

MYCOLOGIE

Les mucormycoses rhinocérébrales : à propos de 4 nouveaux cas tunisiens.

F. Makni (1), F. Cheikh-Rouhou (1), A. Ayadi (1), M. Abdelmoula (2), F. Karray (2),
I. Maaloul (3) & B. Khemakhem (3)

(1) Laboratoire de parasitologie-mycologie, CHUH.Bourguiba,Sfax, Tunisie.

(2) Service de chirurgie maxillo-faciale, CHU H.Bourguiba,Sfax, Tunisie

(3) Service des maladies infectieuses, CHU H Chaker, Sfax, Tunisie.

Correspondance : Ayadi Ali, Chef de service de parasitologie-mycologie, Faculté de Médecine de Sfax Tél.(216 4) 241 888. Fax.(216 4) 246 217.E-mail : ali.ayadi @ rns. tn

Manuscrit n°2184. "Mycologie". Reçu le 4 avril 2000. Accepté le 30 janvier 2001.

Summary: Cerebral mucormycoses (on 4 new Tunisian cases).

Mucormycosis is a rare opportunistic infection but a fulminant disease.

We report the 4 first cases of rhinocerebral mucormycosis diagnosed in Sfax region (Tunisia). They occurred in insulin dependent diabetes and developed varying clinical manifestations from facial cellulites to ocular and cerebral extension. The diagnosis of mucormycosis was not initially evoked, but confirmed tardively by anatomopathologic and mycologic examinations. The evolution was favourable in 2 cases by administration of amphotericin B associated with extensive surgical debridement and correction of the diabetes. Two patients had a fatal outcome.

This infection has a severe prognosis and necessitates early diagnosis.

Résumé :

Les mucormycoses sont des affections opportunistes rares mais graves.

Nous rapportons les 4 premières observations de mucormycose rhino-cérébrale colligées dans la région de Sfax en Tunisie. Ces cas sont survenus chez des diabétiques insulino-dépendants décompensés. Ils se sont manifestés par des lésions variées allant d'une cellulite faciale à des extensions oculaires et cérébrales importantes. Le diagnostic de mucormycose, qui n'a pas été initialement évoqué, a été porté tardivement par l'histopathologie et confirmé par la mise en culture des biopsies. L'évolution a été favorable sous amphotéricine B associée à un débridement chirurgical et à l'équilibration du diabète dans deux cas, mais l'issue a été fatale dans deux autres cas.

Les mucormycoses sont des affections mettant en jeu le pronostic vital qui dépend en grande partie de la précocité du diagnostic.

*mucormycosis
diabetes
Rhizopus
diagnosis
hospital
Sfax
Tunisia
North Africa*

*mucormycose
diabète
Rhizopus
diagnostic
hôpital
Sfax
Tunisie
Afrique du Nord*

Introduction

Les mucormycoses sont des infections opportunistes dues à des champignons de la classe des Zygomycètes et de l'ordre des Mucorales.

La plupart de ces champignons sont cosmopolites, saprophytes du sol, de l'air et de végétaux en décomposition. Ils peuvent devenir pathogènes dans certaines circonstances et se manifester par différents tableaux cliniques dont le plus commun est la forme rhinocérébrale. C'est une urgence médicale compte tenu du caractère fulminant de l'évolution. Nous rapportons ici les quatre premières observations colligées dans la région de Sfax (Tunisie) au cours de l'année 1998-1999.

Observation n° 1

M.A.Y., âgé de 42 ans, a été hospitalisé au mois de novembre 1998 pour équilibration d'un diabète insulino-dépendant. C'est un hypertendu connu, avec une insuffisance rénale chronique (créatinémie à 460 µmol/ml) secondaire à une néphropathie diabétique. Il a présenté,

3 jours avant son admission, des céphalées, des vomissements et des douleurs au niveau du sinus maxillaire gauche. À l'examen clinique, le malade a été fébrile à 39,2 °C, avec une tuméfaction génienne de 1,5 cm de diamètre, une cellulite de la face avec douleur à la pression de l'angle interne de l'œil gauche, un trismus, une croûte au niveau de la fosse nasale gauche et une ulcération du voile du palais, le tout sans signes neurologiques de localisation. Le scanner cérébral a conclu à une cellulite de la région orbito-faciale gauche avec une sinusite maxillaire essentiellement gauche et une ethmoïdite. Malgré sa mise sous amoxicilline + acide clavulanique, puis ceftriaxone et acide fusidique, associées à une insulinothérapie, la tuméfaction génienne s'est étendue à la région sous-orbitaire gauche avec occlusion palpébrale. Une imagerie par résonance magnétique a montré un important épanchement du sinus maxillaire gauche, avec une destruction des parois internes, externes et supérieures, et des abcès multiples. Il existait un refoulement du contenu orbitaire gauche vers le haut, avec un comblement ethmoïdal. L'exploration de la base du crâne a révélé l'existence d'une sinusite sphénoïdale manifeste, notamment du côté gauche, avec un envahissement du sinus caverneux gauche et une extension au lobe temporal. L'examen anatomo-pathologique et mycologique des biopsies au niveau de l'ulcération du palais a permis de porter le diagnostic de mucormycose (fig. 1) et la culture sur milieu de SABOURAUD

