traitement antifongique combiné par Amphotéricine B liposomale et Posaconazole (le Posaconazole était ajouté en tant que traitement « de sauvetage » en cas d'échec de l'Amphotéricine B liposomale seule) chez 32 patients adultes avec une hémopathie maligne, on observait un taux de survie à 56,2% à 3 mois, et à 40,6% à 12 mois après un traitement d'entretien par Posaconazole seul.

Deux autres études ont étudié le Posaconazole (à la dose de 800 mg/jour) en tant que traitement de « sauvetage » associé à l'Amphotéricine B liposomale :

Dans l'étude de Van Burik chez 91 adultes immunodéprimés [15], on observe 60% de survie à 3 mois en cas d'association de Posaconazole à l'Amphotéricine B en cas d'échec de la 1<sup>e</sup> ligne de traitement au bout de 7 jours.

Dans l'étude de Greenberg [16] sur 24 patients adultes et enfants (diabétiques, ou atteints de néoplasie), l'utilisation du Posaconazole en tant que traitement de « sauvetage » est associé à une survie de 79% à 3 mois. Ce taux de survie élevé est sans doute associé au fait que cette population comportait peu d'infections disséminées.

Dans notre étude, seulement 18,5% des patients ont reçu une bithérapie par Amphotéricine B liposomale et Posaconazole (parmi ces patients, 2 avaient une infection cutanée, 1 une infection rhinocérébrale et 2 une mucormyose disséminée). Le taux de survie était le même (40%) qu'en cas d'utilisation de l'amphotéricine B liposomale en monothérapie.

Là encore, on ne retrouve pas d'étude randomisée comparant l'efficacité du traitement par Amphotéricine B liposomale en monothérapie versus une association par Amphotéricine B liposomale et Posaconazole.

Dans les recommandations de l'ECIL 3, le Posaconazole n'est pas recommandé en tant que traitement de 1<sup>e</sup> intention mais apparaît comme une option thérapeutique intéressante en 2<sup>e</sup> ligne, à la posologie de 800mg/jour, en cas d'échec de l'Amphotéricine B liposomale seule, en cas d'intolérance au traitement, ou si nécessité de traitement prolongé. Attention cependant à l'association du Posaconazole et de certaines chimiothérapies comme la Vincristine : en effet celui-ci majore le risque de toxicité de la chimiothérapie (toxicité gastrique, neurotoxicité) par diminution de son métabolisme hépatique (interaction avec le cytochrome CYP3A) [17].

L'association de l'Amphotéricine B liposomale avec la Caspofungine a, quant à elle, été analysée dans 1 étude. Pour mémoire, la Caspofungine seule est inefficace sur les Mucorales in vitro [11], mais semble augmenter in vivo l'activité de l'Amphotéricine B en association avec cette dernière:

L'étude rétrospective de Reed [18], étudie 37 cas de mucormycoses rhino cérébrales chez des adultes, quelque soit leur pathologie sous jacente, et compare la monothérapie par Amphotéricine B (Amphotéricine B liposomale, Amphotéricine B deoxycholate ou Amphotéricine B lipides complexes) versus une bithérapie par

Caspofungine et Amphotéricine B : 6 sont traités par bithérapie avec un succès thérapeutique dans 100% des cas , 34 avec l'Amphotéricine B seule : succès thérapeutique dans seulement 45% des cas ( $p < 0,05$ ). Cependant les patients traités par bithérapie étaient pour la plupart diabétiques (86%), alors que les patients traités par monothérapie avaient une pathologie sous jacente plus grave ou plusieurs pathologies sous jacentes (cancer dans 38% des cas, diabète dans 82%, transplantation d'organe dans 12% des cas).

Dans les recommandations de l'ECIL3, on ne retrouve pas d'indication pour une bithérapie Amphotéricine B liposomale avec de la Caspofungine en 1<sup>e</sup> intention mais éventuellement en tant qu'option après échec des 1<sup>e</sup> lignes de traitements.

