

UNIVERSITE DE LIMOGES  
FACULTE DE PHARMACIE



Année 1990

Thèse n° 27

CINETIQUE D'APPARITION DES MYCOSES DIGESTIVES  
AU COURS DES CHIMIOETHERAPIES ANTICANCEREUSES :  
ETUDE DE L'EFFICACITE D'UN SCHEMA  
PROPHYLACTIQUE ANTIFONGIQUE

THESE

Pour le diplôme d'état de

DOCTEUR en PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement  
le 24 septembre 1990

par

Pascale GRANGER

née le 8 novembre 1965

à

Guéret (Creuse)

Examineurs de la thèse

Monsieur le Professeur J.A. NICOLAS .....	PRESIDENT
Monsieur le Professeur J.P. OLIVIER .....	JUGE
Monsieur G. DREYFUSS, Maître de Conférences .....	JUGE

# UNIVERSITE DE LIMOGES FACULTE DE PHARMACIE

- DOYEN de la FACULTE : Monsieur le Professeur **RABY**
- ASSESSEURS : Monsieur le Professeur **GHESTEM** (1<sup>er</sup> Assesseur)  
Monsieur **DREYFUSS**, Maître de Conférences (2<sup>e</sup> Assesseur)

## PERSONNEL ENSEIGNANT

### PROFESSEUR DES UNIVERSITES

<b>BENEYTOUT</b> Jean-Louis	Biochimie
<b>BERNARD</b> Michel	Physique-Biophysique
<b>BUXERAUD</b> Jacques	Chimie Organique, Chimie Thérapeutique
<b>CHULIA</b> Albert	Pharmacognosie
<b>CHULIA</b> Dominique	Pharmacotechnie
<b>DELAGE</b> Christiane	Chimie Générale et Minérale
<b>GALEN</b> François Xavier	Physiologie
<b>GHESTEM</b> Axel	Botanique et Cryptogamie
<b>GUICHARD</b> Claude	Toxicologie
<b>HABRIOUX</b> Gérard	Biochimie Fondamentale
<b>LEFORT</b> des <b>YLOUSES</b> Daniel	Pharmacie Galénique
<b>NICOLAS</b> Jean Albert	Bactériologie et Virologie, Parasitologie
<b>LOUDART</b> Nicole	Pharmacodynamie
<b>PENICAUT</b> Bernard	Chimie Analytique et Bromatologie
<b>RABY</b> Claude	Pharmacie Chimique et Chimie Organique
<b>TIXIER</b> Marie	Biochimie

## SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEFS DES SERVICES ADMINISTRATIFS

**CELS** René

A mes parents

A Cédric

A ma famille

A mes amis

Avec toute ma tendresse.

A Monsieur le Professeur **J.A. NICOLAS**  
Professeur des Universités de Bactériologie  
et Virologie, Parasitologie.

Vous avez accepté la présidence de notre  
thèse.

Veillez y trouver l'expression de notre  
respectueuse reconnaissance.

A Monsieur le Professeur **J.P. OLIVIER**  
Professeur des Universités de Cancérologie-Radiothérapie  
Electroradiologiste des hôpitaux  
Chef de Service.

Vous nous avez fait l'honneur de juger  
notre travail.

Nous vous remercions de nous avoir permis  
de le réaliser dans votre service.

**A Monsieur G. DREYFUSS**  
Maître de Conférences des Universités de Parasitologie.

Vous avez bien voulu diriger et juger ce travail.

Nous vous remercions pour l'aide et les conseils que vous nous avez prodigués tout au long de notre travail.

Au personnel du Service de Radiothérapie du CHRU de Limoges

Au personnel du Laboratoire de Parasitologie de la Faculté de Pharmacie de  
Limoges

Nous les remercions pour leur aide et leur  
disponibilité lors de la réalisation de notre  
travail.

**A Delphine PUIGROS et Chantal SANSILLON**

Pour leur participation à ce travail.

# PLAN



## INTRODUCTION

### CHAPITRE I : EPIDEMIOLOGIE ET PROPHYLAXIE DES MYCOSES SURVENANT SOUS CHIMIOOTHERAPIE ANTICANCEREUSE

- I.1. Incidence des mycoses chez les patients cancéreux
- I.2. Notion de germe opportuniste
- I.3. Facteurs en cause et conditions d'apparition des mycoses
- I.4. Mesures prophylactiques

### CHAPITRE II : ENQUETE EPIDEMIOLOGIQUE SUR L'APPARITION DES MYCOSES AU COURS DE LA CHIMIOOTHERAPIE ANTICANCEREUSE

- II.1. Protocole
- II.2. Résultats

## CONCLUSION

## BIBLIOGRAPHIE

## TABLE DES MATIERES

# INTRODUCTION

Depuis quelques années, la fréquence des mycoses digestives sous chimiothérapie anticancéreuse a considérablement augmenté.

Cette augmentation est due en grande partie à l'utilisation croissante de thérapeutiques puissantes et efficaces, mais très agressives pour le système immunitaire du patient cancéreux [12, 19].

Les mycoses digestives opportunistes se traduisent par un véritable inconfort chez les patients : diarrhée, muguet buccal entraînant douleurs, difficulté pour s'alimenter, voire dénutrition [20, 40].

La mise en place d'un protocole préventif antifongique est donc primordiale afin de réduire ces mycoses opportunistes et de permettre au patient de suivre son traitement antitumoral dans les meilleures conditions possibles.

A la demande du Professeur OLIVIER (Chef du service de radiothérapie, CHRU de Limoges), une enquête a été réalisée parmi ses patients pendant une durée de sept mois.

L'étude met en évidence les variations de la flore fongique digestive survenant sous chimiothérapie anticancéreuse chez 18 patients atteints de tumeur solide.

Dans cette étude, nous essayons de dégager les facteurs favorisant l'apparition des mycoses digestives et nous évaluons l'activité de la prophylaxie antifongique appliquée dans le service de Radiothérapie du CHRU de Limoges.

Nous envisagerons successivement deux volets :

- I. Epidémiologie et prophylaxie des mycoses survenant sous chimiothérapie anticancéreuse
- II. Enquête épidémiologique sur l'apparition des mycoses au cours de la chimiothérapie anticancéreuse.

# CHAPITRE I

## EPIDEMIOLOGIE ET PROPHYLAXIE DES MYCOSES SURVENANT SOUS CHIMIOOTHERAPIE ANTICANCEREUSE

## I.1 INCIDENCE DES MYCOSES CHEZ LES PATIENTS CANCEREUX

Depuis plusieurs années, l'importance des champignons microscopiques en tant qu'agents infectieux s'est considérablement accrue.

L'augmentation de la fréquence des mycoses est due à de nombreux facteurs, notamment l'utilisation massive de nouvelles thérapeutiques et les progrès des techniques médicales.

Les infections fongiques sont devenues une complication de plus en plus préoccupante chez les patients cancéreux : les plus courantes sont les candidoses, les aspergilloses invasives, les cryptococcoses et les mucormycoses [17].

Les mycoses digestives provoquées essentiellement par *Candida albicans*, posent un véritable problème par la fréquence de leur apparition sous chimiothérapie anticancéreuse et par le risque de dissémination qu'elles entraînent à travers l'organisme [11, 19].

## I.2 NOTION DE GERME OPPORTUNISTE

Certains champignons cosmopolites, très répandus dans la nature, saprophytes, inoffensifs habituellement, deviennent occasionnellement pathogènes, lorsque les conditions favorables se présentent dans l'organisme hôte.

Ces champignons sont habituellement nommés opportunistes et sont représentés à la fois par des levures, et par des champignons filamenteux.

Les facteurs favorables au développement des champignons opportunistes sont :

- Des facteurs internes, physiopathologiques, fonction de l'âge, du sexe et de maladies primaires modifiant le terrain.
- Des facteurs externes dus à l'environnement ou aux traitements médicamenteux et chirurgicaux [15].

Parmi les microorganismes devenant pathogènes dans certaines conditions, la place des champignons levuriformes du genre *Candida* est prédominante.

Dans les conditions naturelles, les *Candida* vivent en saprophytes des muqueuses de l'homme. C'est seulement dans des conditions favorables qu'ils prolifèrent et deviennent pathogènes ; la principale voie d'infestation est la voie endogène.

Le terrain et les moyens de défense de l'hôte sont des facteurs importants dans la survenue des mycoses opportunistes, mais l'incidence actuelle des candidoses est essentiellement d'origine iatrogène.