Figure 1.

Observation n° 1 : examen direct d'une biopsie au niveau de l'ulcération du palais : filaments mycéliens siphonnés.
Direct examination of a biopsy of an ulceration of the palate: siphoned mycelial filaments.



thiophénicol sans Actidione® d'isoler *Rhizopus oryzae* (*arrhizus*). Ce patient a été mis sous amphotéricine B à raison de 1mg/kg un jour sur deux pendant un mois, associé à une méatotomie moyenne et une ethmoïdectomie complète avec sphénoïdectomie. L'évolution a été favorable.

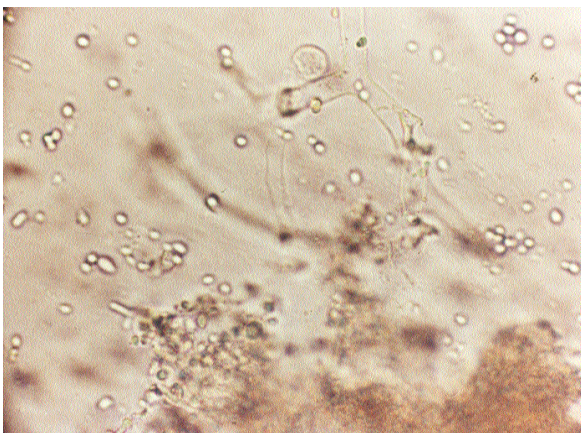
Observation n° 2

M. B. B, âgé de 72 ans, diabétique sous insuline, a été hospitalisé au mois de décembre 1998 pour tuméfaction de l'hémiface gauche apparue à la suite d'un syndrome grippal. Il a été mis initialement sous ofloxacine, amoxicilline + acide clavulanique, mais sans aucune amélioration.

L'examen à l'admission a trouvé une cellulite orbito-faciale et une exophtalmie gauche. Le scanner cérébral et orbitaire a montré une exophtalmie axiale gauche, une densification de la graisse intra-orbitaire, un comblement des cellules ethmoïdales gauches, un épaississement muqueux en cadre des deux sinus maxillaires et une déviation de la cloison nasale. Devant l'absence d'amélioration sous antibiothérapie, une mise à plat de la cellulite avec multiples biopsies a été pratiquée. Le diagnostic de mucormycose a été fait par l'examen anatomo-pathologique sur la présence de filaments mycéliens siphonnés associés à des levures (figure 2). La culture a permis d'isoler *Candida albicans* et *Rhizopus oryzae*. Malgré sa mise sous amphotéricine B à la dose de 1 mg/kg/j un jour sur deux, l'évolution a été rapidement fatale.

Figure 2.

Observation n° 2 : examen direct : filaments mycéliens siphonnés associés à des levures.
Direct examination: siphoned mycelial filaments associated with yeasts.



Observation n° 3

Madame W. M., âgée de 59 ans, a été hospitalisée au mois de mars 1998 pour décompensation acido-cétosique d'un diabète découvert à cette occasion, associée à des lésions cutanées ulcéro-nécrotiques du pli

naso-génien gauche avec ophtalmoplégie. Trois semaines après l'extraction d'une molaire supérieure gauche, la patiente a présenté, du même côté, une tuméfaction génienne qui a évolué vers l'abcédation malgré un traitement antibiotique, avec apparition d'une exophtalmie gauche, d'une limitation des mouvements oculaires et d'une baisse de l'acuité visuelle. Le diagnostic de cellulite aiguë diffuse a été posé devant le comblement du sinus maxillaire gauche à la radiographie panoramique et une antibiothérapie à large spectre a été instaurée. L'évolution s'est faite vers l'extension de la nécrose au niveau du canthus interne et du palais, associée à un dépôt de membranes blanchâtres du voile du palais évoquant une candidose buccale, avec écoulement purulent à partir d'une fistule de 3 cm/1,5 cm du pli naso-génien gauche (fig. 3). Une hémiparésie droite s'est rapidement installée. L'IRM a montré une thrombophlébite cérébrale avec extension des lésions nécrotiques à l'endocrâne et à la fosse intra-temporale gauche. Des prélèvements anatomo-pathologiques et mycologiques ont été réalisés au niveau du palais et de l'orifice de la fistule, montrant des filaments siphonnés évocateurs de mucormycose; cependant, la culture n'a permis d'isoler que des colonies de *Candida albicans*. La malade a été mise sous amphotéricine B (1 mg/kg/j) pendant quatre mois. Une nérectomie partielle au niveau des parties molles a été réalisée. L'évolution a été favorable sur le plan local et général au bout de huit mois.

