

## Administration prolongée d'antibiotiques, moniliase et autres complications biologiques,

PAR

P. G. JANSSENS & P. BRUTSAERT.

(Reçu pour publication le 12 juillet 1952.)

---

La vogue des antibiotiques est énorme. Leur popularité est à la fois le fruit des guérisons spectaculaires qu'ils provoquent et de la vulgarisation paramédicale et commerciale qui est de mode. Les succès obtenus et la confiance illimitée savamment entretenue dans le public, entraînent une utilisation extensive, voire abusive de ces dérivés : ne signalait-on pas récemment qu'aux États-Unis, 30 % des cas cherchant un avis médical seraient susceptibles d'être traités par l'un ou l'autre de ces produits.

Certes on a appris à connaître et appréhender certaines réactions toxiques qui peuvent suivre l'administration des antibiotiques. On redoute les troubles vestibulaires et la surdité post-streptomycine. On se défie des sensibilisations suite aux applications topiques de pénicilline. On veille davantage à ne pas se laisser trop aisément forcer la main par le malade, qui y voit erronément sa seule planche de salut. Les notions de germes résistants d'emblée ou à échelons, de tolérance variable aux divers antibiotiques ont acquis droit de cité. On arrive peu à peu à la sélection scientifique de l'antibiotique de choix, seul procédé permettant, et d'apporter au malade le produit le plus actif, et de respecter au mieux les intérêts du répondant économique.

Sans doute passerons-nous ce nouveau cap sans trop d'ennuis, et comme toujours guidés par l'expérience et calmés par le temps, arriverons-nous peu à peu à une saine conception des résultats qu'on peut attendre logiquement des antibiotiques et des écueils qui sont à éviter. Mais ceci ne doit pas nous détourner trop rapidement des réactions toxiques engendrées par les derniers en date des antibiotiques. On se plaît généralement à déclarer que le chloramphenicol, l'auréomycine et la terramycine en particulier, sont des produits grosso modo inoffensifs. On admet tout au plus qu'ils

provoquent des nausées, des vomissements, parfois des diarrhées, rarement des éruptions cutanées ou une fièvre médicamenteuse.

Cet agréable optimisme n'est pas sans danger et sans doute n'est-il ni trop tôt, ni superflu d'accorder une attentive considération aux incidents et complications qui s'accumulent. Dans cet ordre d'idées nous tenons à signaler le rôle du chloramphenicol. Jusque tout récemment ce médicament a joui d'une réputation de remède quasi inoffensif, malgré que de loin en loin on signalait à la suite de son utilisation, des atteintes discrètes du système hématopoïétique. Toutefois sa structure chimique, comportant un radical nitrobenzène, aurait mérité de retenir davantage l'attention. Des études déjà anciennes, et notamment celles de Kracke et Parker (10) ayant trait au danger inhérent au radical benzène pour certains individus, qui présentent une idiosyncrasie congénitale ou acquise pour ces dérivés, et se révélant sous forme d'anémie aplastique, constituaient un avertissement sérieux. La publication d'une série de complications mortelles de ce genre, par Claudon et coll. (2), Smiley et coll. (19) et Sturgeon (20), est venue confirmer la réalité du danger. L'alerte donnée sous cette forme brutale incitera à rechercher dorénavant soigneusement parmi la foule des individus insensibles ceux pour qui le produit est nocif. On évitera de traiter au chloramphenicol les personnes en état de leucopénie ou d'hypoplasie médullaire. Un contrôle sanguin systématique avant et au cours d'une telle thérapie permettra d'éviter par ailleurs les anémies hémolytiques, les granulopénies, les arrêts de la maturation des éléments jeunes et de la formation des plaquettes sanguines. Observée à temps, la réversibilité est acquise par simple arrêt de la médication.

Mais l'attention, en particulier des auteurs américains, avait été portée plus spécialement sur les ennuis gastro-intestinaux engendrés par l'usage prolongé des antibiotiques, notamment l'auréomycine et la terramycine. Dans la littérature on signale, de plus en plus fréquemment, une irritation de la bouche et de la langue, toujours gênante et douloureuse, parfois ulcérate. Nous avons observé ces troubles chez nos patients avec une régularité très grande et nous ajouterions volontiers que le tractus digestif tout entier est entrepris jusqu'à l'anus, qu'il semble y avoir des altérations dans les voies respiratoires et parfois dans la cavité vaginale et le système urinaire.