#### V-4-C- Vers de nouveaux traitements antifongiques ?

Un nouveau traitement a récemment eu l'AMM dans les mucormycoses de l'adulte en cas d'effets indésirables de l'Amphotéricine B liposomale : l'Isavuconazole sous forme PO ou IV, qui a montré sa non infériorité par rapport à l'Amphotéricine B sur la traitement des mucormycoses en traitement de 1<sup>e</sup> intention ou en traitement de « sauvetage » [19]. Ce traitement aurait également une meilleure tolérance rénale que l'Amphotéricine B [20]. Pour l'instant, aucune étude n'a été réalisée sur la population pédiatrique.

#### V-4-D- Durée du traitement antifongique

Concernant la durée du traitement, la plupart des études proposent un traitement initial par voie intra veineuse d'une durée de 6 à 12 semaines, avec un traitement d'entretien per os ou IV poursuivi jusqu'à la fin de la chimiothérapie en cas de

pathologie maligne. L'ECIL 3 propose quant à lui en 2013 un traitement initial d'Amphotéricine B liposomale IV d'une durée minimale de 6 à 8 semaines.

#### V-4-E- Prophylaxie des mucormycoses

La prophylaxie contre les infections à Mucorales n'est pas recommandée en 1<sup>e</sup> intention par l'ESCMID (European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases) chez les patients immunodéprimés, puisqu'elle apparaît comme recommandation de grade C [21]. En revanche, une prophylaxie est recommandée en cas d'antécédents de mucormycose et nouvelle immunodépression chez le patient (il est alors prescrit le dernier antifongique qui a été efficace sur sa mucormycose).

#### V-4-F- Traitement chirurgical

En ce qui concerne la chirurgie, elle apparaît clairement comme associée à un meilleur taux de survie dans notre étude (survie de 50% en cas de chirurgie associée aux antifongiques et 30,7% en cas d'antifongothérapie seule) et dans la littérature. Cependant, cette procédure n'est pas toujours réalisable, en particulier chez les patients instables hémodynamiquement ou lorsque l'atteinte est étendue, entraînant une chirurgie délabrante. Dans certains cas, lorsque la mucormycose entraîne une complication (perforation digestive, péritonite), la chirurgie est obligatoire.

Dans les recommandations de l'ECIL3, la chirurgie est fortement recommandée pour les localisations cutanée, digestive et rhino cérébrale. Pour les localisations pulmonaires, l'efficacité de la chirurgie reste discutée. Pour les infections disséminées, elle doit être décidée au cas par cas.

#### V-4-G- Les facteurs de croissance hématopoïétiques

Dans notre étude comme dans la littérature, la neutropénie (PNN<500/mm<sup>3</sup>) apparaît comme un facteur de risque important dans la survenue d'une infection à Mucorales. La plupart des patients de notre étude présentent une neutropénie profonde et prolongée au moment de l'apparition de l'infection. Il apparaît donc important d'essayer de corriger cette neutropénie.

Les facteurs de croissances hématopoïétiques (G-CSF) sont recommandés par l'ECIL 3 chez les patients neutroniques atteints d'une mucormyose, afin de corriger les facteurs favorisant l'infection. En revanche, ces recommandations ne se prononcent pas quant à l'arrêt de la chimiothérapie en cours pour corriger ce paramètre.

#### V-4-H- Les chélateurs du fer

Le fer est considéré comme un facteur de croissance pour les Mucorales. Quelques études dans la littérature ont testé l'adjonction d'un chélateur du fer au traitement antifongique dans le traitement des mucormycoses. Une étude de Spellberg [22] réalisée sur 8 patients atteints de mucormycoses cérébrales, pour la plupart diabétiques et en post transplantation d'organe solide, montre une innocuité du Deferasirox en association au traitement antifongique, et une amélioration des symptômes cliniques et des signes radiologiques chez 7 patients sur 8. En l'absence de preuves et d'études suffisantes, l'association d'un chélateur du fer au traitement antifongique n'est pas recommandée par l'ECIL 3.

#### V-4-I- L'oxygénothérapie hyperbare

En ce qui concerne l'oxygénothérapie hyperbare, il a été montré in vitro une inhibition de la croissance des Mucorales [23]. Cependant, en l'absence de preuves cliniques suffisante, l'ECIL 3 ne recommande pas l'oxygénothérapie hyperbare en tant que traitement adjuvant des mucormycoses.