Figure 3.

Observation n° 3 : nécrose du canthus interne fistulisé du pli nasogénien gauche.

Necrosis of the internal fistulised canthus of the left hand nasogenial fold.



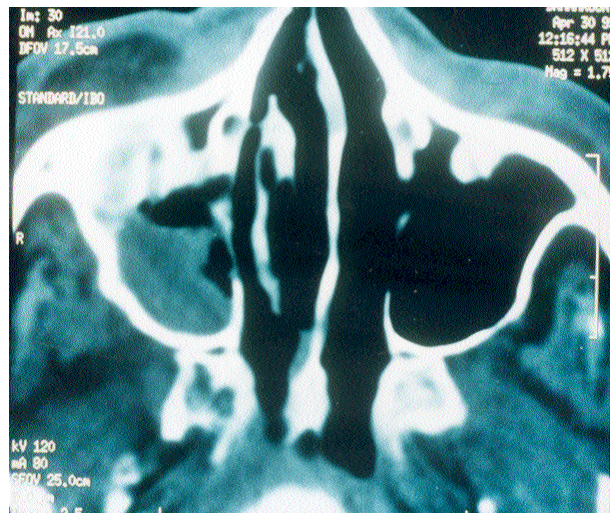
Observation n° 4

Mme K. Z., âgée de 60 ans, originaire de Tripoli, a consulté au mois de mai 1999 pour une tuméfaction orbito-naso-génienne droite avec nécrose au niveau du canthus interne et de l'aile du nez, associée à une

Figure 4.

Observation n° 4 : TDM: comblement du sinus maxillaire droit, du sinus sphénoïdal et des cellules ethmoïdales avec extension vers les parties molles.

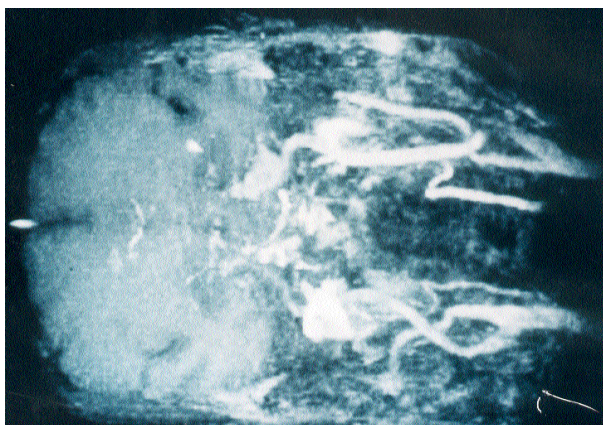
TDM: Filling of the right hand maxillary sinus, of the sphenoidal sinus and of ethmoidal cells with an extension towards soft parts.



ophtalmoplégie droite évoluant depuis 5 jours. Dans ses antécédents, on notait un diabète insulino-dépendant et une hypertension artérielle. La patiente avait été opérée 20 jours auparavant d'une cataracte de l'œil droit et mise sous corticoïdes pendant 10 jours. L'examen à l'admission a trouvé une température à 37,7°C, une asthénie, une tuméfaction orbito-naso-génienne droite, rouge, chaude, douloureuse et des plaques nécrotiques au niveau de l'aile droite du nez. Le bilan biologique à l'admission a révélé une hyperleucocytose à 22 300/mm³, une glycémie à 26 mmol/l et une créatinémie à 488µmol/ml. Le scanner a montré un comblement du sinus maxillaire droit, du sinus sphénoïdal, des cellules ethmoïdales avec extension au niveau des parties molles de la face (fig. 4). Le diagnostic de mucormycose rhino-faciale a été confirmé par des prélèvements histologiques et mycologiques au niveau de l'aile du nez. La culture a isolé *Rhizopus oryzae* (*arrhizus*). Elle a été mise sous amphotéricine B à doses progressives adaptées à sa fonction rénale (0,5mg/kg/j) associée à l'imipénème (50mg/kg/j) tandis que son diabète était rééquilibré par administration d'insuline. L'évolution a été marquée par l'extension de la nécrose avec métastase septique cérébrale (thrombose de l'artère sylvienne) confirmée par une angio-IRM (fig. 5). Malgré une exérèse large de tissu nécrotique avec exentération, le décès est survenu 3 jours plus tard.