Or, nous avons été surpris de constater que chez nos patients ces troubles s'accompagnaient fréquemment d'un développement absolument anormal de levures, dans ces diverses cavités, dans les crachats et dans les selles. Ceci n'est d'ailleurs pas nouveau. Dearing et Heilman (3, 4) l'ont observé, tant par examen sur lames que par cultures, au cours de leurs essais de préparation de malades pour

la chirurgie intestinale. On déduit d'ailleurs aisément de leurs tableaux que la présence de levures est d'autant plus marquée que le reste de la flore intestinale est plus complètement détruit. Les selles de 82,5 % des personnes ainsi préparées contiennent un nombre anormalement élevé de monilias. Il est à remarquer, par contre, que dans la majorité des cas où la flore intestinale est résistante, notamment quand les *E. coli* et *S. faecalis* ne sont pas éliminés, cette surabondance de levures ne se rencontre pas. Cette constatation est particulièrement évidente pour les intestins traités par des sulfamides non résorbables, ceux-ci stérilisant moins complètement la flore présente.

Il ne s'agit a priori que d'un phénomène banal, les organismes sensibles sont détruits et les résistants ont l'occasion d'envahir le milieu, ceci même en présence d'une concentration très forte de l'antibiotique. Ce qui est plus curieux, c'est que ce développement exagéré d'un commensal habituel, tant de la cavité buccale que du tractus digestif, du système respiratoire, des organes génito-urinaires et de la peau occasionne des troubles indéniables. La bouche et la langue sont rouges, enflammées et sensibles, tant spontanément qu'au passage des aliments. Les selles ont perdu entièrement leur odeur caractéristique, sont pâteuses, ne collent plus au verre et s'accompagnent de rectite et de prurit anal. En d'autres occasions le système broncho-pulmonaire est atteint à son tour, les crachats renferment de très nombreuses levures dont la présence semble rendre le milieu favorable à une surinfection bactérienne très dangereuse, celle notamment à staphylocoques dorés.

Woods et coll. (21) ont observé 25 cas cliniques de moniliase, cas confirmés par culture et dont le développement leur apparaît comme une conséquence directe de la thérapeutique antibiotique : ce sont 20 infections de la cavité bucco-pharyngienne, 3 de troubles intestinaux et 2 cas de complications pulmonaires.

Merliss et Hoffmann (15) ont décrit chez 8 patients ayant absorbé de l'auréomycine, du chloramphenicol ou de la terramycine une symptomatologie buccale, rectale, vaginale et pulmonaire similaire. Mais ils attirent en plus l'attention sur un syndrome du type « sprue » avec surcharge graisseuse des selles et une image radiologique typique du grêle.

Manheim (14) décrit avant tout un syndrome anorectal de même étiologie, s'accompagnant de prurit, d'une sensation de cuisson et occasionnellement de saignement. L'auteur précité insiste sur la durée parfois très longue de ces complications (6-8 mois).

Ormerod et Friedman (16) ont observé chez une femme, après un traitement intensif au chloramphenicol et à l'auréomycine, une

moniliase oro-pharyngée, qui s'est étendue jusqu'aux bronches. Elle a été suivie d'une bronchite suppurée, de bronchiectasie et finalement d'une bronchopneumonie staphylococcique fatale.

Une série d'auteurs, entre autres Kunstadter et coll (11), Geiger et coll. (6), Gausewitz et coll (5), Harris (7), Leiner (12), Zimmerman (23) ont fourni en détail des preuves évidentes supplémentaires que l'usage d'antibiotiques — pénicilline, chloramphenicol, surtout auréomycine et terramycine, soit seuls, soit de façon plus marquée en association — peut causer des troubles cliniques indéniables dus à un développement anormal de candidas.

Ces incidents muqueux et cutanés observés au cours de traitements à la chloromycétine, à l'auréomycine et à la pénicilline buccale ont été signalés, en 1950, dans la littérature de langue française, par J. Schneider (18) dans la discussion du travail de R. Martin et coll. Il rapporte que des observations analogues ont été publiées par M. Janbon et M. Uzan. Il attribue les troubles à une ariboflavinose.

