

DIAGNOSTIK UND THERAPIE
DER PILZKRANKHEITEN
UND
NEUERE ERKENNTNISSE IN DER
BIOCHEMIE DER PATHOGENEN PILZE

VORTRÄGE DER
6. WISSENSCHAFTLICHEN TAGUNG DER
DEUTSCHSPRACHIGEN MYKOLOGISCHEN GESELLSCHAFT
IN WIEN
VOM 15. BIS 17. JULI 1966

HERAUSGEGEBEN VON
PROF. DR. HANS GÖTZ
KLINIKUM ESSEN DER RUHRUNIVERSITÄT BOCHUM
UND
DR. HANS RIETH
HAMBURG

UNTER MITARBEIT VON
DR. OTTO MALE
I. UNIVERSITÄTS-HAUTKLINIK IN WIEN
UND
UNIV.-DOZ. DR. JOSEFINE THURNER
II. UNIVERSITÄTS-HAUTKLINIK IN WIEN

MIT 178 TEXTABBILDUNGEN

1970
GROSSE VERLAG
BERLIN

Laboratoire de Mycologie de l'Institut de Médecine Tropicale „Prince Léopold“
à Anvers

(Directeur du Laboratoire: Pr. Dr. R. VANBREUSEGHEM. Directeur de l'Institut:
Pr. Dr. P. G. JANSSENS)

Thérapeutique des levures

R. VANBREUSEGHEM, Anvers

Plutôt que d'envisager les mérites respectifs du chlorure de méthylrosaniline, du thymol, de la Nystatine, de l'Amphotéricine B, de leurs voies et de leurs modes d'application, je voudrais considérer ici certains aspects fondamentaux de la thérapeutique des levures.

Le titre de ce travail implique que je parlerai du traitement, c'est à dire d'une intervention médicale dans le but de guérir: nous verrons qu'hélas pour le moment nous nous bornons le plus souvent à faire disparaître les symptômes et non la cause profonde qui les a provoqués. Il s'agit du traitement des "Sproßpilzmykosen". Je ne sais si le mot allemand a précédé le terme français de "levures" que j'ai introduit en 1952 (R. VANBREUSEGHEM in M. LANGERON & R. VANBREUSEGHEM 1952) dans la littérature mycologique. J'entends par levures, des mycoses causées par des levures. Je n'y inclus pas et c'est sans doute également votre intention lorsque vous parlez de "Sproßpilzmykosen", les mycoses dans lesquelles la forme parasitaire du champignon est morphologiquement une levure, telles l'histoplasmosse classique ou africaine, ou les blastomycoses nord et sud-américaines.

Je ne considère comme levures, que les mycoses qui sont ou qui pourraient être causées par un des organismes que l'on range parmi les Cryptococcacées, les Endomycétacées, ou les Sporobolomycétacées.

Définir les levures est très malaisé. Si l'on veut s'arrêter un instant à ce qu'en disent J. LODDER et N. J. W. KREGER-VAN RIJ (1952), on constate combien le problème est confus. Ces auteurs en effet écrivent que les levures sont "... a group of microorganisms which is neither well defined nor homogeneous. It even must be admitted that the boundaries of the yeast domain are vague and subject to arbitrary decisions."

Personnellement (R. VANBREUSEGHEM 1966), je préfère une définition aisée: les levures sont des champignons qui se reproduisent asexuellement par bourgeonnement au moyen de blastospores, parfois sexuellement par des ascospores ou des ballistospores et qui fréquemment fermentent un ou plusieurs sucres en produisant de l'anhydride carbonique. Cette définition comporte de nombreuses exceptions: il y a des champignons rangés parmi les levures qui ne produisent pas de CO₂; il y a des champignons qui ne sont pas des levures et qui peuvent en produire; enfin le bourgeonnement n'est pas un privilège exclusif des levures.

Mais nous sommes habitués en biologie à considérer que les règles ne sont jamais absolument générales et que les exceptions sont souvent là pour nous rappeler une étape de l'évolution des organismes vivants.

Les levures ne sont pas très nombreuses si l'on prend comme base les genres, et non les espèces, auxquelles appartiennent les levures qui causent les levures.