#### V-5-Cas digestifs

Les cas digestifs sont rares chez les enfants en oncologie pédiatrique. Dans la littérature, on retrouve seulement 12 cas de mucormycoses digestives [24] chez des enfants traités pour une pathologie onco-hématologique depuis 1990. Si l'on s'intéresse aux caractéristiques de ces patients, on retrouve une majorité de garçons (91,6%), atteints d'une LAL (83,3%) et pour la plupart en phase d'induction (66,6%). En ce qui concerne le traitement, l'ensemble des patients a reçu une thérapie antifongique par Amphotéricine B liposomale ou Amphotéricine B deoxycholate associée à un débridement chirurgical. La mortalité dans cette population était de 58,3%.

Comme pour notre patiente, les cas retrouvés avaient des symptômes aspécifiques : fièvre, douleurs abdominales et diarrhée, rendant le diagnostic difficile à porter et retardant la mise en place d'un traitement adapté.

Dans notre étude, on retrouve 5 cas avec atteinte digestive. Les cas sont pour la majorité des filles (60%), atteintes de LAL (60%) ou LAM (40%) en phase d'induction. La mortalité est de 40%. Le traitement comportait systématiquement de l'Amphotéricine B

liposomale, et une chirurgie dans seulement 40% des cas (2 patients n'ayant pas eu de traitement chirurgical ont survécu).

#### V-6-Facteurs favorisant des mucormycoses

Dans notre étude, on retrouve les facteurs favorisants connus dans la littérature comme l'hémopathie maligne, la corticothérapie à forte dose, et la neutropénie profonde et prolongée au moment de l'infection. On remarque aussi que la moitié des patients étaient en phase d'induction de LAL ou LAM au moment de la survenue de la mucormycose (48,2%). En ce qui concerne la pathologie sous jacente, on retrouvait très peu de tumeurs solides (3,7%). Dans la littérature, on retrouve également peu de tumeurs solides dans les cas de mucormycoses. Cela peut être expliqué par le fait que ces patients n'ont pas de corticothérapie à haute dose. De plus, la neutropénie induite par les traitements des tumeurs solides est souvent moins profonde et moins longue que pour les patients atteints d'hémopathies malignes. On retrouve également chez les patients atteints d'hémopathies malignes des perturbations des mécanismes de défense, favorisant sans doute le développement des mucormycoses (effraction de la barrière cutanée par les cathéters centraux, de la barrière digestive avec les mucites, perturbations des mécanismes de défenses immunologiques liés à l'atteinte de la moelle osseuse).

Dans notre étude, on retrouve aussi une majorité de filles (63%), mais cette particularité n'a jamais été mise en évidence dans la littérature comme facteur favorisant d'infections à Mucorales, et est probablement dûe à la petite taille de notre échantillon.

Dans la littérature, on retrouve la notion qu'une prophylaxie par Voriconazole chez les patients en aplasie serait un facteur favorisant de survenue d'une mucormycose [9]. Malheureusement dans notre questionnaire, nous n'avons pas étudié la prophylaxie antérieurement reçue par les patients. Nous ne pouvons donc pas conclure sur ce point. Il serait intéressant de récupérer cette donnée afin de poursuivre l'analyse sur les facteurs favorisant des mucormycoses.

#### V-7- Biais de l'étude

Le biais majeur de cette étude est le fait qu'elle soit rétrospective. On s'expose à un biais de mémoire car les cas retrouvés reposent principalement sur la mémoire des praticiens interrogés. Du fait du caractère rétrospectif, il existe également une perte de certaines informations non consignées dans les dossiers médicaux.

Il existe aussi un biais d'informations puisque les données ont été récupérées par mail pour les centres les plus éloignés, et certaines données peuvent manquer.

Pour plus de facilité de recueil des informations et d'accessibilité, nous n'avons interrogé que les centres SFCE d'onco-hématologie pédiatrique et non les autres centres de pédiatrie (pédiatrie générale, centres périphériques). Il y a donc probablement un biais de recrutement et une perte de cas avec sous estimation de l'incidence, même si a priori, il semble que ces infections graves sont prises en charge, au moins secondairement, dans des centres de référence d'onco-hématologie pédiatrique.