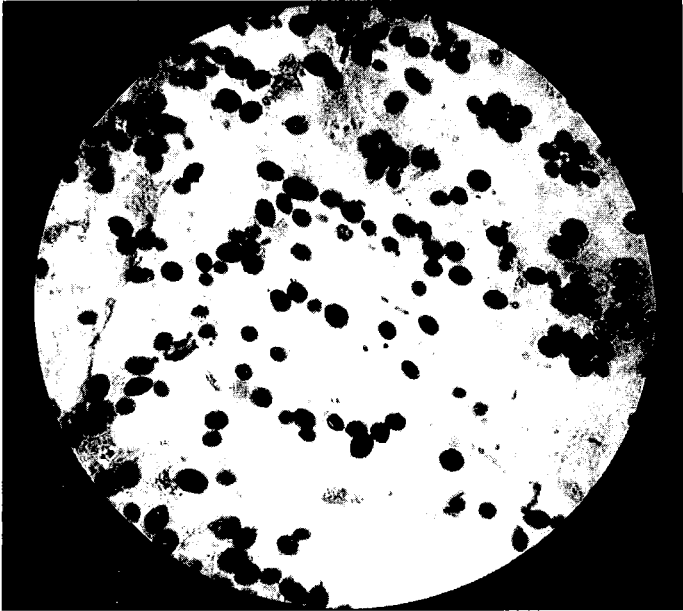
Nous avons observé personnellement, depuis le début de l'année 1951, une vingtaine de cas de complications par *Candida albicans* (\*), dont 3 cas à crachats positifs, 1 cas de vulvo-vaginite, 1 cas à infection urinaire et les autres à surinfection des voies digestives. L'image clinique observée est celle décrite par les divers auteurs cités, sauf que nous n'avons pas eu à déplorer de complication pulmonaire fatale et que nous n'avons vu ni diarrhée vraie, ni syndrome spruique, si nous faisons abstraction d'un cas que nous préférons rapporter séparément. Chez un de ces cas — que nous avons pu suivre longuement — il a été possible de reproduire à diverses reprises, quasi de façon expérimentale, les lésions bucco-pharyngées typiques.

Une question qui effleure l'esprit est de s'assurer en tout premier lieu que la présence des candidas dans les selles est anormale. Schmoor (17), qui a étudié la présence de ces levures dans les selles de 314 personnes normales a trouvé chez 16,9 % des *C. albicans*, mais chez seulement 1 % en nombre appréciable. La présence en abondance de candidas dans des selles normales est une éventualité peu fréquente. Les tableaux de Dearing et Heilman et nos propres contrôles, moins systématiques, le confirment.

Les candidas ne sont d'ailleurs pas les seuls organismes en surdéveloppement dans un milieu débarrassé d'une part importante

---

(\*) Dans la plupart des cas nous avons identifié *Candida albicans*; mais assez souvent nos souches montraient quelques caractères aberrants soit par leur morphologie (par ex. absence de chlamydo-spores), soit par leurs propriétés biochimiques.



Suspension 1/20 en eau physiologique de matières fécales de S. V., en frottis coloré suivant la méthode de Gram; notez l'extrême abondance des cellules levuriformes.

de sa flore normale. Yow (22) se basant sur l'étude de 56 cas personnels a attiré récemment l'attention sur les *Proteus* et les *Pseudomonas*. Ces hôtes normaux des muqueuses respiratoires et gastro-intestinales résistent aux antibiotiques courants. Ainsi, chez des malades traités avec succès apparent contre une affection bien définie, l'amélioration due à l'élimination des germes pathogènes sensibles peut être suivie d'une rechute occasionnée par un organisme résistant jouant un rôle pathogène inhabituel (\*). Il a d'ailleurs pu établir que si ces germes se rencontraient en 1948 dans 8 à 15 % des cas, la proportion a passé en 1951 à 30 à 32 %. Notre expérience confirme d'ailleurs la persistance tenace de ces germes et leur surdéveloppement, mais dans une proportion moindre que les candidas.