### I.3 FACTEURS EN CAUSES ET CONDITIONS D'APPARITION DES MYCOSES

#### I.3.1 PARAMETRES REFLETANT L'ETAT DE LA REPONSE IMMUNITAIRE DU PATIENT

L'incidence croissante de mycoses opportunistes démontre clairement que les mécanismes de défense de l'hôte jouent un rôle essentiel dans la protection de l'organisme humain contre l'invasion fongique.

Au sein des différentes composantes du système immunitaire, la réponse inflammatoire est le plus important des mécanismes non spécifiques de défense de l'hôte.

Parmi les éléments entrant en jeu dans cette réponse, les polynucléaires neutrophiles occupent une place importante dans la défense contre l'infection fongique ; c'est pourquoi nous étudierons plus particulièrement ce paramètre.

#### I.3.1.1 Neutropénie

Un nombre adéquat de neutrophiles fonctionnels est primordial dans la prévention des infections fongiques et notamment dans celle des candidoses orales [6, 13].

La neutropénie résultant de l'action agressive des traitements antinéoplasiques est un des facteurs de risque les plus importants dans la survenue d'une mycose.

Selon certains auteurs, le seuil à partir duquel les patients développent une candidose oropharyngée serait inférieur à 500 leucocytes par  $\text{mm}^3$  [11], alors que pour d'autres, les malades sont envahis par les champignons dès que le taux de leucocytes tombe en dessous de 1500 par  $\text{mm}^3$  [16].

#### I.3.1.2 Durée de la neutropénie

Un autre élément important dans la survenue des mycoses est la durée de la neutropénie : une leucopénie prolongée favorise l'apparition des candidoses oropharyngées [11].

La durée moyenne de la neutropénie précédant l'apparition d'une mycose est fonction du taux de granulocytes.

Dans une étude réalisée par MAKSYMCIUK et coll. (1984), elle est de 13 jours quand le taux de polynucléaires neutrophiles est inférieur à 1000 par  $\text{mm}^3$ , de 11 jours quand le taux est inférieur à 500 par  $\text{mm}^3$  et de cinq à six jours quand le taux est inférieur à 100 par  $\text{mm}^3$ .

Le taux de leucocytes sanguins reflète donc de façon significative les conditions générales des patients et leur résistance aux infections fongiques.



Une augmentation, voire un retour à la normale de ce taux est probablement le facteur essentiel pour la guérison d'une mycose opportuniste [17, 30].

### I.3.1.3 Autres facteurs en cause

- Fonction monocyte - lymphocyte et taux d'hémoglobine :

La fonction monocyte - lymphocyte et le taux d'hémoglobine semblent jouer un rôle dans la survenue des infections fongiques.

Généralement, des concentrations basses en hémoglobine sont retrouvées lors de complications fongiques [21].

De plus, une bonne fonction et une interaction monocyte - lymphocyte normale sont nécessaires dans la prévention des candidoses orales [13].

- Augmentation de l'espérance de vie et diminution des défenses immunitaires :

L'utilisation croissante d'associations d'antitumoraux a permis d'allonger considérablement la durée de vie des patients cancéreux.

Cependant, au fur et à mesure que la maladie progresse, des problèmes de dénutrition et une diminution des défenses immunitaires surviennent, favorisant ainsi l'installation des complications fongiques [1, 21].

### I.3.2 ROLE DE LA TUMEUR

La fréquence des mycoses digestives est plus élevée chez les patients souffrant de cancers hématologiques que chez ceux qui sont atteints de tumeur solide [1, 38], et les leucémies aiguës représentent le type de cancer le plus souvent mis en cause dans la survenue des candidoses orales [13].

En effet, les taux d'infections orales sont trois fois plus élevés chez les leucémiques que chez les malades avec tumeur solide et deux fois plus élevés chez les patients avec lymphome que chez ceux avec sarcome ou carcinome [13].

Ceci s'explique par le fait que chez les patients atteints de tumeur solide, l'action de la chimiothérapie anticancéreuse sur la moelle osseuse est moins intense que chez les patients avec leucémie. La durée de la neutropénie et de la lymphocytopénie étant moins importante, la dépression observée au niveau de la moelle osseuse est plus courte [13].

Malgré tout, un quart des patients hospitalisés pour recevoir une chimiothérapie antitumorale développent une candidose oropharyngée [19].

Dans une étude réalisée par DREIZEN (1983), il apparaît que les carcinomes les plus fréquemment associés aux infections orales (essentiellement des candidoses orales) sont :

- Les carcinomes de la langue (165/825).
- Les mélanomes malins (138/825).
- Les carcinomes colorectaux (89/825).
- Les carcinomes mammaires (66/825).

Bien que certains types de tumeurs soient plus souvent associés aux candidoses que d'autres, la fréquence des mycoses orales est avant tout étroitement liée à l'étendue de la tumeur, et elle augmente dans les dernières semaines de vie des patients [4, 13].

### 1.3.3. ROLE DES THERAPEUTIQUES ANTITUMORALES

Les différents moyens thérapeutiques utilisés dans le traitement des maladies néoplasiques, associés aux facteurs dépendant de l'organisme hôte et de la maladie elle-même, représentent des facteurs de risques importants dans la survenue des mycoses opportunistes.

Les médicaments en cause sont :

- Les agents antibactériens.
- Les stéroïdes.
- Les agents antitumoraux [21].

### I.3.3.1 Rôle des antibiotiques

Les antibiotiques à large spectre utilisés par voie orale provoquent une suppression de la flore commensale endogène et entraînent un déséquilibre entre les bactéries et les levures au niveau digestif. Il en découle une surcroissance fongique et une colonisation du tractus gastrointestinal par les levures [1, 16, 21, 26].

Cependant, la survenue des nombreuses complications fongiques post-antibiotiques n'est pas seulement liée à ce mécanisme de sélection, mais aussi à la répression des moyens de défenses immunitaires (production d'anticorps et phagocytose) par les antibiotiques [16].

### I.3.3.2. Rôle des stéroïdes

Les corticoïdes administrés comme agents antitumoraux spécifiques ou comme traitement adjuvant ont une action dépressive sur les moyens de défense de l'organisme face aux agressions fongiques par :

- La diminution de la capacité de migration des leucocytes vers le foyer d'infection.
- La baisse de la production d'anticorps et de macrophages.
- L'inhibition des processus de phagocytose [1, 16, 21].

Les stéroïdes favorisent donc l'éclosion, l'aggravation ou l'augmentation de l'incidence de certaines mycoses : cryptococcoses, aspergilloses, mucormycoses, candidoses digestives, viscérales ou disséminées. Les autres mycoses à champignons opportunistes sont plus rares [16].

Antitumoraux	
Cytotoxiques [8]	Myélosuppresseurs et immunosuppresseurs [4, 5, 8, 11, 12]
<u>Actinomycine D</u>	
<u>Adriamycine</u>	Adriamycine
<u>Bléomycine</u>	
Cycloctidine	Cisplatine
<u>Cytosine arabinoside</u>	
Cytoxan	Cytoxan
<u>Doxorubicine</u>	
<u>Fluorouracile</u>	Daunorubicine
Hydroxyurée	
<u>Methotrexate</u>	Doxorubicine
Mithramycine	
Mitomycine	Methotrexate
Procarbazine	
Vinblastine	Vinblastine
Vincristine	
6-thioguanine	
6-mercaptopurine	
9-m-AMSA (4'-(9-acridinyl- amino) méthasulfone-m- anisidine)	

Tableau n°1 : Principaux médicaments antitumoraux myélosuppresseurs, immunosuppresseurs et cytotoxiques.

Les noms soulignés correspondent aux médicaments les plus fréquemment rencontrés dans la littérature.

## I.4 MESURES PROPHYLACTIQUES

La prophylaxie des mycoses digestives essentiellement causées par le genre *Candida* repose sur l'emploi d'antifongiques à action locale et systémique, mais également sur l'établissement d'un programme de surveillance orale et sur le maintien d'une hygiène buccale correcte avant et pendant la chimiothérapie anticancéreuse.

### I.4.1 HYGIENE BUCCODENTAIRE

Cet aspect de la prévention souvent négligé peut conduire à des complications orales pouvant compromettre le protocole antitumoral et le confort des patients [20].

#### I.4.1.1 Objectifs d'une bonne hygiène buccale

a. Diminuer l'incidence des stomatites causées par certains agents antitumoraux car ces réactions inflammatoires entraînent :

- Des douleurs importantes et un inconfort qui empêchent un bon nettoyage de la cavité buccale. Il en découle une augmentation de la plaque dentaire et une prolifération des bactéries et des champignons à ce niveau [20, 25].
- Une altération de la muqueuse buccale et une diminution de l'efficacité de la première barrière de défense en cas d'infection. Les microorganismes ont alors la possibilité de diffuser vers les tissus et la circulation sanguine [20, 25].

b. Réduire la sécheresse de la bouche et augmenter le pH buccal.