Je ne considérerai donc que la moniliase, causée par des levures qui appartiennent au genre *Candida*; la cryptococcose ou torulose, dont le seul pathogène avéré est *Cryptococcus neoformans*; la pityrospore, qui, chez l'homme tout au moins, dépend du *Pityrosporum ovale*, la torulopsidose par *Torulopsis glabrata* et la trichosporose, par *Trichosporon cutaneum* (?). Il pourra être question bien sûr d'une moniliase par *C. albicans* ou par *C. tropicalis* ou encore par *C. stellatoidea* voire par presque toutes les espèces reconnues de *Candida*.

Je me permettrai de regretter ici la tendance qu'ont certains auteurs modernes à nommer les maladies d'après le dernier nom donné à l'agent pathogène. Candidose, Candidiase ou "Candidamykose" ont été utilisés. Cela me paraît regrettable, car ces noms, quoiqu'on les veuille stables, changent non selon la fantaisie mais selon des règles, qui elles changent. N'a-t-on pas vu récemment ramener au jour comme seul valable le binôme *Sporothrix schenckii* au lieu de celui de *Sporotrichum schenckii* auquel nous sommes habitués depuis une soixantaine d'années. Je sais bien que dans ce cas particulier cela ne change rien au nom de la maladie, qui dans un cas comme dans l'autre reste la sporotrichose. Mais si l'on devait remplacer *C. albicans*, qui n'est après tout qu'un nomen conservandum, par le binôme *Syringospora albicans*, nous serions amené à considérer l'existence d'une *syringosporose* qui ne laisserait pas de troubler certains.

Oublions un moment la torulopsidose et la trichosporose, et considérons uniquement la moniliase, la pityrospore et la cryptococcose. Vues du point de vue de la biologie des agents qui les causent, elles s'opposent nettement entre elles (R. VANBREUSEGHEM 1964). En effet, la moniliase est causée par une levure qui est un endosaprophyte, la pityrospore par un episaprophyte, la cryptococcose par un exosaprophyte.

Reprenons chaque sujet en particulier.

L'agent principal de la moniliase est le *Candida albicans*. Il est lié à l'homme et aux animaux dans l'intestin desquels il vit soit en saprophyte soit en symbiote. Introduit dans l'intestin de son hôte peu après la naissance, le plus souvent sans heurt, parfois avec fracas soit que la résistance de l'hôte soit particulièrement faible, c'est le cas des prématurés, soit que la quantité des candida avec lesquels l'hôte est confronté soit très élevée, c'est le cas des infections par des infirmières ou des accoucheuses porteuses de lésions moniliasiques, le candida va le plus souvent vivre en bonne relation

avec son hôte. Celui-ci pourra, dans la majorité des cas, l'héberger jusqu'à sa mort sans que le moindre symptôme de moniliase n'apparaisse. Si par contre des modifications surviennent qui favorisent le développement du *Candida* ou qui diminuent la résistance de l'hôte, on pourra voir la moniliase s'installer et se manifester sous forme de muguet, de cheilite, de perlèche, d'amygdalite, de vulvovaginite, de bronchite, de moniliase généralisée. H. I. WINNER (1958) donne 6 groupes de facteurs favorisant la moniliase: enfance, débilité, déficience des mécanismes de défense, anomalies hormonales, modifications de la flore bactérienne, altérations mécaniques ou chimiques des muqueuses.