Figure 5.

Observation n° 4 : Angio-IRM : thrombose de l'artère sylvienne droite.
Angio-IRM: thrombosis of the right sylvian artery.



Discussion

Le premier cas de mucormycose a été déjà signalé par PALTAUF en 1885, mais c'est en fait à GRÉGORY et coll. que revient le mérite d'avoir décrit cliniquement, en 1943, la mucormycose rhinocérébrale. Ultérieurement, plusieurs autres cas ont été rapportés dans les différentes séries de la littérature (7, 8), dont une dizaine seulement pour la Tunisie (3, 4, 11). Cette zygomycose est provoquée par la prolifération dans les tissus de moisissures dont les hyphes ont un tropisme vasculaire. Le genre *Rhizopus* est en cause dans plus de 90 % des cas. Elle est habituellement décrite comme une complication rare mais grave du diabète décompensé. Elle a été révélatrice du diabète chez un de nos malades. L'acidocétose semble jouer un rôle déterminant, plus que l'hyperglycémie, en facilitant la germination des spores (8, 10). Il existe une corrélation assez nette entre forme rhino-cérébrale et diabète acido-cétosique. Sur une série de 179 cas, 126 étaient des diabétiques dont 70 % avec une acidocétose. D'autres circonstances favorisantes ont été rapportées: néoplasie, toxicomanie, traitements immuno-supresseurs, insuffisance rénale avancée, corticothérapie, neutropénie et syndrome d'immuno-déficience acquise (8, 13). Les neutropéniques et les patients traités par la déféroxamine font beaucoup plus volontiers des formes pulmonaires avec dissémination par voie hématogène et abcès cérébraux (5, 8). Dans notre observation n° 4, le traitement corticoïde associé au diabète a certainement accéléré

le développement de la mucormycose. Très rarement, les mucormycoses surviennent chez des sujets immunocompétents et, lorsque c'est le cas, l'évolution est habituellement bénigne (7).

La porte d'entrée se situe le plus souvent au niveau des sinus para-nasaux et plus rarement au niveau du palais ou du pharynx (9). Cependant, l'avulsion d'une molaire supérieure gauche (cas n° 3) pourrait être à l'origine de l'envahissement génien par ce champignon survenu du même côté.

Cliniquement, la mucormycose rhinocérébrale évolue classiquement en trois étapes: naso-sinusienne, orbitaire puis cérébrale. La brièveté et la banalité des signes naso-sinusiens risquent de faire méconnaître le diagnostic à un stade précoce et justifie au moindre doute des prélèvements et des biopsies multiples (6, 12). Dans les 4 cas que nous rapportons, le diagnostic a été tardif et l'origine fongique n'a pas été initialement évoquée, favorisant une atteinte faciale très importante et l'installation rapide des signes ophtalmologiques et neurologiques.

L'imagerie médicale est d'un apport considérable en permettant d'apprécier l'extension des lésions. Les lésions cérébrales extensives sont à type d'infarctissement (46 %), d'abcès (23,6 %), d'occlusion de la carotide interne (37,4 %) et de thrombose du sinus caverneux (26,8 %) (2, 16). Mais seuls les examens anatomo-pathologiques et mycologiques apportent la preuve de l'infection mycosique en mettant en évidence l'invasion du tissu par des filaments mycéliens non septés, siphonnés. Les mucorales poussent au bout de quelques jours sur milieu de SABOURAUD sans Actidione® à 37 °C.

L'amphotéricine B reste le traitement médical le plus efficace sous forme colloïdale ou, mieux, liposomale (14). Certains préconisent l'itraconazole à la dose de 200 mg/l pendant 3 mois (15). L'oxygénothérapie hyperbare, l'irrigation locale par l'amphotéricine B ont été proposées comme adjuvants (1). Le débridement chirurgical des lésions de nécrose (ethmoïdectomie, énucléation ou exentération), est indispensable. Lorsque le diagnostic est fait de manière suffisamment précoce et le traitement correctement instauré, le taux de survie des mucormycoses rhinocérébrales est de 75 à 85 %, en principe sans récurrence (8). Le décès du cas n° 4 pourrait s'expliquer par l'atteinte du sinus caverneux, du lobe temporal et la thrombose de l'artère sylvienne. Dans le cas n° 2, l'évolution a été rapidement fatale.