De plus, notre petit nombre de patients (bien que notre étude regroupe le plus grand nombre de cas de mucormycoses étudiées en oncologie pédiatrique en France), ne

permet pas d'étude statistique mais rend possible la comparaison de nos résultats à ceux trouvés dans les autres études retrospectives.

#### V-8-Perspectives et recommandations

Les études retrouvées dans la littérature sont toutes rétrospectives, avec pour la plupart de petits effectifs. En effet, les mucormycoses sont des pathologies rares, ne permettant pas les études de cohortes prospectives. Il est donc difficile de conclure sur l'efficacité des traitements ou le pronostic de cette pathologie. Il semble donc qu'il faille multiplier les études rétrospectives et améliorer les déclarations des cas dans les recueils internationaux (zygomyco.net et FungiScope), et peut être mettre en place une base de recueil nationale prospective afin de pouvoir réaliser des études de plus grande ampleur et améliorer les connaissances sur cette pathologie.

A partir des recommandations de l'ECIL 3 et de notre étude, nous pouvons adapter des recommandations pour la prise en charge des mucormycoses en onco-hématologie pédiatrique en France (annexe n°6), que nous souhaitons soumettre à la SFCE.

## **VI- CONCLUSION**

Les mucormycoses semblent être une pathologie émergente de ces dernières décennies, particulièrement chez les patients atteints d'hémopathies malignes ou ayant bénéficiés d'une greffe de cellules souches hématopoïétique ou greffe d'organe. En ce qui concerne le traitement, les différentes études retrouvent la notion de chirurgie de débridement précoce, associée à un traitement antifongique par Amphotéricine B liposomale avec des posologies de 3 à 10 mg/kg/j selon la localisation de l'infection. Le Posaconazole PO semble une alternative efficace en tant que traitement de sauvetage en cas d'échec ou de mauvaise tolérance de l'Amphotéricine B liposomale. Il faut associer au traitement la correction des facteurs favorisants, comme l'injection de facteurs de croissance hématopoïétiques en cas de neutropénie, ou l'arrêt d'une éventuelle corticothérapie. Le traitement antifongique doit être poursuivi jusqu'à l'obtention d'une réponse clinique et radiologique complète, et tant que les facteurs favorisants sous jacents persistent.

Nous pouvons espérer que le diagnostic précoce et l'amélioration de la prise en charge thérapeutique permettent une amélioration de la survie chez ces jeunes patients.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Bitar D, Van Cauteren D, Lanternier F, Dannaoui E, Che D, Dromer F, et al. Increasing Incidence of Zygomycosis (Mucormycosis), France, 1997–2006. *Emerg Infect Dis* 2009;15:1395–401. doi:10.3201/eid1509.090334.
- [2] Petrikos G, Skiada A, Lortholary O, Roilides E, Walsh TJ, Kontoyiannis DP. Epidemiology and Clinical Manifestations of Mucormycosis. *Clin Infect Dis* 2012;54:S23–34. doi:10.1093/cid/cir866.
- [3] Kursun E, Turunc T, Demiroglu YZ, Alışkan HE, Arslan AH. Evaluation of 28 cases of mucormycosis. *Mycoses* 2015;58:82–7. doi:10.1111/myc.12278.
- [4] Lass-Flörl C. Zygomycosis: conventional laboratory diagnosis. *Clin Microbiol Infect* 2009;15:60–5. doi:10.1111/j.1469-0691.2009.02999.x.
- [5] De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, et al. Revised Definitions of Invasive Fungal Disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis* 2008;46:1813–21. doi:10.1086/588660.
- [6] Mitchell SJ, Gray J, Morgan MEI, Hocking MD, Durbin GM. Nosocomial infection with *Rhizopus microsporus* in preterm infants: association with wooden tongue depressors. *The Lancet* 1996;348:441–443.
- [7] Phulpin-Weibel A, Rivier A, Leblanc T, Bertrand Y, Chastagner P. Focus on invasive mucormycosis in paediatric haematology oncology patients: a series of 11 cases: Mucormycosis in paediatric oncology patients. *Mycoses* 2013;56:236–40. doi:10.1111/myc.12010.
- [8] Roden MM, Zaoutis TE, Buchanan WL, Knudsen TA, Sarkisova TA, Schaefele RL, et al. Epidemiology and outcome of zygomycosis: a review of 929 reported cases. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2005;41:634–53. doi:10.1086/432579.
- [9] Pongas GN, Lewis RE, Samonis G, Kontoyiannis DP. Voriconazole-associated zygomycosis: a significant consequence of evolving antifungal prophylaxis and immunosuppression practices? *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis* 2009;15 Suppl 5:93–7. doi:10.1111/j.1469-0691.2009.02988.x.