La pityrospore est le nom par lequel on peut désigner les manifestations cutanées dues au développement exubérant de *Pityrosporum ovale*. Cette levure lipophile (cfr. R. W. BENHAMM 1947) vit sur la peau d'une grande quantité d'individus, peut-être de tous. Elle affectionne le cuir chevelu, les sourcils, les sillons nasogéniens. Il est possible qu'on lui doive, outre les manifestations pathologiques connues sous le nom de pityriasis simplex ou d'eczéma séborrhéique, une autre maladie qui en a été détachée depuis toujours: le pityriasis versicolor attribué à un parasite très mal connu: *Malassezia furfur*. Des recherches effectuées durant les six dernières années par M. A. GORDON (1951) d'une part, par moi-même et DE TIÈGE (1952) d'autre part, ont montré qu'on pouvait assez facilement cultiver à partir des squames de pityriasis versicolor, une levure lipophile que GORDON a appelée *Pityrosporum orbiculare* et que VANBREUSEGHEM et DE TIÈGE identifiaient simplement *P. ovale*. Or les recherches de F. KEDDIE (1963) sembleraient démontrer que les *Pityrosporum*, que ce soit *P. ovale* ou *P. orbiculare*, contiennent le même antigène que *M. furfur* et que celui-ci ne serait autre chose qu'une forme de *Pityrosporum*. Quoiqu'il en soit, on voit chez des individus *prédisposés*, — je souligne ce mot *prédisposé* qui reflète bien toutes nos ignorances — sous des influences diverses — hyperthermie habituelle des tuberculeux, insolation, facteurs saisonniers ou climatiques divers, et je songe notamment à l'influence favorisante de certains climats tropicaux — le pityriasis versicolor apparaît et se maintenir. On remarque donc dans la biologie de cet episaprophyte l'influence de facteurs internes que nous connaissons mal et de facteurs externes que nous devinons à peine. Sans doute une augmentation des sécrétions glandulaires favorise-t-elle le développement du *P. ovale* et suivant sa nature l'orienté-t-elle vers la morphologie de *Pityrosporum* ou vers celle de *Malassezia*.

A côté de ces deux levures qui sont liées intimement à l'hôte aussi bien du point de vue du parasite que du point de vue du terrain, la cryptococcose prend un aspect différent. D'une part son agent causal vit dans le monde extérieur, dans un biotope que l'on a même pu préciser en partie. Il se comporte, vu du point de vue humain et animal, comme un exosaprophyte. D'autre part la maladie qu'il détermine, la cryptococcose, est liée à sa pénétration dans l'hôte et très vraisemblablement à des conditions parti-

culières. Considérant la littérature de ces dix dernières années on croit apercevoir les deux thèses suivantes: d'une part *C. neoformans* attaque tous les individus et détermine chez la plupart un état de résistance sauf chez quelque-uns qui feront une authentique cryptococcose; d'autre part *C. neoformans* ne s'installe que chez des individus dont les réactions défensives sont très diminuées. La première hypothèse présentée par C. W. EMMONS (1955) n'a que peu de preuves pour elle. Elle repose sur un raisonnement: puisque *C. neoformans* est si répandu dans la nature et qui si peu d'individus font la maladie, il est normal de penser qu'une infection précoce et générale entraîne un état d'immunité. La deuxième repose sur de nombreuses observations où l'on a pu voir la cryptococcose évoluer sur un terrain fortement malade. L. E. ZIMMERMANN (1955) réunissant 74 observations de cryptococcose suivies à l'Armed Forces Institute of Pathology (Washington) relève que 24 cas évoluèrent chez des malades atteints de lymphome malin ou de leucémie et 5 chez des tuberculeux. Un tiers donc des cas de cryptococcose évolue chez un organisme qui ne se défend pas, ou se défend mal. Cela signifie probablement que les autres lui opposent une résistance naturelle ou acquise. Nous avons démontré récemment qu'une infection préalable par la voie intramusculaire (VANBREUSEGHEM 1966) pouvait modifier le cours d'une infection réalisée par la voie intracérébrale au moins chez la souris. Cependant il est évident que mieux la cryptococcose est connue, plus son diagnostic est posé chez des individus qui pour le reste semblent normaux. ZIMMERMANN (1951) note d'ailleurs cette différence sans en indiquer la nature. "In the ordinary case of cryptococcosis, widespread infection is unusual. When the fungus infects a patient with lymphoma or leukemia, widely disseminated lesions are the rule." Trop peu de choses sont connues sur la biologie de *Torulopsis glabrata* et de *Trichosporon cutaneum* pour que je puisse développer le problème de la torulopsidose et de la trichosporose de la même manière.

Tentons maintenant, puisque c'est de cela que je dois parler, d'envisager la thérapeutique de ces trois levuroses (cfr. VANBREUSEGHEM 1963, 1963 a).