En effet, la chimiothérapie anticancéreuse diminue la production de salive et le pH buccal, ce qui accélère le délabrement dentaire, la survenue des affections du parodonte, ainsi que des variations dans l'équilibre de la flore buccale [8].

c. Réduire les activités bactériennes et fongiques qui surviennent au cours des traitements antitumoraux à cause de l'effet myélosuppressif et immunosuppressif de ces médicaments [8].

d. Eliminer la plaque dentaire et les affections du parodonte, ce qui réduira la survenue des stomatites et les infections qui en découlent [25, 33, 36].

#### I.4.1.2. Moyens mis en oeuvre pour le maintien d'une hygiène buccodentaire correcte

- Avant le traitement antitumoral :

- Examen clinique et radiologique de la cavité buccale.
- Soins dentaires et buccaux prophylactiques.
- Hygiène buccale et dentaire correctes [20, 25].

- Pendant la chimiothérapie anticancéreuse [5, 8, 20, 25]

- Brossage régulier des dents et utilisation du fil dentaire pour limiter l'accumulation de la plaque dentaire et pour nettoyer les espaces interdentaires.
- Irrigation buccale quand le brossage n'est pas possible (douche buccale à basse pression).
- Entretien régulier des prothèses dentaires.
- Utilisation de bains de bouche au moins trois fois par jour afin de maintenir la bouche lubrifiée et propre :
  - \* Solution saline (NaCl).
  - \* Eau oxygénée diluée.
  - \* Solution de bicarbonate de sodium.
- Traitement des stomatites avec des bains de bouche pour éviter les infections secondaires :
  - \* Suspension orale de tétracycline.

- \* Bains de bouche associant trois antibiotiques : néomycine, vancomycine et nystatine.
- \* Suspension orale de nystatine.
- \* Bains de bouche toutes les deux heures en alternant avec :  
Suspension orale de nystatine  
Solution saline et alcaline  
Solution de polyvidone iodée.

#### I.4.2 CHIMIOPREVENTION

Les candidoses oropharyngées et oesophagiennes sont douloureuses, altèrent la qualité de vie des patients et peuvent se transformer rapidement en candidoses systémiques [40].

Leur prophylaxie et leur traitement sont donc très importants.

##### I.4.2.1 Antifongiques à action locale

La moitié des patients cancéreux sont porteurs de l'espèce *C. albicans* et le risque de développement d'une candidose oropharyngée chez eux est d'autant plus élevé que leur taux de leucocytes est bas et qu'ils suivent un traitement antibiotique ou stéroïdien [11].

Comme l'oesophage constitue la porte d'entrée majeure des candidoses, la décontamination de ce site par des moyens locaux (bains de bouche, comprimés à sucer, ...) est d'une importance capitale [29].

La stérilisation du tube digestif est facilement obtenue par les polyènes : nystatine, amphotéricine B [16] et par les dérivés de l'imidazole : clotrimazole, miconazole [9].

Bien que l'efficacité de la nystatine soit parfois controversée [5, 9, 11], elle reste l'antifongique le plus prescrit sous forme de bains de bouche ou d'ovules gynécologiques à laisser fondre dans la bouche, dès l'instauration de la chimiothérapie anticancéreuse [41]. Les principaux problèmes posés par cet

antifongique sont son mauvais goût et sa faible tolérance gastro-intestinale lorsqu'il est administré à fortes doses. Les faibles doses sont mieux tolérées, mais moins efficaces [11, 35].

Parmi les agents antifongiques à action locale, le clotrimazole semble le plus efficace dans la prophylaxie comme dans le traitement des candidoses oropharyngées avec des effets secondaires minimales et une bonne tolérance [9, 14, 37, 38].

#### I.4.2.2. Antifongiques à action systémique

En plus des antifongiques topiques qui diminuent le portage endogène des champignons, on peut également utiliser des antifongiques à action systémique qui possèdent une plus grande capacité à prévenir les candidoses oropharyngées, mais aussi les infections fongiques disséminées [29].

Ces antifongiques sont utilisés dans les cas de neutropénie importante, de résistance, et dans les cas associés à une oesophagite [38].

Parmi les dérivés de l'imidazole, le miconazole et le kétoconazole préviennent de façon efficace les candidoses oropharyngées [7, 24, 41].

Cependant, ils n'empêchent pas la colonisation du tube digestif par l'espèce *C. albicans* et n'agissent pas sur les éléments fongiques présents avant le début du traitement. Ils évitent ou retardent seulement le passage d'une simple colonisation à une mycose apparente [18].

Leur efficacité dans la prévention des candidoses systémiques est prouvée bien qu'ils ne confèrent pas toujours une protection totale [30, 32].

Deux autres imidazolés récents, l'itraconazole et le fluconazole sont une bonne alternative au traitement local dans la prévention des mycoses opportunistes [28, 39, 40].

Le fluconazole notamment est efficace dans le traitement et la prophylaxie des candidoses oropharyngées chez les patients cancéreux neutropéniques [3, 6, 8, 31].



La 5-fluorocytosine est peu employée à cause de sa toxicité et surtout à cause du risque d'apparition de résistance qu'elle peut provoquer [29, 38].

Quand les candidoses sévères ne répondent pas aux traitements habituels, l'emploi d'amphotéricine B par voie parentérale peut être réalisée pendant une durée limitée afin de prévenir une invasion systémique [38].

#### I.4.2.3. Conclusion

L'utilisation d'antifongiques topiques dans la prévention des candidoses oropharyngées est préférable à celle des antifongiques systémiques, car ils entraînent moins d'effets secondaires.

Par contre, ils peuvent être inefficaces dans les cas d'immunodépression sévère et le recours aux antifongiques à action générale est indispensable pour prévenir les risques d'invasion systémique [38].

Malgré l'utilisation de nouvelles molécules, d'importants progrès restent à faire dans la prévention des complications fongiques.

Des résultats satisfaisants obtenus avec le fluconazole vont peut-être permettre l'élaboration de protocoles préventifs plus efficaces que ceux qui existent déjà afin d'éviter la survenue des infections fongiques chez les patients cancéreux neutropéniques [34].

#### I.4.3 SURVEILLANCE MYCOLOGIQUE ET BIOLOGIQUE AU COURS DE LA PROHYLAXIE

La surveillance mycologique dans la prévention des candidoses oropharyngées se fait d'une part par l'examen clinique des lésions et d'autre part par l'examen microscopique et la culture des prélèvements effectués [5, 11, 18].

Dans certaines études, la bouche est examinée deux fois par jour, un écouvillonnage buccal est réalisé avant le traitement antifongique et un deuxième est effectué si un muguet se développe [35].

Selon d'autres auteurs, les prélèvements buccaux peuvent être réalisés plusieurs fois par semaine [4], par exemple deux fois par semaine [3].

Les examens biologiques portent en général sur la surveillance du taux de leucocytes et la durée de la neutropénie [9, 29].

Dans la prophylaxie des candidoses systémiques, la surveillance porte sur la mise en culture de prélèvements provenant de différents sites : expectoration, fécès, urine, sang, avant le traitement antifongique, puis toutes les six semaines [39].

Dans d'autres études, les cultures sont réalisées seulement à partir des selles et des urines avant le traitement, puis une fois par semaine [41].

Bien que le rôle exact de la surveillance des cultures provenant de plusieurs sites reste à prouver (coût élevé, valeur limitée) [29], cette surveillance est utile car elle fournit des renseignements sur l'efficacité d'un protocole antifongique, sur le moment d'apparition des mycoses et sur le site de l'infection fongique.

#### I.4.4. THERAPEUTIQUE ANTIFONGIQUE APRES DEVELOPPEMENT CLINIQUE DES MYCOSES

L'augmentation croissante des infections fongiques disséminées observées à l'autopsie démontre clairement que les mycoses invasives représentent un risque majeur chez les patients cancéreux et immunodéprimés.

Un diagnostic précoce et la mise en oeuvre rapide d'une thérapeutique antifongique sont nécessaires pour une bonne efficacité du traitement [10].

En raison des difficultés rencontrées pour effectuer le diagnostic des candidoses systémiques, certains auteurs préconisent l'administration empirique d'antifongiques chez les patients présentant les symptômes suivants :

- Neutropénie prolongée.
- Fièvre persistante en dépit de l'administration d'antibiotiques à large spectre.
- Détérioration de l'état clinique [1, 22].

La durée du traitement antifongique n'est pas véritablement définie, mais elle doit être au moins de deux semaines et couvrir la période de neutropénie.