- [10] Gleissner B, Schilling A, Anagnostopolous I, Siehl I, Thiel E. Improved Outcome of Zygomycosis in Patients with Hematological Diseases? *Leuk Lymphoma* 2004;45:1351–60. doi:10.1080/10428190310001653691.
- [11] Alastruey-Izquierdo A, Castelli MV, Cuesta I, Zaragoza O, Monzón A, Mellado E, et al. In vitro activity of antifungals against Zygomycetes. *Clin Microbiol Infect* 2009;15:71–6. doi:10.1111/j.1469-0691.2009.02984.x.
- [12] Skiada A, Lanternier F, Groll AH, Pagano L, Zimmerli S, Herbrecht R, et al. Diagnosis and treatment of mucormycosis in patients with hematological malignancies: guidelines from the 3rd European Conference on Infections in Leukemia (ECIL 3). *Haematologica* 2013;98:492–504. doi:10.3324/haematol.2012.065110.
- [13] Lanternier F, Poiree S, Elie C, Garcia-Hermoso D, Bakouboula P, Sitbon K, et al. Prospective pilot study of high-dose (10 mg/kg/day) liposomal amphotericin B (L-AMB) for the initial treatment of mucormycosis. *J Antimicrob Chemother* 2015;70:3116–23. doi:10.1093/jac/dkv236.
- [14] Pagano L, Cornely OA, Caira M, Cesaro S, Gasbarrino C, Girmenia C, et al. Combined antifungal approach for the treatment of invasive mucormycosis in patients with hematologic diseases: a report from the SEIFEM and FUNGISCOPE registries. *Haematologica* 2013;98:e127–e130.
- [15] van Burik J-AH, Hare RS, Solomon HF, Corrado ML, Kontoyiannis DP. Posaconazole is effective as salvage therapy in zygomycosis: a retrospective summary of 91 cases. *Clin Infect Dis* 2006;42:e61–e65.
- [16] Greenberg RN, Mullane K, van Burik J-AH, Raad I, Abzug MJ, Anstead G, et al. Posaconazole as Salvage Therapy for Zygomycosis. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:126–33. doi:10.1128/AAC.50.1.126-133.2006.
- [17] Moriyama B, Henning SA, Leung J, Falade-Nwulia O, Jarosinski P, Penzak SR, et al. Adverse interactions between antifungal azoles and vincristine: review and analysis of cases: Antifungal azoles and vincristine interactions. *Mycoses* 2012;55:290–7. doi:10.1111/j.1439-0507.2011.02158.x.
- [18] Reed C, Bryant R, Ibrahim AS, Edwards, Jr. J, Filler SG, Goldberg R, et al. Combination Polyene-Caspofungin Treatment of Rhino-Orbital-Cerebral Mucormycosis. *Clin Infect Dis* 2008;47:364–71. doi:10.1086/589857.
- [19] Marty FM, Ostrosky-Zeichner L, Cornely OA, Mullane KM, Perfect JR, Thompson GR, et al. Isavuconazole treatment for mucormycosis: a single-arm open-label trial and