En ce qui concerne la moniliase, il est difficile d'envisager la maladie dans son ensemble parce que sa symptomatologie est trop diverse et les causes qui la déclenchent très différentes. Que l'on compare par exemple la vulvo-vaginite moniliasique de la femme enceinte au muguet du prématuré et du vieillard. Quelle est la base commune de ces deux manifestations? Un trouble ou une modification passagère du métabolisme des glucides? S'il semble utile de corriger le diabète du vieillard, on ne voit pas comment on peut intervenir fondamentalement chez la femme enceinte si ce n'est en mettant fin à la grossesse. Chez le nourrisson, particulièrement chez le prématuré, un autre facteur intervient dont la nature semble inconnue et qui semble avoir échappé à la sagacité des chercheurs. Dans ces trois cas cependant, la thérapeutique pourra être la même essentiellement: nous mettrons sur la muqueuse malade, linguale ou vaginale, cet excellent antibiotique de con-

tact: la Nystatine (Moronal). Nous guérirons le prématuré s'il se transforme en un nourrisson normal, et l'on pourrait développer le point de vue que la présence chez lui d'un trop grand nombre de candida interfère avec son métabolisme normal et sa croissance: nous guérirons la femme enceinte d'autant mieux qu'en donnant le jour à un enfant elle ne le sera plus; et le vieillard ne sera efficacement aidé que si nous pouvons modifier l'élément du terrain qui a permis la moniliase de s'installer. C'est parce que nous ne connaissons rien, ou presque, de la nature de ce terrain, que le traitement du granulome moniliastique nous échappe presque complètement et que nous voyons se prolonger désespérément certains onyxis moniliastiques. Disons avec J. W. WILSON (1959) que "... a serious or untreatable fungous infection occurs only where there is something abnormal about the patient, rather than because of an enhanced virulence on the part of the microbe."

Dix ans plus tard (1965) le même auteur avec O. A. PLUNKETT se répète à peu près quand ensemble ils parlent de pityriasis versicolor. "Acquisition of the infection" disent ils "depends almost entirely on abnormalities in the patient, rather than on the contact of the fungus with the skin. Apparently the organism has no habitat in nature except skin, and probably only human skin. It has never been reported from animals and experimental inoculations have not been successful". Ce qui vaut pour le pityriasis versicolor vaut pour le pityriasis simplex. Quelle que soit la forme de soufre que nous utilisons dans notre thérapeutique, la maladie fera sa réapparition lorsque des conditions favorables à la multiplication du *P. ovale*, que ce soit sous sa forme *Pityrosporum* ou sous sa forme *Malassezia furfur*, se seront développées. Nous sentons, plus que nous pouvons le prouver, que ces conditions sont liées à la sécrétion des glandes sébacées et sudoripares. Mais nous ignorons la nature de la substance favorisante, tout autant que les actions physiologiques ou pathologiques qui déclenchent sa production. Quant à moi je sais que ni les onguents à base de Cortisone et de Nystatine que je prescris volontiers dans les pityriasis de la face, ni le sulfure de selenium que j'utilise aussi bien dans le pityriasis capitis que dans le pityriasis versicolor, ne guérissent aucun malade; ils font disparaître la symptomatologie pour un certain temps. C'est nous satisfaire de peu que nous arrêter à cela. Notre vrai but doit être de chercher la base de la maladie et l'ayant comprise, de la corriger. Notre efficacité jusqu'ici n'a pas été supérieure à celle d'une ambulance qui vient ramasser les blessés après l'accident: nous devrions empêcher l'accident de se produire et de se reproduire.

Notre action dans la cryptococcose est plus difficile à présenter, car ses inconnues sont plus nombreuses encore que celles de la moniliase et de la pityrospore. Nous échouons, cela va de soi, dans nos essais thérapeutiques lorsque le développement de *C. neoformans* est lié à celui d'une maladie que nous ne savons encore combattre: lymphose ou leucémie. Lorsque ce facteur déterminant n'existe pas et que *C. neoformans* est le

seul agent responsable de la cryptococcose, nous sommes mieux armés depuis l'introduction de l'Amphotericine B en thérapeutique. Ceux qui l'ont utilisée cependant, savent combien sa toxicité est élevée, ses résultats aléatoires, sa manipulation délicate. On ne saurait dire que nous avons atteint un but; nous avons soulevé un problème. Il semble être tout entier à étudier.

