

Références

1. Mackenzie DWR. Aspergillus in man. In: Vanden Bossche H, Mackenzie DWR, Cauwenberg G, eds. Aspergillus and aspergillosis. New York: Plenum Press, 1988; 1-8.
2. Paty E, Kramkinel J, De Montalembert M et al. Arch Fr Pediatr 1991; 48: 681-9.
3. Grillot R, Pinel C, Bost M et al. Arch Fr Pediatr 1992; 49: 665.
4. Ribaud P, Esperou-Bourdeau H, Devergie A, Gluckman E. Pathol Biol 1994; 42: 652-5.
5. Guillemain R, Lavarde V, Amrein C, Chevalier P, Guivarc'h A, Glotz D. Pathol Biol 1994; 42: 661-9.
6. Khoo SH, Denning DW. Clin Inf Dis 1994; 19: 541-8.
7. Summerbell RC, Staib F, Dales R et al. J Med Vet Mycol 1992; 30 suppl: 279-85.
8. Nolard N. Pathol Biol 1994; 706-10.
9. Latgé JP, Paris S, Sarfati J, Debeauvais JP, Monod M. Exoantigens of *Aspergillus fumigatus*: serodiagnosis and virulence. In: Power KA, Renwick A, Peberdy JF, eds. The genus *Aspergillus*. From taxonomy and genetic to industrial application. New York: Plenum Press, 1994; 321-39.
10. Fricker H. Qualité microbiologique de l'air et systèmes de climatisation: étude de la flore bactérienne et fongique et influence des caractéristiques de l'installation. Thèse de Doctorat, Université J. Fourier Grenoble I, 1993.
11. Vermorel-Faure O, Lebeau B et al. Press Méd 1993; 22: 157-60.
12. Latgé JR, Paris S, Sarfati J, Debeauvais JP, Diaquin M, Girardin H. Pathol Biol 1994; 42: 632-9.
13. Denning DW, Shankland GS, Stevens DA. J Med Vet Mycol 1991; 29: 339-42.
14. Aufavre-Brown A, Cohen J, Holden DW. J Clin Microbiol 1992; 30: 1991-3.
15. Girardin H, Sarfati J, Traore F, Dupouy-Camet, Derouin F, Latgé JP. J Clin Microbiol 1994; 32: 684-90.
16. Tang CM, Cohen J, Rees AP, Holden DW. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1994; 13: 318-21.
17. Loudon KW, Coke AP, Burnie JP, Lucas GS, Liu Yin JA. J Med Vet Mycol 1994; 32: 217-24. I
18. Mondon P, Thelu J, Lebeau B, Ambroise-Thomas P, Grillot R. J Med Microbiol 1995; 42: 209-303.
19. Symoens F, Viviani MA, Nolard N. Mycoses 1993; 36: 229-37.
20. Symoens F, Van Varenbergh B, Bastide JM et al. The European Research Group on Biotype and Genotype of *Aspergillus*. 21 Congress of the European Confederation of Medical Mycology. Brussels, April 27-29 1995; PO 1-12.
21. Nicolle C. Destin des Maladies Infectieuses. Association des Anciens Elèves de l'Institut Pasteur et France Lafayette eds., Paris, 1993.

© БРЕНЬЕ-ПИНШАР М.-П., ЛЕБО Б., ГРИЙО Р. –
УДК 616.992-07

ОБНАРУЖЕНИЕ CANDIDA В ИСПРАЖНЕНИЯХ: КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

М.-П. Бренье-Пиншар, Б. Лебо, Р. Грийо.

(Франция, Гренобль. Госпитально-университетский центр, генеральный директор – проф. Жан-Пьер Бастар; Отдел медицинской молекулярной паразитологии и микологии)

Резюме. Интестинальные кандидозы редко встречаются у иммунокомпетентных людей, часто речь идет о дисбалансе кишечной флоры, возникающий вследствие благоприятствующих факторов. У людей с угнетенной иммунной системой необходимо микологическое наблюдение пищеварительного тракта с подсчетом дрожжей.

Исследовательская цель: объяснить присутствие дрожжей в испражнениях.

Кандида часто обнаруживается в испражнениях в процессе копрологических исследований, проводимых при пищеварительных расстройствах (таких как например, диарея). Сложно приписывать им патогенную роль. На самом деле, дрожжи из рода кандиды являются комменсалами, привычными для пищеварительного тракта, они присутствуют у 25% здоровых людей [1]. Многоцентровое изучение, осуществленное на госпитализированных пациентах, недавно показало, что примерно на 30.000 исследований кала, дрожжи присутствуют в 1 из 2-х случаев [2]. Основной обнаруженный вид – это *Candida albicans* (50-60% случаев), остальная флора распределяется между другими видами *candida* (*C. (Torulopsis) glabrata*, *C. Tropicalis principalement*), *Saccharomyces* (по

происхождению пищевой или медикаментозный) и *Geotrichum* (волоконный грибок, чаще всего из пищевых) [1,2]. Это равновесие грибка-хозяина может быть нарушено различными благоприятствующими для этого факторами. Частое обнаружение дрожжей в кале, однако противопоставляется, тем не менее, редким интестинальным кандидозам, обнаруженным гистологическим путем. Проявляют стойкость множество неизвестных видов дрожжей, как свидетельствует небольшая библиография на эту тему; несмотря на все, необходимо знать требования микологического исследования кала и основ его интерпретации.