- case-control analysis. *Lancet Infect Dis* 2016;16:828–37. doi:10.1016/S1473-3099(16)00071-2.
- [20] Krishnan Natesan S, Chandrasekar P. Isavuconazole for the treatment of invasive aspergillosis and mucormycosis: current evidence, safety, efficacy, and clinical recommendations. *Infect Drug Resist* 2016;Volume 9:291–300. doi:10.2147/IDR.S102207.
- [21] Cornely OA, Arikan-Akdogan S, Dannaoui E, Groll AH, Lagrou K, Chakrabarti A, et al. ESCMID† and ECMM‡ joint clinical guidelines for the diagnosis and management of mucormycosis 2013. *Clin Microbiol Infect* 2014;20:5–26. doi:10.1111/1469-0691.12371.
- [22] Spellberg B, Andes D, Perez M, Anglim A, Bonilla H, Mathisen GE, et al. Safety and Outcomes of Open-Label Deferasirox Iron Chelation Therapy for Mucormycosis. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:3122–5. doi:10.1128/AAC.00361-09.
- [23] Tragiannidis A, Groll AH. Hyperbaric oxygen therapy and other adjunctive treatments for zygomycosis. *Clin Microbiol Infect* 2009;15:82–6. doi:10.1111/j.1469-0691.2009.02986.x.
- [24] Radhakrishnan N, Yadav SP, Oberoi J, Kulshreshta R, Bhalla S, Sachdeva A. Intestinal Mucormycosis: A Rare Entity in Pediatric Oncology. *Pediatr Hematol Oncol* 2013;30:178–83. doi:10.3109/08880018.2013.769286.

Sites de référence pour l'iconographie:

-Zygomycète.org

-Medscape.com

## **ANNEXES**

### Annexe n°1 :

Liste des centres SFCE :

- Amiens
- Angers
- Besançon
- Bordeaux
- Brest-Rennes
- Caen
- Clermont Ferrand
- Dijon
- Grenoble
- Institut Curie (APHP)
- Institut Gustave Roussy (APHP)
- Lille
- Limoges
- Lyon
- Marseille
- Montpellier
- Nancy
- Nantes
- Necker (APHP)
- Nice
- Poitiers
- la Réunion
- Rouen
- Robert Debré (APHP)
- Saint Etienne
- Strasbourg
- Toulouse
- Tours
- Trousseau (APHP)

Annexe n°2: Tableau du questionnaire standardisé envoyé aux centres SFCE

Nom prénom	
Date de naissance	
Pathologie onco/hémato + phase de traitement au moment du diagnostic du mucor	
Date de diagnostic de l'infection	
Localisation de l'infection + méthode diagnostique + « type » /espèce de mucor	
Traitement	
Décès / Survie	

### Annexe n°3 :

**Table 1. Criteria for proven invasive fungal disease except for endemic mycoses.**

Analysis and specimen	Molds <sup>a</sup>	Yeasts <sup>a</sup>
Microscopic analysis: sterile material	Histopathologic, cytopathologic, or direct microscopic examination <sup>b</sup> of a specimen obtained by needle aspiration or biopsy in which hyphae or melanized yeast-like forms are seen accompanied by evidence of associated tissue damage	Histopathologic, cytopathologic, or direct microscopic examination <sup>b</sup> of a specimen obtained by needle aspiration or biopsy from a normally sterile site (other than mucous membranes) showing yeast cells—for example, <i>Cryptococcus</i> species indicated by encapsulated budding yeasts or <i>Candida</i> species showing pseudo-hyphae or true hyphae <sup>c</sup>
Culture		
Sterile material	Recovery of a mold or “black yeast” by culture of a specimen obtained by a sterile procedure from a normally sterile and clinically or radiologically abnormal site consistent with an infectious disease process, excluding bronchoalveolar lavage fluid, a cranial sinus cavity specimen, and urine	Recovery of a yeast by culture of a sample obtained by a sterile procedure (including a freshly placed [ $<24$ h ago] drain) from a normally sterile site showing a clinical or radiological abnormality consistent with an infectious disease process
Blood	Blood culture that yields a mold <sup>d</sup> (e.g., <i>Fusarium</i> species) in the context of a compatible infectious disease process	Blood culture that yields yeast (e.g., <i>Cryptococcus</i> or <i>Candida</i> species) or yeast-like fungi (e.g., <i>Trichosporon</i> species)
Serological analysis: CSF	Not applicable	Cryptococcal antigen in CSF indicates disseminated cryptococcosis

<sup>a</sup> If culture is available, append the identification at the genus or species level from the culture results.