L'arsenal thérapeutique disponible pour le traitement des mycoses systémiques est peu étendu, et l'antifongique de référence est l'amphotéricine B par voie parentérale [1, 10, 23, 27].

Elle est le plus souvent utilisée seule à forte concentration ou parfois en association avec la 5-fluorocytosine à des doses plus faibles [10].

L'efficacité d'un tel traitement dépend en grande partie du taux de granulocytes dont l'augmentation doit être significative afin que la survie des patients soit prolongée [1].

L'amphotéricine B aura également plus de succès si les patients n'ont reçu auparavant aucune prophylaxie antifongique [23, 28].

Cependant, la valeur d'une thérapeutique antifongique empirique est difficile à démontrer surtout à cause de l'hétérogénéité de la population. Il reste aussi à définir de meilleure façon les patients pouvant bénéficier d'un tel traitement et à quel moment il doit être instauré [10].

Parmi les nouveaux imidazolés, l'itraconazole et le fluconazole semblent avoir une bonne efficacité, mais leur dosage et la durée du traitement restent à déterminer de façon plus précise [27, 34, 40].

## CHAPITRE II

# ENQUETE EPIDEMIOLOGIQUE SUR L'APPARITION DES MYCOSES AU COURS DE LA CHIMIOETHERAPIE ANTICANCEREUSE

Afin d'établir un protocole efficace dans la prophylaxie des mycoses digestives survenant sous chimiothérapie anticancéreuse, il est nécessaire de déterminer la fréquence de survenue de ces mycoses.

A la demande du Professeur OLIVIER (Service de Radiothérapie, CHRU Limoges), une étude cinétique de la flore fongique digestive a été réalisée sur un échantillon de patients traités dans le service de Radiothérapie du CHRU de Limoges.

Dans cette étude préliminaire d'une durée de sept mois, nous essayons d'établir une relation entre la cinétique d'apparition des mycoses digestives et les traitements antinéoplasiques auxquels sont soumis les malades.

Pour la majorité des patients entrant dans l'étude, un schéma prophylactique simple est mis en place à raison de quatre à cinq bains de bouche par jour de la suspension suivante :

}	Suspension d'argent colloïdal 2 %	10 ml
	Nystatine	7200000 U
	Bicarbonate de sodium	7 g
	Eau distillée	qsp 500 ml

## II.1 PROTOCOLE

### II.1.1. MATERIEL

#### II.1.1.1. Pour les prélèvements

- Ecouvillons stériles.
- Pots à coproculture stériles

#### II.1.1.2. Pour l'identification

- Pipettes Pasteur stériles.
- Öses.
- Lames et lamelles.
- Tubes à essais stériles.
- Tubes à hémolyse stériles.
- Eau distillée.
- Bleu lactique.
- Milieu de Sabouraud-chloramphénicol.
- Milieu de Sabouraud-chloramphénicol-actidione.
- Sérum humain.
- Galeries d'identification API 20 C<sup>1</sup>.

### II.1.2. POPULATION ETUDIEE

L'étude a porté sur 18 patients (11 femmes et 7 hommes) atteints de tumeur solide. Ces patients sont soit des malades n'ayant jamais été soumis à une

---

<sup>1</sup>. La Balme Les Grottes - 38390 MONTALIEU-VERCIEU

Sexe	Localisation tumeur	Date de naissance	Traitement antitumoral	Traitements associés
Féminin	Carcinome mammaire	23.10.26	5 FU 750 mg J1 Endoxan* 950 mg J1 Farmorubicine* 140 mg J1	
		03.06.29	Novantrone* 12 mg.m <sup>-2</sup> J1, J2 Mitomycine 6 mg.m <sup>-2</sup> J1 Vindésine 3 mg.m <sup>-2</sup> J1, J8, J22, J29	
		24.01.33	5 FU 1150 mg J1 à J4 Endoxan* 600 mg J1 à J4 Farmorubicine* 55 mg J2 à J4	
		25.03.48	5 Fu 1400 mg J1 à J5 Cis DDP 140 mg J1	
		17.10.52	5 FU 950 mg J1 Endoxan* 950 mg J1 Farmorubicine* 140 mg J1	
	Carcinome ovarien	23.09.30	Farmorubicine* 65 mg J1 Endoxan* 800 mg J1 Carboplatine 480 mg J1	Tamoxifène 40 mg/jour
		29.06.36	Cisplatyl* 120 mg J1 Endoxan 740 mg J2	
		25.05.43	Adriamycine* 65 mg J1 Endoxan* 820 mg J1 Carboplatine 500 mg J1	
	Carcinome digestif	19.02.09	5 FU 1600 mg J1 à J4 Mitomycine 24 mg J1	Radiothérapie après la cure de chimiothérapie
		02.12.26	5 FU 1500 mg J1 à J5 Cis DDP 150 mg J1	
16.10.27		5 FU 1000 mg.m <sup>-2</sup> J1 à J5		
15.04.21		5 FU 1850 mg J1 à J5		
26.10.30		5 FU 1800 mg J1 à J5		
Masculin	Carcinome ORL	21.05.25	5 FU 1500 mg J1 à J5 Cis DDP 200 mg J1	
		27.05.27	Cis DDP 200 mg J2 Farmorubicine* 80 mg J1 Vépéside 150 mg J1 à J3 Endoxan 400 mg J3 à J6	Radiothérapie entre chaque cure. Traitement antibiotique : • avant la 1 <sup>e</sup> cure • après la 2 <sup>e</sup> cure
		08.06.31	5 FU 1500 mg J1 à J5 Cis DDP 150 mg J1	
	Carcinome testiculaire	01.10.71	Vépéside* 140 mg J1 à J5 Cisplatyl 38 mg J1 à J5	
	Carcinome cutané	14.12.22	Vépéside* 100 mg.m <sup>-2</sup> J1 à J3 Cis DDP 100 mg.m <sup>-2</sup> J1 à J3	

Tableau n°2 : Identification des patients entrant dans l'étude.

chimiothérapie anticancéreuse auparavant, soit des malades dont le protocole de chimiothérapie a été modifié.

Dans les deux cas, pour chaque patient, le début de l'étude coïncide avec l'instauration de la première cure de chimiothérapie.

Les renseignements concernant l'identification des patients (âge, sexe, localisation de la tumeur, nature de la chimiothérapie anticancéreuse) sont reportés dans le tableau n°2.

### II.1.3. METHODOLOGIE

#### II.1.3.1. Prélèvements

##### • Nature

Les prélèvements sont réalisés :

- Au niveau de la bouche par écouvillonnage.
- Au niveau des selles par recueil de celles-ci dans des pots à coproculture stériles.

##### • Rythme

Un premier prélèvement est effectué avant l'instauration de la chimiothérapie anticancéreuse.

D'autres prélèvements sont pratiqués successivement avec une périodicité définie en fonction de la durée des cures de chimiothérapie.

Ainsi, les prélèvements auront lieu :

A J1, J5 et J15 pour les cures de cinq jours.

A J1 et J15 pour les cures de un jour.

Ce protocole est répété pour un même malade à chaque cure thérapeutique.

Pour un seul patient, les prélèvements ont été pratiqués à J1, J8, J22 et J29, car la fréquence des cures et le protocole de chimiothérapie étaient différents.



## • Traitement

- \* Les prélèvements buccaux sont effectués avec des écouvillons stériles et deux écouvillonnages sont pratiqués pour chaque prélèvement.

Les écouvillons sont frottés au niveau de la face interne des joues et au niveau des gencives. Si des plaques blanches ou un muguet buccal sont présents, les écouvillons sont passés de préférence au niveau des lésions.

Ces écouvillonnages sont réalisés :

- Avant le traitement antinéoplasique (J1).
  - Pendant le traitement pour les cures durant cinq jours (J5).
  - Entre chaque cure (J15).
- \* Le recueil des selles est effectué par le malade lui-même dans des pots à coproculture stériles. Les pots à coproculture sont distribués aux patients pendant leur hospitalisation ou lors de la visite de surveillance post-thérapeutique.

Les selles étudiées sont :

- Les dernières émises avant l'instauration du traitement antitumoral (J1).
- Celles émises le dernier jour du traitement pour les cures durant cinq jours (J5).
- Les dernières émises avant la visite de surveillance (J15).

### II.1.3.2. Identification mycologique

Les prélèvements buccaux et les selles sont traités de la manière suivante :

#### a. Examen microscopique direct du prélèvement

- Dans une goutte de bleu lactique pour l'écouvillonnage buccal par frottement de l'écouvillon sur une lame.
- Dans une goutte d'eau distillée pour les selles dont une petite quantité est prélevée avec une pipette pasteur et mise en suspension sur une lame.