Conclusion

La mucormycose rhinocérébrale demeure une affection mettant en jeu le pronostic vital du patient en quelques heures ou quelques jours. Plusieurs éléments sont de mauvais pronostic: hémiparésie, nécrose faciale, déformation nasale, extension intracrânienne, occlusion artérielle de la carotide interne, thrombose du sinus caverneux (16). Le pronostic dépend en grande partie de la précocité du diagnostic et du traitement.

Références bibliographiques

- ADLER DE, MILHORAT TH & MILLER JI - Treatment of rhinocerebral mucormycosis with intravenous interstitial and cerebrospinal fluid administration of amphotericin B: case report. *Neurosurg*, 1998, **42**, 644-649.
- ANAND VK, ALEMAR G & GRISWOLD JA - Intracranial complications of mucormycosis: An experimental model and clinical review. *Laryngoscope*, 1992, **102**, 656-662.

3. BEL HADJ SE, DAOUD A, GASTLI M, IDIR L, CHERIF R *et al.* - Mucormycose rhino-orbitaire et diabète, à propos de 6 cas tunisiens. *J Mycol Méd*, 1997, **7**, 159-161.
- 4.- BEN SAÏD M, YACOUBI MT, BEN HAMOUDA M, MILI A, KORBI S & ABROUG F - Mucormycose rhino-cérébrale : A propos d'un cas tunisien. *J Mycol Méd*, 1994, **4**, 51-53.
5. BOELAERT JR, VAN CUTSEM J, DE LOCHT M, SCHNEIDER YJ & CRICHTON RR - Deferoxamine augments growth and pathogenicity of *Rhizopus*, while hydroxypyridinone chelators have no effect. *Kinney Int*, 1994, **45**, 667-671.
6. BRANDWEIN M- Histopathology of sinusal fungal disease. *Otolaryngol Clin North Am*, 1993, **26**, 949-981.
7. CANGIANO G, LONGO F & CANGIANO R - Benign maxillofacial mucormycosis. Report of a case and review of the literature. *Minerva Stomatol*, 1998, **47**, 613-616.
8. HERBRECHT R & CHABASSE D - Zygomycoses (I) : généralités et mucormycoses. *Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Maladies infectieuses*, 1999, 8-614-B-10, 8P.
9. HOFMAN P, GARI-TOUSSAINT M, DE BIEVRE C, MICHIELS JF, D'HORPOCK FA & LOUBIERE R - Mucormycose rhino-orbito-cérébrale due à *Rhizopus oryzae*. Un cas typique survenu chez une patiente cirrhotique. *Ann Pathol*, 1993, **13**, 180-183.
10. KEMPER J, KUIJPER EJ, MIRCK PGB & BALM AJM - Recovery from rhinocerebral mucormycosis in a ketoacidotic diabetic patient: a case report. *J Laryngol Otol*, 1993, **107**, 233-235.
11. KOOLI H, BELCADHI M, CHERIF R, MARREKCHI M, BOUSSEN I, BEN SALAH M *et al.* - La mucormycose rhino-cérébrale. *Tunisie méd*, 1998, **76**, 215-218.
12. MAHAGNE MH, HOFMAN P, BEDOUCHE P, LANTERI MINET M & CHATEL M - Syndrome de l'apex orbitaire révélateur d'une zygomycose naso-oculo-cérébrale. *Rev Neurol*, 1992, **148**, 704-706.
13. MIGUEL R, SANCHEZ MD, PONGE-WILSON I, MOY JA & ROSENTHAL S - Zygomycosis and HIV infection. *J Am Acad Dermatol*, 1994, **30**, 904-908.
14. PARDAL REFOYO JL, CHOCARRO MARTINEZ A, BREZMES VALDIVIESO MF & PARRA PEREZ C - Treatment review in rhinocerebral mucormycosis. *An Otorrinolaringol Ibero Am*, 1998, **25**, 45-56.
15. PARTHIBAN K, GNANAGURUVELAN S, JANAKI C, SENTAMILSELVI G & BOOPALRA JM - Rhinocerebral zygomycosis. *Mycoses*, 1998, **41**, 51-53.
16. SOKOLO R, LEFORT T, SOULHIARD F, DUMOLLARD JM & SEGUIN P - Mucormycose para-nasale avec atteinte du sinus sphénoïdal. *Rev Stomatol Chir maxillo fac*, 1998, **99**, 52-55.