<sup>b</sup> Tissue and cells submitted for histopathologic or cytopathologic studies should be stained by Grocott-Gomori methenamine silver stain or by periodic acid Schiff stain, to facilitate inspection of fungal structures. Whenever possible, wet mounts of specimens from foci related to invasive fungal disease should be stained with a fluorescent dye (e.g., calcofluor or blankophor).

<sup>c</sup> *Candida*, *Trichosporon*, and yeast-like *Geotrichum* species and *Blastoschizomyces capitatus* may also form pseudohyphae or true hyphae.

<sup>d</sup> Recovery of *Aspergillus* species from blood cultures invariably represents contamination.

#### Annexe n° 4 : Caractéristiques des patients

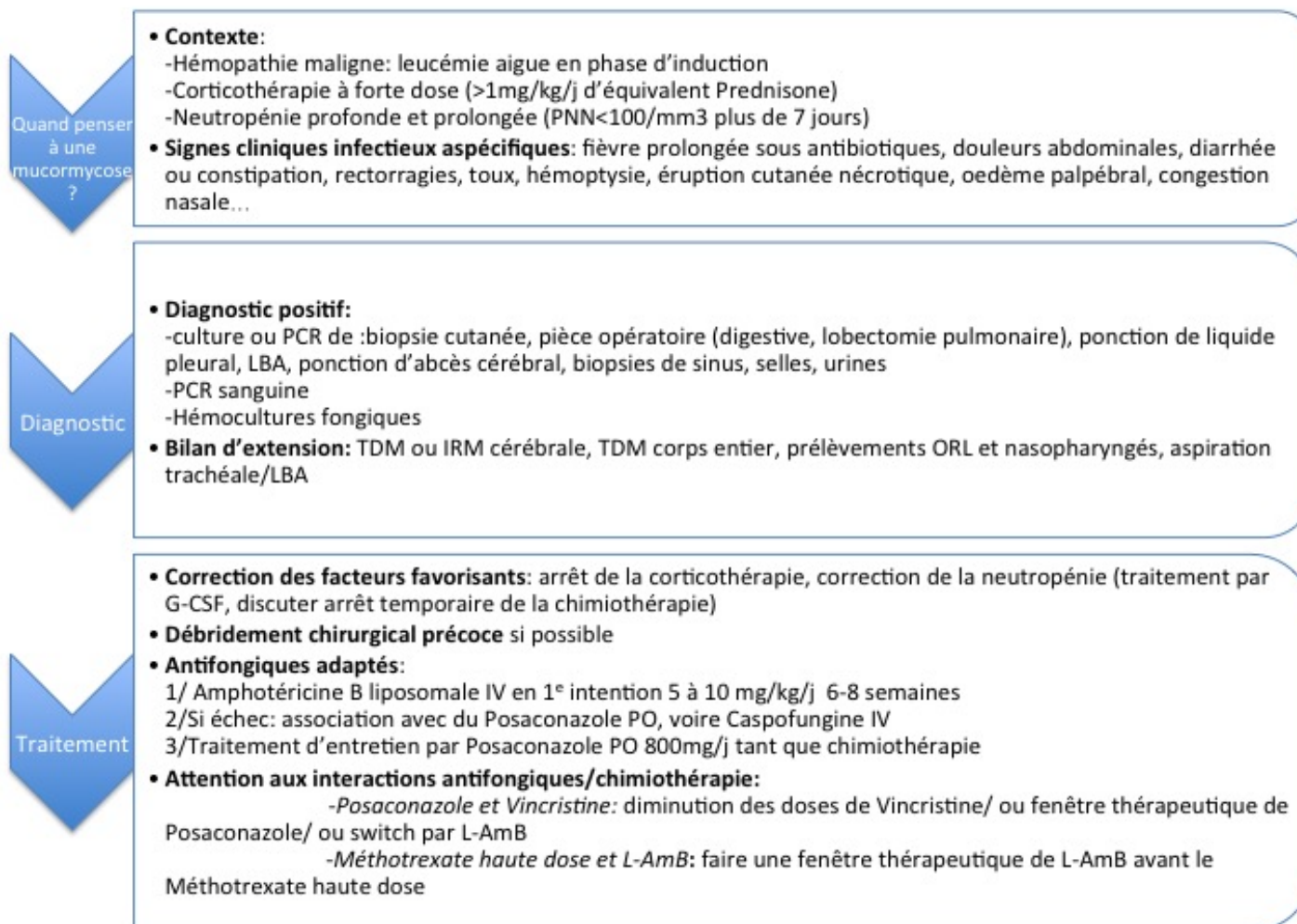
		N (%)
Sexe	-Masculin	10 (37%)
	-Féminin	17 (63%)
Age Moyen (+ /- écart type)	10,5 ans +/- 5,6 ans	
Pathologie sous jacente	-Hémopathie	26 (96,3%)
	-Tumeur solide	1 (3,7%)
Corticothérapie	-Oui	16 (59,3%)
	-Non	10 (37%)
	-On ne sait pas	1 (3,7%)
Localisation de l'infection	-Disséminée	9 (33,3%)
	-Pulmonaire	7 (26%)
	-Cutanée	5 (18,5%)
	-Digestive	5 (18,5%)
	-Rhino cérébrale	1 (3,7%)
Genre de Mucorale	-Rhizopus	8 (29,7%)
	-Lichtheimia	6 (22,2%)
	-Rhizomucor	4 (14,8%)
	-Mucor	3 (11,1%)
	-Cunninghamella	1 (3,7%)
	-Donnée manquante	3 (11,1%)
	-Pas de mise en évidence par microbiologie	2 (7,4%)