Ces faits nous amènent à rechercher l'étiologie de cette pathologie nouvelle. On peut se demander tout d'abord si la simple présence de l'antibiotique ne constitue pas par elle-même un facteur de croissance pour les levures et autres germes. Les recherches de Lipnik et coll. (13) aboutissent à la conclusion que l'auroéomycine, la chloromycétine, la terramycine ou la pénicilline ne stimulent d'aucune façon le développement *in vitro* du *C. albicans*. Les essais de Ressler au Laboratoire de Bruynoghe (1) montrent que les candidas ne poussent ni mieux ni moins bien sur les milieux additionnés d'antibiotiques.

La disparition des germes sensibles de la flore intestinale normale, et en particulier de la plupart des bacilles Gram négatifs, est par contre, une certitude. Leur élimination crée inévitablement une possibilité de développement complémentaire pour les germes qui ont pu résister. Cette multiplication anormale des organismes restants pourrait entraîner théoriquement une action plus marquée de par leur nombre anormal ou une augmentation de leur virulence propre : aucun semblant de preuve d'une telle action n'a pu être fourni. D'aucuns ont cru qu'un changement du pH du milieu pourrait fournir une explication : les études de Karnaky (8) se rapportant aux candidas excluent cette hypothèse. Le *C. albicans* pousse volontiers à des pH de 3,9 à 10,8 et dans 41 cas de moniliase vulvo-vaginale un changement du pH vaginal n'a eu aucun effet sur le développement de ces organismes.

Une autre hypothèse se rattache à une déficience vitaminique tissulaire, suite à la destruction de la flore intestinale normale, dont

---

(\*) Il n'est peut-être pas inutile de signaler ici que les *Pseudomonas* (pyocyanus) sont sensibles à la Polymyxine B (25-50 mgr toutes les 4 à 6 heures) ou — à un degré moindre — à la streptomycine et à la néomycine et que les *Proteus* répondent assez bien à l'association streptomycine-sulfamides.

le rôle dans la biosynthèse des vitamines du groupe B est indéniable, même s'il n'est qu'accessoire. Qu'on soit en présence d'une simple avitaminose semble peu probable, l'apport extérieur étant certes primordial. Mais le dérèglement de la compétition vitale habituelle peut, par contre, causer sans aucun doute des changements physiopathologiques dans les tissus et les sécrétions. Un état anormal de la muqueuse, un trouble de nature enzymatique, une hypovitaminose relative, par production insuffisante ou blocage par antagonistes, combinés à un envahissement par des germes anormaux d'un tissu en état de moindre résistance peut très bien expliquer certains phénomènes. A défaut de preuves éclatantes, cette hypothèse a au moins pour elle l'aspect clinique, qui ressemble étrangement à l'aribo-flavinose et à une déficience d'acide nicotinique, et se base comme début de preuve sur le succès, tant préventif que curatif, obtenu par l'administration des complexes vitaminiques B.

L'importance des complications, suite à l'utilisation prolongée d'antibiotiques nous est apparue sous un jour impressionnant à l'occasion d'un cas bien malheureux où l'usage abusif d'antibiotiques, probablement sur un terrain déficient, a créé une affection artificielle qui pose un problème thérapeutique actuellement insoluble. Le patient souffre d'une diarrhée intarissable; depuis des mois on ne trouve dans ses selles que des candidas, des *B. proteus* et des *B. para-colon*. Malgré tous les efforts mis en œuvre, le tractus digestif n'est parvenu ni à se recoloniser d'une flore bactérienne normale ni à rétablir une digestion suffisante (\*).

Ce cas et les autres cités plus haut fournissent ample matière à réflexion : les antibiotiques se multiplient sans cesse, les indications s'étendent, le public harcèle les médecins. Le danger de perdre notre élémentaire prudence est grand. Nous devons être en état d'alerte permanent, nous astreindre à ne prendre que des risques calculés et éviter par-dessus tout de tenir le rôle ridicule et nuisible de l'apprenti sorcier.