A l'opposé de beaucoup d'autres parasites de l'homme dont la vie même est liée au parasitisme, les champignons dont l'état normal est le saprophytisme, répugnent au parasitisme. C'est erronément qu'on a voulu les diviser en opportunistes et en pathogènes. Les uns comme les autres sont et opportunistes et pathogènes. Il y en a qui sont moins exigeants des conditions qui régissent leur passage du saprophytisme au parasitisme. Il y en a contre lesquels l'organisme sain se défend avec facilité.

Ce qui est de règle pour les champignons en général l'est également pour les levures. C'est pour cette raison, qu'en débutant je disais que personne n'est capable de traiter avec compétence de ce problème de la thérapeutique des levuroses parce que la base même des levuroses, les relations hôte-parasite sur lesquels le thérapeute devrait pouvoir agir pour rendre son intervention vraiment efficace, sont encore inconnues. C'est dans l'optique d'une meilleure connaissance de ces relations que la thérapeutique des levuroses doit et devra de plus en plus être envisagée.

Références

- BENHAM, R. W.: Biology of *Pityrosporum ovale* in *Biology of Pathogenic fungi*. Ed. W. J. Nickerson, Chronica Botanica, Waltham, Mass. U.S.A. 1947.
- EMMONS, C. W.: Saprophytic sources of *Cryptococcus neoformans*, associated with the pigeon (*Columba livia*). *Am. J. Hyg.* 62: 227—232, (1955).
- GORDON, M. A.: The lipophilic mycoflora of the skin. I. In vitro cultures of *Pityrosporum orbiculare* n. sp. *Mycologia* 43: 524—535, (1951).
- GORDON, M. A.: Lipophilic yeastlike organisms associated with tinea versicolor. *J. invest. Derm.* 17: 267—272 (1951).
- KEDDIE, F. M. and S. SEADONY: Etiological significances of *Pityrosporum orbiculare* in tinea versicolor. *Sabouraudia* 3: 21—25 (1963).
- LODDER, J. et N. J. W. KREGER-VAN RIJ: *The Yeasts*. Amsterdam, North Holland Publ. Comp. 1952.
- STERNBERG, T. H. and F. M. KEDDIE: Immunofluorescence studies in tinea versicolor. A preliminary report. *Arch. Dermat.* Chicago 84, 999—1003 (1961).
- VANBREUSEGHEM, R.: in „Précis de Mycologie“ Paris, Edition Masson, 1952, par M. LANGERON et R. VANBREUSEGHEM.
- VANBREUSEGHEM, R. et R. DE TIÈGE: Contribution à l'étude du Pityriasis versicolor, et de *Pityrosporum ovale*. *Ann. Soc. belge Méd. trop.* 32: 521—528 (1952).
- VANBREUSEGHEM, R.: Les antibiotiques antifongiques. *Acta Clin. Belgica* 18, 220—233 (1963).
- VANBREUSEGHEM, R.: Les mycoses pulmonaires. *Acta Tub. Pneum. Belgica.* 54, 177—190 (1963).

- VANBREUSEGHEM, R.: Épidémiologie des levures. Bull. Séances, Acad. roy. Sci. d'Outre Mer. 3, 520—522 (1964).
- VANBREUSEGHEM, R.: Guide Pratique de Mycologie Médicale et Vétérinaire. Paris. Masson & Co Ed. 1966.
- VANBREUSEGHEM, R.: White mice sensitivity to *C. neoformans*. Production of resistance against the cerebral inoculation. Ann. Soc. belge Méd. trop. 47: 281—294 (1967).
- WILSON, J. W.: Possible approaches to the therapy of Fungous Diseases. In „Therapy of Fungous Diseases“ Ed. Sternberg & Newcomber, Boston, Toronto, Little, Brown & Co, 1955.
- WILSON, J. W. & O. A. PLUNKETT: The Fungous Diseases of Men. University of California Press.
- WINNER, M. I.: Immunity in Yeast Infections. In „Fungous Diseases and their Treatment“. London 1958.
- ZIMMERMAN, L. E.: Fatal Fungous Infections, complicating other Diseases. Am. J. Clin. Path. 25, 46—65 (1955).

Prof. Dr. R. VANBREUSEGHEM
155, rue Nationale
Anvers (Belgique)