L'examen direct met en évidence la présence éventuelle d'éléments fongiques et permet de vérifier s'il s'agit d'une levure.

Le nombre d'éléments est important à noter car pour certains champignons (*Candida*), normalement saprophytes des muqueuses, l'abondance des éléments peut avoir une signification pathologique.

#### b. Ensemencement du prélèvement

Chaque prélèvement est ensemencé sur un milieu de Sabouraud-Chloramphénicol et un milieu de Sabouraud-Chloramphénicol-Actidione en tubes inclinés.

Ces milieux sont placés dans une étuve à 37°C et examinés toutes les 24 heures.

#### c. Identification des colonies fongiques

##### • Caractères macroscopiques :

La description de l'aspect, de la couleur, de la forme, de la consistance des colonies obtenues sur le milieu d'isolement, ainsi que la vitesse de croissance permettent une orientation du diagnostic.

Le nombre de colonies est relevé afin d'obtenir un résultat quantitatif.

• Caractères microscopiques :

- Examen direct

Une seule colonie séparée de ses voisines est prélevée et placée entre lame et lamelle dans une goutte de bleu lactique afin de vérifier s'il s'agit d'une levure.

- Test de blastèse :

Il permet la mise en évidence de l'espèce *C. albicans* qui est la seule espèce formant des tubes germinatifs en trois à quatre heures à 37°C en sérum humain.

Une colonie d'une culture de 24 à 48 heures est prélevée à l'öse et ensemencée de façon homogène dans un tube à hémolyse stérile contenant environ 500 µl de sérum humain. Le tube est placé à l'étuve à 37°C pendant trois à quatre heures, puis une goutte de sérum est examinée au microscope.

La présence de tubes germinatifs est caractéristique de l'espèce *C. albicans* et leur nombre est en relation directe avec la virulence de la levure chez le patient.

- Caractères biochimiques :

La différenciation des diverses espèces de levures s'obtient grâce à des caractères biochimiques et physiologiques propres à chaque espèce (réduction du tétrazolium, sensibilité à l'actidione, assimilation et fermentation des sucres).

En pratique, cette détermination se fait grâce à des galeries d'identification API 20 C. Chaque cupule est ensemencée à l'aide d'une pipette pasteur à partir d'un inoculum (suspension de culture dans un milieu semigélosé stérile). La galerie est placée à l'étuve à 37°C, une première lecture s'effectue au bout de 24 heures et la deuxième au bout de 48 heures.

#### II.1.4. Surveillance biologique

Elle concerne essentiellement le taux de leucocytes sanguins.

Une numération globulaire et une formule leucocytaire sont donc réalisées avant chaque cure de chimiothérapie et si possible à chaque visite de surveillance post-thérapeutique.

### II.2. RESULTATS

#### II.2.1. EXPRESSION DES RESULTATS

##### • Conditions de traitement des prélèvements

- Les prélèvements buccaux doivent être effectués avec des écouvillons stériles ne devant pas entrer en contact avec la peau (risque de contamination).

L'examen biologique doit être fait le plus rapidement possible, sinon l'écouvillon risque de sécher et les microorganismes éventuellement présents meurent.

Si l'examen ne peut pas être effectué immédiatement, l'écouvillon peut être placé dans un milieu de Sabouraud liquide.

- L'heure d'émission des selles doit être notée (délai d'attente inférieur à une heure) et l'examen biologique est également effectué dans les plus brefs délais pour éviter la prolifération des microorganismes.

##### • Variation cinétique de la flore fongique au cours de la chimiothérapie anticancéreuse

- Elle correspond à l'évaluation quantitative des levures dans le temps.

- Légendes des tableaux :

- NFS : taux de leucocytes
  - aucune flèche : taux normal
  - ! : 1500 par  $\text{mm}^3$  à 4000 par  $\text{mm}^3$
  - !! :  $\leq 1500$  par  $\text{mm}^3$
  - !!! : aplasie médullaire
  
- Examen mycologique : nombre de colonies relevé sur milieu de Sabouraud-Chloramphénicol :
  - O : aucune colonie
  - + : 1 à 10 colonies
  - ++ : 11 à 50 colonies
  - +++ : > 50 colonies
  
- Début des cures de chimiothérapie : \*
  
- Période de prophylaxie
  
- B = bouche  
S = selles

## II.2.2. TABLEAUX DE RESULTATS

Les résultats obtenus sont rassemblés dans les tableaux n°3 à 7 au niveau desquels les patients sont regroupés par sexe et par type de lésion.

Nous avons observé les résultats suivants :

- Carcinome génital (tableau n°3)
  - \* Deux cas avec prophylaxie et sans mycose.
  - \* Un cas sans prophylaxie et avec mycose.
  - \* Un cas sans prophylaxie et sans mycose.
- Carcinome cutané (tableau n°4)
  - \* Un cas sans prophylaxie et sans mycose.
- Carcinome digestif (tableau n°5)
  - \* Cinq cas avec prophylaxie et sans mycose.
- Carcinome mammaire (tableau n°6)
  - \* Quatre cas avec prophylaxie et sans mycose.
  - \* Un cas avec prophylaxie et avec mycose.
- Carcinome ORL (tableau n°7)
  - \* Deux cas avec prophylaxie et sans mycose.
  - \* Un cas sans prophylaxie et avec mycose.
- Au total :
  - \* Treize cas avec prophylaxie et sans mycose.
  - \* Un cas avec prophylaxie et avec mycose.
  - \* Deux cas sans prophylaxie et sans mycose.
  - \* Deux cas sans prophylaxie et avec mycose.

<b>CARCINOME GENITAL</b>		Nombre de levures											
Sexe	Nombre	Traitement	J1 *	J15	J28 *	J42	J55 *	J69	J82 *	J96	J109 *	J123	
Féminin	1	Farmorubicine°		I						!!!			
		Endoxan° Carboplatine	B	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	1 <sup>■</sup>	Adriamycine° Endoxan° Carboplatine											
		Cis platyl° Endoxan°	S	+ à +++	0 à ++	0 à +	+	0	+	+	++	0	0
	Masculin	1	Vépéside° Cis platyl°	B	0	0	0	0	0	0			
			S	0	+	+	+						

■ prophylaxie antifongique dès J1

Tableau n°3 : Evaluation quantitative des levures dans le temps chez les patients avec carcinome génital

<b>CARCINOME CUTANE</b>				Nombre de levures			
Sexe	Nombre	Traitement	J1 *	J15	J28 *	J32	
Masculin	1	Cis DDP	0	0	!	0	
		Vépeside°	S	+	+	+	

Tableau n°4 : Evaluation quantitative des levures dans le temps  
chez les patients avec carcinome cutané



<b>CARCINOME DIGESTIF</b>			Nombre de levures									
Sexe	Nombre	Traitement	J1 *	J15	J28 *	J32	J55 *	J59	J82 *	J86		
Féminin	1	5 FU Mitomycine	0	0	I 0	0	0	0	I 0	0		
	1	Cis DDP 5 FU										
	1	5 FU	+	0 à +	0	0	0	0	0	0		
Masculin	2	5 FU	B	0 à +	0 à +	0 à +	0	0	0	0		
			S	++	+ à +++	+ à +++	+ à +++	+	+			

Tableau n°5 : Evaluation quantitative des levures dans le temps chez les patients avec carcinome digestif

<b>CARCINOME MAMMAIRE</b>		Nombre de levures					
Sexe	Nombre	Traitement	J1 *	J15	J28 *	J42	J55 *
Féminin	3	Farmorubicine° Endoxan° 5 FU	B	0 à ++	0	0	0
			S	0 à ++	0	0	0
Féminin	1	Novantrone° Mitomycine Vindésine	J1 *	J15	J42	J55 *	J59
			B	0	+++	+++	+++
			S	++	+	+++	+++
	1	5 FU Cis DDP	J1 *	J15	J42	J55 *	J82 *
			B	0	+++	+++	+++
			S	+		+++	+++

Tableau n°6 : Evaluation quantitative des levures dans le temps chez les patients avec carcinome mammaire

<b>CARCINOME ORL</b>		Nombre de levures											
Sexe	Nombre	Traitement	J1 *	J15	J28 *	J42	J55 *	J69	J82 *	J86	J109 *	J123	
Masculin	2	Cis DDP 5 FU	B	0	0	0	0	0					
			S	0 à ++	0	0	0	0					
	1	Cis DDP Farmorubicine° Vépéside° Endoxan°	B	++	+++	+	!!	++	+	!!	++	+	0
			S	++	+++	+++	++	+	+++	++	++	+	+

Tableau n°7 : Evaluation quantitative des levures dans le temps  
chez les patients avec carcinome ORL

## II.3. DISCUSSION

### II.3.1. DIFFICULTES DE L'ENQUETE

La principale difficulté rencontrée au cours de cette enquête a été la faible participation des patients. Comme ce type d'étude nécessite la coopération des malades, il est important d'obtenir leur consentement avant d'effectuer tout prélèvement ; or un pourcentage élevé de patients a refusé d'entrer dans le protocole d'étude.