Méthodes de mise en évidence du diagnostic	-Culture	15 (55,6%)
	-PCR	9 (33,3%)
	-Culture et PCR	2 (7,4%)
	-On ne sait pas	1 (3,7%)
	-Culture et PCR négatives	2 (7,4%)
Traitement	-Antifongiques seuls	13 (48,2%)
	-Antifongiques et chirurgie	14 (51,8%)
Antifongiques utilisés	-Amphotéricine B liposomale	27 (100%)
	-Amphotéricine B liposomale en monothérapie	13 (48,2%)
	-Amphotéricine B liposomale en bithérapie avec Posaconazole	5 (18,5%)
	-Amphotéricine B liposomale en trithérapie avec Posaconazole et Caspofungine	4 (14,8%)
	-Amphotéricine B liposomale autre combinaison	3 (11,1%)
	-Amphotéricine B liposomale en bithérapie avec Caspofungine	2 (7,4%)

Annexe n°5: Analyse de la survie selon la localisation, l'espèce et le traitement

		Survivants/N (%)
Survie globale		11/27 (40,7%) <i>-décès mucormycose 9/27 (33,3%)</i> <i>-décès autre cause 7/27 (25,9%)</i>
Selon le genre de Mucorale	-Cunninghamella	1/1 (100%)
	-Lichtheimia	1/6 (16,6%)
	-Mucor	2/3 (66,6%)
	-Rhizomucor	0/4 (0%)
	-Rhizopus	5/8 (62,5%)
Selon la localisation	-Cutanée	3/5 (60%)
	-Digestive	3/5 (60%)
	-Disséminée	2/9 (22,2%)
	-Pulmonaire	2/7 (28,5%)
	-Rhino cérébrale	1/1 (100%)
Selon le traitement	-Antifongiques seuls	4/13 (30,7%)
	-Antifongiques et chirurgie	7/14 (50%)
	-Amphotéricine B liposomale seule	5/13 (38,4%)
	-Amphotéricine B liposomale en bithérapie avec Caspofungine	0/2 (0%)
	-Amphotéricine B liposomale en bithérapie avec Posaconazole	2/5 (40%)
	-Amphotéricine B liposomale en trithérapie avec Caspofungine et Posaconazole	2/4 (50%)

## Annexe n°6 : Recommandations pour la prise en charge des mucormycoses en oncologie pédiatrique



**Vu, le Directeur de Thèse**

**Vu, le Doyen  
De la Faculté de Médecine de  
Tours  
Tours, le**