#### BIBLIOGRAPHIE.

1. — Bruynoghe, R. Les Monilias. Rev. Méd. Louvain, 1952, 9, 141.
2. — Claudon, D. B. and Holbrook, A. A. Fatal plastic anemia associated with Chloramphenicol. J. A. M. A. (July) 1952, 149, 912.
3. — Dearing, W. H. and Heilman, F. R. The effect of aureomycine on the bacterial flora of intestinal tract. Proc. Staff Meet. Mayo Clinic. (Febr. 15) 1950, 25, 8, 102.
4. — Dearing, W. H. and Needham, G. U. The effect of terramycine on the intestinal flora of patients being prepared for intestinal surgery. Proc. Staff Meet. Mayo Clinic (Jan. 31) 1951, 26, 3, 49.

---

(\*) Depuis la rédaction de cette note, le malade est décédé.

5. — Gausewitz, P. L., Jones, F. S. and Worley, G. Jr. Fatal generalised moniliasis case. *Am. Jl. Clin. Path.* (Jan.) 1951, 21, 41.
6. — Geiger, A. J., Wenner, H. A., Ascilbrod, H. D. and Durlacker, S. M. Mycotic endocarditis and meningitis. *Yale Jl. Biol. Med.* (March) 1946, 18, 259.
7. — Harris, H. J. — Aureomycine and chloramphenicol in Brucellosis, with special reference to side effects. *J. A. M. A.* (Jan. 21) 1950, 142, 161.
8. — Karnaky, K. J. Hydrogen Ion Concentration (pH) of *Monilia albicans* infection and treatment. *South. Med. Jl.* (Sept.) 1946, 39, 731.
9. — Kligman, A. U. Are fungus infections increasing as a result of antibiotic therapy? *J. A. M. A.* (July 12) 1952, 149, 11.
10. — Kracke, R. R. and Parker, F. The etiology of granulopenia with particular reference to drugs containing benzene ring. *Jl. Lab. Clin. Med.* (May) 1934, 19, 799.
11. — Kundstadter, R. H., Mac Lean, H. and Greengard, J. Mycotic endocarditis due to *Candida albicans*. *J. A. M. A.* (June 28) 1952, 149, 829.
12. — Leitner, Z. A. Vitamin deficiency and antibiotics. Correspondence. *Brit. Med. Jl.* (Febr. 25) 1950, I, 491.
13. — Lipnik, M. J., Kligman, A. M. and Strauss, R. Antibiotics and Fungus Infections. *Jl. of Invest. Dermat.* (March) 1952, 18, 247.
14. — Manheim, S. D. Anorectal complications of aureomycin, terramycin, and chloromycetin therapy. *New-York State Int. Med.* (Dec. 1) 1951, 51, 27-59.
15. — Merlin, R. R. and Hoffman, A. Steatorrhea following the use of antibiotics. *New Engl. Jl. Med.* (Aug. 30) 1951, 245, 317-350.
16. — Ormerod, F. C. and Friedmann, I. A case of Moniliasis. *Brit. Med. Jl.* (Dec. 15) 1951, p. 1439.
17. — Schmoor, T. G. The occurrence of moniliasis in normal stools. *Am. Jl. Trop. Med.* (March) 1939, 19, 163.
18. — Schneider, J. Discussion de l'article de R. Martin, L. R. Montel et R. Vargues : Typhus de laboratoire et chloromycétine. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1950, XLIII, 265.
19. — Smiley, R. K., Castwright, G. E. and Wintrobe, U. U. Fatal aplastic anemia following chloramphenicol administration. *J. A. M. A.* (July 5) 1952, 149, 914.
20. — Sturgeon, P. Fatal aplastic anemia in children following chloramphenicol therapy. *J. A. M. A.* (July 5) 1952, 149, 918.
21. — Woods, J. M., Manning, J. H. and Patterson, C. N. Monilial infections complicating therapeutic use of antibiotics. *J. A. M. A.* (Jan. 27) 1951, 145, 4-207.
22. — Yow, E. M. Development of Proteus and Pseudomonas infections during antibiotic therapy. *J. A. M. A.* (July 26) 1952, 149, 13-1184.
23. — Zimmerman, L. E. *Candida* and *Aspergillus* endocarditis with comments on the role of antibiotics in dissemination of fungus disease. *Arch. Path.* (Nov.) 1950, 50, 591.