Très souvent, les patients ont refusé les contraintes liées :

- A la nature des prélèvements : le prélèvement concernant les selles est effectué par le malade lui-même.
- Au rythme des prélèvements : le protocole établi impose au malade de revenir à l'hôpital entre chaque cure de chimiothérapie pour une visite de surveillance.
- A la longueur de l'étude : il est nécessaire de suivre le malade pendant plusieurs cures de chimiothérapie afin d'obtenir une variation quantitative de la flore fongique digestive dans le temps.

En fait, le refus de participation des patients est lié en grande partie à leur état de santé et au contexte psychologique particulier dans lequel ils se trouvent.

Les autres raisons pouvant expliquer le nombre limité de malades inclus dans l'étude sont :

- Une diminution des hospitalisations pendant la période d'été durant laquelle une partie de l'étude a été réalisée.
- Les restrictions imposées par le protocole en ce qui concerne le choix des patients (malade nouveau atteint de tumeur solide et traité par chimiothérapie anticancéreuse).

## II.3.2. COMMENTAIRES SUR LE PROTOCOLE

### II.3.2.1. Validité

#### • Nature des prélèvements

Dans la plupart des enquêtes rapportées dans la littérature, les prélèvements les plus fréquemment réalisés sont ceux de la cavité buccale.

Les prélèvements des selles ont lieu surtout quand des cultures de plusieurs sites (urine, sang, peau) sont effectuées pour la recherche de mycoses disséminées [7].

Comme le but de notre enquête est d'étudier la flore fongique digestive, il est important d'effectuer des prélèvements au niveau de la bouche et au niveau des selles afin d'établir une relation entre la présence des levures au niveau intestinal et buccal.

#### • Rythme des prélèvements

Le rythme est variable d'une étude à l'autre, mais en général, le premier prélèvement est toujours réalisé avant l'instauration du traitement antitumoral [7, 33, 36].

D'autres prélèvements sont réalisés :

- Soit si un muguet buccal se développe afin de confirmer le diagnostic de candidose orale [4, 9, 11].
- Soit une à deux fois par semaine [3, 7].
- Soit à J14, jour correspondant au point de myélosuppression maximale [36].

Dans notre protocole, les prélèvements sont effectués avant l'instauration du traitement (J1), pendant la cure de chimiothérapie (J5) et entre chaque cure (J15). Ce rythme de prélèvement correspond donc à ceux de la littérature.

- Diagnostic

- L'examen clinique de la bouche est très important. Dans plusieurs études [9, 18], le prélèvement buccal est réalisé quand une apparence de muguet buccal est notée auparavant, afin de confirmer le diagnostic. Par contre, dans le cas où aucun signe clinique n'est retrouvé, le prélèvement n'a pas lieu.

Dans notre enquête, les prélèvements sont systématiques même si les signes cliniques d'une candidose orale ne sont pas toujours présents. Cela permet la mise en évidence des patients porteurs asymptomatiques de levures ou de candidoses dont les signes cliniques sont difficiles à visualiser.

- En plus de l'examen clinique, le diagnostic d'une candidose est basé sur l'examen direct des prélèvements et leur mise en culture [3, 7, 37].

#### II.3.2.2. Rigueur

Les prélèvements ont été effectués dans les conditions rigoureuses habituelles : écouvillons et pots à coprocultures stériles, rapidité de traitement des prélèvements. Cependant, il faut noter que dans quelques cas :

- L'écouvillonnage buccal n'a pas pu être réalisé à distance de la prise des bains de bouche antifongiques.
- Le traitement des prélèvements au niveau des selles n'a pas été aussi rapide que les conditions l'exigent.

Ceci a pu entraîner des modifications au niveau du portage endogène des levures et il est important de pondérer les résultats obtenus.

### II.3.3. DISCUSSION SUR LES RESULTATS

#### II.3.3.1. Fréquence des mycoses

- Sur les 18 patients inclus dans l'étude, trois ont développé une candidose orale. Parmi ces trois patients, l'un suivait le schéma prophylactique antifongique et les deux autres ne le suivaient pas.

Les résultats obtenus coïncident avec les faits suivants :

- *C. albicans* est l'espèce responsable de la majorité des infections fongiques digestives survenant sous chimiothérapie anticancéreuse [13, 14].
- Parmi les infections fongiques digestives, la candidose orale est la plus commune [12, 35].

Actuellement, 25 à 30 % des patients hospitalisés pour subir un traitement antitumoral développent une candidose oropharyngée [2, 3].

Dans notre enquête, le pourcentage de candidose orale est un peu moins élevé. Ceci peut s'expliquer par le fait que la majorité des patients (13/18) utilisaient des bains de bouche antifongiques qui ont pu diminuer le portage des levures dans la bouche.

- Les résultats obtenus au niveau des selles montrent que la présence de *C. albicans* dans la bouche est toujours associée à des cultures de selles positives, alors que l'inverse n'est pas vérifié.

Ceci concorde avec le fait que le tractus gastro-intestinal constitue le réservoir majeur de *C. albicans* et que la colonisation de la cavité buccale est secondaire à celle du tube digestif [7, 29]. Cependant, comme les cultures de selles sont positives dans 20 à 25 % des cas chez les personnes saines, il est difficile de différencier une candidose intestinale vraie d'une simple colonisation, même si le taux d'infestation est théoriquement plus élevé chez les cancéreux [29].

En conclusion, il est difficile de déterminer le pourcentage de candidose intestinale survenant sous chimiothérapie anticancéreuse.

### II.3.3.2. Relation aplasie-mycose

La présence des levures au niveau du tube digestif est en relation directe avec la chute du taux de leucocytes sanguins [11, 13, 17, 26, 30].

On observe une croissance importante des levures surtout lorsque le taux de globules blancs est inférieur à 1500 par  $\text{mm}^3$  [16].

Dans un seul cas, des levures sont présentes en grande quantité au niveau du tube digestif sans qu'une diminution du taux de globules blancs soit notée.

### II.3.3.3. Relation tumeur-mycose

Dans notre enquête, la croissance des levures dans le tube digestif ne semble pas liée à la localisation de la tumeur.

Dans deux études [13, 21], il apparaît pourtant que certains types de cancers sont plus souvent associés à une candidose que d'autres.

Mais c'est surtout l'agressivité et l'étendue de la maladie néoplasique qui entrent en jeu dans le processus de développement des levures [13]. Ainsi, on observe une fréquence des candidoses orales plus élevée chez les patients au stade terminal de leur maladie que chez les autres [4].

### II.3.3.4. Relation chimiothérapie-mycose

Au vu de nos résultats, il est difficile de déterminer quelle est l'action directe des traitements utilisés sur la prolifération des levures, car tous les antitumoraux favorisent la survenue des mycoses par la neutropénie qu'ils entraînent.

Certains anticancéreux possèdent des actions myélosuppressive et immunosuppressive plus importantes que d'autres [8], ainsi qu'une toxicité élevée vis-à-vis des muqueuses [5, 8, 12], mais l'augmentation des mycoses est liée en grande partie à l'évolution de la chimiothérapie anticancéreuse et à l'utilisation d'antitumoraux de plus en plus puissants [12, 19].



### II.3.3.5. Limites de l'enquête

La détermination de la période privilégiée d'apparition des mycoses sous traitement antitumoral, ainsi que celle des facteurs favorisant la survenue de ces mycoses sont difficiles à réaliser à partir d'un échantillon réduit de patients.

Le moment d'apparition d'une candidose digestive est variable pour chaque patient et dépend de nombreux facteurs : intensité de la chimiothérapie anticancéreuse, étendue de la tumeur, état du système immunitaire du malade. Interviennent également : l'âge, la réaction individuelle de chaque patient au traitement, les thérapeutiques associées, la prise ou non d'une prophylaxie antifongique pendant le traitement antitumoral.

Pour généraliser des résultats et établir des relations tumeur-mycose et chimiothérapie-mycose, il faudrait que chaque type de tumeur et que chaque protocole de chimiothérapie anticancéreuse soient représentés par un plus grand nombre de patients.

II.3.4. EFFICACITE DU SCHEMA PROPHYLACTIQUE PRECONISE  
DANS LE SERVICE DE RADIOTHERAPIE DU CHRU DE  
LIMOGES

II.3.4.1. Présentation de la suspension antifongique

• Formule

{	Suspension d'argent colloïdal 2 %	10 ml
	Nystatine	7200000 U
	Bicarbonate de sodium	7 g
	Eau distillée	qsp 500 ml

• Posologie : quatre à cinq bains de bouche par jour.

• Mode d'action

Cette suspension associe l'action :

- D'un antiseptique et anti-inflammatoire local : l'argent colloïdal.
- D'un antifongique à action locale : la nystatine.
- D'un sel alcalin : le bicarbonate de sodium.

Elle va avoir pour rôle :

- De nettoyer et de lubrifier la cavité buccale (destruction du mucus par le bicarbonate de sodium et désinfection par l'argent colloïdal) [8].
- De prévenir et de traiter les candidoses orales (alcalinisation de la cavité buccale par le bicarbonate de sodium et diminution du portage buccal de *C. albicans* par la nystatine).

• Des bains de bouche à base d'antiseptiques et d'antifongiques sont souvent préconisés dans la prévention des infections fongiques. Ces produits sont utilisés soit en les associant dans une même suspension, soit en alternance, en moyenne toutes les six heures [5, 8].

#### II.3.4.2. Efficacité du protocole préventif

- Chez tous les malades, l'utilisation des bains de bouche entraîne un soulagement de la douleur et une diminution de l'inflammation buccale causée par la chimiothérapie anticancéreuse.
- Dans la majorité des cas, ce protocole préventif inhibe la croissance des levures au niveau de la cavité buccale (13 cas sur 18) et entraîne la régression d'une mycose buccale chez deux patients qui n'avaient pas reçu de prophylaxie antifongique auparavant.

Chez une seule personne, on observe la présence de nombreuses levures malgré la prévention antifongique ; la santé de la patiente était précaire et le processus néoplasique étendu.

- Bien que l'activité de la nystatine soit parfois controversée [11], son utilisation chez les patients immunodéprimés reste fréquente. Elle est considérée comme l'antifongique de référence dans la prophylaxie des candidoses oropharyngées [41].

#### II.3.4.3. Intérêt du schéma prophylactique

Le schéma prophylactique proposé est simple, peu coûteux et bien supporté par les patients.

Les seuls effets secondaires enregistrés sont la saveur métallique de l'argent colloïdal et le goût déplaisant de la nystatine pouvant entraîner nausées et vomissements [35].

Ces effets indésirables associés à la contrainte de la prise des bains de bouche n'ont pas altéré le suivi du protocole antifongique car tous les patients soumis à cette prophylaxie ont très bien compris l'utilité d'une telle prévention.

## CONCLUSION

La majorité des patients qui présentent une infection localisée à *Candida* développent une candidose orale dès que les conditions favorables à la multiplication des levures apparaissent.

Ainsi, plus de la moitié des patients atteints de cancer sont porteurs de levures au moment de leur entrée à l'hôpital et risquent de développer une mycose digestive en cas de neutropénie et de traitement antibiotique ou stéroïdien [41].

Comme le schéma prophylactique proposé dans le service de Radiothérapie du CHRU de Limoges est bien accepté par les patients et sans effet secondaire notable, il pourrait être mis en place de façon systématique avant toute chimiothérapie anticancéreuse.

L'utilisation d'un schéma prophylactique antifongique simple, visant à diminuer le portage endogène des levures est en effet préférable à celle d'une thérapeutique systémique, souvent difficile à maîtriser et d'efficacité limitée.

Jusqu'à présent, la nystatine constitue l'antifongique de référence dans la prévention des candidoses digestives.

Des études récentes ont évalué l'efficacité de nouvelles molécules, comme l'itraconazole et le fluconazole.

Les résultats encourageants obtenus avec ces médicaments vont peut-être ouvrir de nouvelles perspectives dans la prophylaxie des candidoses digestives, car il ne faut pas perdre de vue que le confort digestif du patient est primordial pour le bon déroulement des traitements antitumoraux.

# BIBLIOGRAPHIE

1. BODEY G.P.  
Candidiasis in cancer patients.  
*Am. J. Med.* 77 13-19 1984.
2. BODEY G.P.  
Antifungal prophylaxis with fluconazole in solid tumors and lymphoma.  
Abstract of the symposium on fungal infections in cancer patients :  
fluconazole, first of a new class. London, September 3, 1989.
3. BODEY G.P., SAMONIS G., ROLSTON K.  
Prophylaxie de la candidose oropharyngée par le fluconazole.  
Abstract of the fifth international symposium on infections on the  
immunocompromised host, Noordwijkerhout, The Netherlands, June 1988.
4. BOGGS D.R., WILLIAMS A.F., HOWELL A.  
Trush in malignant neoplastic disease.  
*Arch. Intern. Med.* 107 354-360 1961.
5. BOTTOMLY W.K., PERLIN E., ROSS R.R.  
Antineoplastic agents and their oral manifestations.  
*Oral Surg.* 44 527-535 1977.
6. BRAMMER K.W.  
Overview of fluconazole.  
Abstract of the symposium on fungal infections in cancer patients :  
fluconazole, first of a new class. London, September 3, 1989.

7. BRINCKER H.  
Prevention of mycosis in granulocytopenic patients with prophylactic fluconazole treatment.  
*Mykosen* 26 242-247 1983.
8. CARL W.  
Soins buccaux et dentaires des cancéreux traités par irradiation et chimiothérapie.  
*Med. Hyg.* 40 3434-3441 1982
9. CHARAK B.S., PARIKH P.M., BANAVALI S.D, MODI A., SAIKIA T.K., GOPAL R., ADVANI S.H.  
Comparison of clotrimazole with nystatin in preventing oral candidiasis in neutropenic patients.  
*Indian J. Med. Res.* 88 416-420 1988.
10. COHEN J.  
Empirical antifungal therapy in neutropenic patients.  
*J. Antimicrob. Chemother.* 13 409-411 1984.
11. DE GREGORIO M.W., LEE W.M.F., RIES C.A.  
*Candida* infections in patients with acute leukemia : ineffectiveness of nystatin prophylaxis and relationship between oropharyngeal and systemic candidiasis.  
*Cancer* 50 2780-2784 1982.
12. DREIZEN S.  
Oral candidiasis.  
*Am. J. Med.* 77 28-33 1984.
13. DREIZEN S., BODEY G.P., RODRIGUEZ V.  
Oral complications of cancer chemotherapy.  
*Postgrad. Med.* 58 75-82 1975.
14. DREIZEN S., BODEY G.P., VALDIVIESO M.  
Chemotherapy-associated oral infections in adults with solid tumors.  
*Oral Surg.* 55 113-120 1983.



## 15. DROUHET E.

Champignons opportunistes et mycoses iatrogènes.

Bull. Inst. Pasteur 70 391-464 1972.

## 16. DROUHET E., DUPONT B.

Infections mycosiques et parasitaires au cours du traitement immunosuppresseur.

Path. Biol. 24 99-116 1976.

## 17. GOLD J.W.M.

Opportunistic fungal infections in patients with neoplastic disease.

Am. J. Med. 76 458-463 1984.

## 18. HANSEN R.M., REINERIO N., SOHNLE P.G., ABRAMS R.A., RITCH P.S., LIBNOCH J.A., ANDERSON T.

Ketoconazole in the prevention of candidiasis in patients with cancer : a prospective, randomized, controlled, double-blind study.

Arch. Intern. Med. 147 710-712 1987.

## 19. HAY R.J.

Epidemiology of fungal infections in cancer patients.

Abstract of the symposium on fungal infections in cancer patients : fluconazole, first of a new class. London, September 3, 1989.

## 20. HICKEY A.J., TOTH B.B., LINDQUIST S.B.

Effect of intravenous hyperalimentation and oral care on the development of oral stomatitis during cancer chemotherapy.

J. Am. Dent. Assoc. 47 188-193 1982.

## 21. HUTTER R.V., COLLINS H.S.

The occurrence of opportunistic fungus infections in a cancer hospital.

Lab. Invest. 11 1035-1045 1962.

## 22. KARABINIS A., HILL C., LECLERQ B., TANCREDE C., BAUME D., ANDREMONT A.

Risk factors for candidemia in cancer patients : a case-control study.

J. Clin. Microbiol. 26 429-432 1988.

## 23. KLASTERSKY J.

Principles of prophylaxis and treatment strategies.

Abstract of the symposium on fungal infections in cancer patients : fluconazole, first of a new class. London, September 3, 1989.

## 24. KONIG H.J., GEORGIU A., KRAFT P., MAYER U.

Prophylaxis of fungal infections with ketoconazole in cancer patients receiving cytostatic therapy.

*Mycoses* 31 324-329 1988.

## 25. LINDQUIST S.F., HICKEY A.J., DRANE J.B.

Effect of oral hygiene on stomatitis in patients receiving cancer chemotherapy.

*J. Prosthet. Dent.* 40 312-314 1978.

## 26. MAKSYMIUK A.W., THONGPRASERT S., HOPFER R., LUNA M., FAINSTEIN V., BODEY G.P.

Systemic candidiasis in cancer patients.

*Am. J. Med.* 77 20-27 1984.

## 27. MARTINO P., MICOZZI A., VENDITTI M., RACCAH R., GIRMENIA C., MANDELLI F.

Treatment of systemic infections with fluconazole.

Abstract of the symposium on fungal infections in cancer patients : fluconazole, first of a new class. London, September 3, 1989.

## 28. MEUNIER F.

Treatment of oropharyngeal and esophageal candidiasis with fluconazole.

Abstract of the symposium on fungal infections in cancer patients : fluconazole, first of a new class. London, September 3, 1989.

## 29. MEUNIER-CARPENTIER F.

Treatment of mycoses in cancer patients.

*Am. J. Med.* 74 74-79 1983.

## 30. MEUNIER-CARPENTIER F.

Prophylaxis of fungal infections in neutropenic cancer patients.

*Schweiz. Med. Wschr.* 113 15-19 1983.

## 31. MEUNIER F., KLASTERSKY J.

Recent developments in prophylaxis and therapy of invasive fungal infections in granulocytopenic cancer patients.

Eur. J. Cancer Clin. Oncology 24 539-544 1988.

## 32. MOODY M.R., YOUNG V.M., MORRIS M.J., SCHIMPF S.C.

*In vitro* activities of miconazole, miconazole nitrate, and ketoconazole alone and in combination with rifampicin against *Candida spp* and *Torulopsis glabrata* recovered from cancer patients.

Antimicrob. Agents Chemother. 17 871-875 1980.

## 33. PETERSON D.E., MINAH G.E., OVERHOLSER C.D., SUZUKI J.B., DE PAOLA L.G., STANSBURY D.M., WILLIAMS L.T., SCHIMPF S.C.

Microbiology of acute periodontal infection in myelosuppressed cancer patients.

J. Clin. Oncol. 5 1461-1468 1987.

## 34. PHILPOTT-HOWARD J.

Antifungal prophylaxis with fluconazole in neutropenics.

Abstract of the symposium on fungal infections in cancer patients: fluconazole, first of a new class. London, September 3, 1989.

## 35. QUINTILIANI R., OWENS N.J., QUERCIA R.A., KLIMEK J.J., NIGHTINGALE C.H.

Treatment and prevention of oropharyngeal candidiasis.

Am. J. Med. 77 44-48 1984.

## 36. REYNOLDS M.A., MINAH G.E., PETERSON D.E., WEIKEL D.S., WILLIAM L.T., OVERHOLSER C.D., DE PAOLA L.G., SUZUKI J.B.

Periodontal disease and oral microbial successions during myelosuppressive cancer chemotherapy.

J. Clin. Periodontal. 16 185-189 1989.

## 37. SHECHTMAN L.B., FUNARO L., ROBIN T., BOTTON E.J., CUTTNER J.

Clotrimazole treatment of oral candidiasis in patients with neoplastic disease.

Am. J. Med. 76 91-94 1984.

## 38. TRIER J.S., BJORKMAN D.J.

Esophageal, gastric, and intestinal candidiasis.

Am. J. Med. 77 39-43 1984.

39. VANDEBROEK J., LEEMPOELS J., VAN CUTSEM J., DE CREE J.,  
VERHAGEN H.

Prophylaxis of fungal infections in solid tumor patients with itraconazole.

Abstract of the 4<sup>th</sup> international symposium on infections in the immunocompromised host. Ronneby Brun, Sweden, June 15-19, 1986.

## 40. VANT WOUT J.W., MATTIE M., VAN FURTH R.

Comparison of the efficacies of amphotericin B, fluconazole, and itraconazole against a systemic *Candida albicans* infection in normal and neutropenic mice.

Antimicrob Agents Chemother. 33 147-151 1989.

## 41. VOGLER W.R., MALCOM L.G., WINTON E.F.

A randomized trial comparing ketoconazole and nystatin prophylactic therapy in neutropenic patients.

Cancer Invest. 5 267-273 1987.

# TABLE DES MATIERES

PLAN	7
INTRODUCTION	9
CHAPITRE I : EPIDEMIOLOGIE ET PROPHYLAXIE DES MYCOSES SURVENANT SOUS CHIMIOOTHERAPIE ANTICANCEREUSE	12
I.1. Incidence des mycoses chez les patients cancéreux	13
I.2. Notion de germe opportuniste	13
I.3. Facteurs en cause et conditions d'apparition des mycoses	14
I.3.1. Paramètres reflétant l'état de la réponse immunitaire du patient	14
I.3.1.1. Neutropénie	15
I.3.1.2. Durée de la neutropénie	15
I.3.1.3. Autres facteurs en cause	16

I.3.2. Rôle de la tumeur	16
I.3.3. Rôle des thérapeutiques antitumorales	17
I.3.3.1. Rôle des antibiotiques	18
I.3.3.2. Rôle des corticoïdes	18
I.3.3.3. Rôle des antitumoraux	19
I.4. Mesures prophylactiques	21
I.4.1. Hygiène buccodentaire	21
I.4.1.1. Objectifs	21
I.4.1.2. Moyens mis en oeuvre	22
I.4.2. Chimio-prévention	23
I.4.2.1. Antifongiques à action locale	23
I.4.2.2. Antifongiques à action systémique	24
I.4.2.3. Conclusion	25
I.4.3. Surveillance mycologique et biologique au cours de la prophylaxie	25
I.4.4. Thérapeutique antifongique après développement clinique des mycoses	26
CHAPITRE II : ENQUETE EPIDEMIOLOGIQUE SUR L'APPARITION DES MYCOSES AU COURS DE LA CHIMIO-THERAPIE ANTICANCEREUSE	28
II.1. Protocole	30

II.1.1. Matériel	30
II.1.1.1. Pour les prélèvements	30
II.1.1.2. Pour l'identification	30
II.1.2. Population étudiée	30
II.1.3. Méthodologie	32
II.1.3.1. Prélèvements	32
II.1.3.2. Identification mycologique	33
II.1.4. Surveillance biologique	36
II.2. Résultats	36
II.2.1. Expression des résultats	36
II.2.2. Tableaux de résultats	38
II.3. Discussion	44
II.3.1. Difficultés de l'enquête	44
II.3.2. Commentaires sur le protocole	45
II.3.2.1. Validité	45
II.3.2.2. Rigueur	46
II.3.3. Discussion sur les résultats	47
II.3.3.1. Fréquence des mycoses	47
II.3.3.2. Relation aplasie-mycose	48
II.3.3.3. Relation tumeur-mycose	48
II.3.3.4. Relation chimiothérapie-mycose	48



II.3.3.5. Limites de l'enquête	49
II.3.4. Efficacité du schéma prophylactique préconisé dans le service de Radiothérapie du CHRU de Limoges	50
II.3.4.1. Présentation de la suspension antifongique	50
II.3.4.2. Efficacité	51
II.3.4.3. Intérêt	51
CONCLUSION	52
BIBLIOGRAPHIE	54

---

Pascale GRANGER - CINETIQUE D'APPARITION DES MYCOSES DIGESTIVES  
AU COURS DES CHIMIOETHERAPIES ANTICANCEREUSES : Etude de  
l'efficacité d'un schéma prophylactique antifongique - 65 pages.

(Thèse : Pharmacie, Limoges, 1990)

---

## RESUME

Au cours d'une étude préliminaire d'une durée de sept mois, dans laquelle ont été inclus 18 patients atteints de tumeur solide et traités par chimiothérapie anticancéreuse, nous essayons d'établir une relation entre la cinétique d'apparition des mycoses digestives et les traitements antinéoplasiques auxquels sont soumis les malades.

Il ressort de cette enquête :

- qu'il est difficile de déterminer les rôles propres de la tumeur et de la chimiothérapie anticancéreuse dans la survenue d'une mycose digestive.
- que les candidoses orales sont toujours liées à une diminution des défenses immunitaires de l'hôte et plus particulièrement à une baisse du taux de leucocytes sanguins.
- qu'un protocole antifongique simple à base de nystatine et d'argent colloïdal est efficace dans la prévention des candidoses oropharyngées chez la majorité des patients.

---

## MOTS CLES

Chimiothérapie anticancéreuse, Mycose digestive,  
Prophylaxie antifongique, Tumeur solide.

---