Интестинальные кандидозы: какова реальность?

Пищеварительные микозы объединяют различные расстройства: орофарингеальные, пищеводные и гастро-интестинальные [3]. На практике,

обнаружение значительного количества дрожжей в кале заставляет вспомнить о двух локализациях: кандиды в тонком кишечнике с энтеритом и ободочная кишка с толстокишечным кандидозом.

Candida у иммунокомпетентных пациентов

Интестинальный кандидоз с инвазивными гистологическими нарушениями встречается очень редко. Но неоспоримо, что некоторые ятрогенные либо, связанные с хозяином (предельный возраст, диабет, прием некоторых медикаментов) факторы очень часто напрямую связаны с пищеварительной симптоматикой, в частности с диарейной: разрастание дрожжей (что и очевидно в испражнениях) может повлечь за собой воспалительные или аллергические процессы, возникающие возможно, из-за этой легко раздражимой ободочной кишки (без тканевой инвазии) [4]. Терапия антибиотиками может быть причиной дисбаланса пищеварительной флоры и пролиферации дрожжей; кандидозный энтерит встречается предпочтительно у детей грудного возраста, принимающих антибиотики и это часто связано с оральным монилиазом (стоматомикозом). При отсутствии классически благоприятствующих факторов, рецидив этих эпизодов пролиферации дрожжей в испражнениях должен побудить поиск воспалительных заболеваний толстой кишки, и особенно опухолевых заболеваний. Необходимо иметь ввиду возможную иммуноослабленность вследствие ВИЧ инфекции.

Candida у пациентов с угнетенной иммунной системой

У пациентов с “высоким риском грибковых заболеваний” (нейтропения, длительная кортикотерапия), исследование дрожжей в кале, осуществляется не только с диагностической целью, но и для того чтобы выявить на ранних стадиях процесс колонизации *candida* в органах пищеварения и таким образом ограничить риск диссеминации. На самом деле, пищеварительный тракт является наиболее частым источником гематогенной диссеминации грибка [5]. Зато, при ВИЧ-инфицировании несмотря на то, что грибковая колонизация частая, риск диссеминации является исключительным.

Биологическая диагностика: какие требования?

Анализ кала должен производиться стерильным образом; мазок быстро доставляется в лабораторию для того, чтобы избежать размножения дрожжей при благоприятной температуре, что может повлиять на результаты анализа. Присутствие дрожжей в виде псевдоволокон при прямом анализе является показателем патогенности, но не формальным и случайным (многочисленные ложные положительные и ложные отрицательные). Два показателя необходимы чтобы объяснить микологический анализ кала: изолированная полуколичественная оценка дрожжей и диагноз их вида.

Полуколичественная оценка дрожжей (редких, достаточно многочисленных, многочисленных и очень многочисленных колоний)

Она позволяет легко дифференцировать сапрофитизм и аномальную пролиферацию. Однако, отсутствие стандартизации этого микологического анализа может объяснить меж-лабораторные вариации. Подсчет дрожжей в UFC (единицах, образующих колонию)/г испражнений в общем осуществлен только с целью наблюдения за пациентами иммунодепрессивными “с высоким риском грибковых заболеваний”.

Диагноз вида дрожжей

Он позволяет оценить патогенный риск, который варьируется в зависимости от вида. По мере убывания патогенности, можно назвать: *C. albicans* и *C. tropicalis*, *C. (Torulopsis) glabrata*, *C. parapsilosis*, *Geotrichum*. Некоторым видам присуща резистентность к некоторым противогрибковым, таким как, например, *C. krusei* к флюконазолу (*Triflucan*); в настоящее время наблюдается повышение процента резистентности *C. (Torulopsis) glabrata* к Низоралу (*Nizoral*) и Трифлюкану (*Triflucan*) [6]. Наконец, некоторые виды дрожжей входят в состав медикаментов, такие, как *Saccharomyces boulardii* в Ультра Дрожжах (*Ultra-Levure*).

На практике: какая тактика?

У иммунокомпетентных лиц

Открытие дрожжей в испражнениях должно рассматриваться как патологическое состояние (интестинальные кандидозы или легко раздражимая ободочная кишка), только если они изолированы в большом количестве, что на практике соответствует показателю равному 10^6 /г кала и выше. Вследствие этого, перед любым противогрибковым лечением, необходимо убедиться, что эта аномальная пролиферация не является простым отражением дисбаланса флоры: благодаря другой, бактериальной либо вирусной инфекции (которую нужно лечить в первую очередь); или вторичной из-за внешней антибиотикотерапии. Напротив, изоляция некоторых колоний дрожжей всегда соответствует банальному сапрофитизму. В этих двух крайних случаях, присутствие дрожжей часто отражает только локальный дисбаланс, что свидетельствует о вирусной или бактериальной инфекции, или о функциональной или воспалительной колопатии. Противогрибковое лечение, первоначально всегда местное, [амфотерицин В в капсулах: Фунгизон (*Fungizone*); миконазол (*miconazole*) в таблетках: Дактарин (*Daktarin*)...], предписывают только после выявления причины дисбаланса.

У лиц с угнетенной иммунной системой

У пациентов с “высоким риском грибковых заболеваний” необходимо проводить систематическое исследование бактериальных колонизаций органов пищеварения (микологический анализ ка-

ла и подсчет изолированных дрожжей). Чем больше количество дрожжей, тем выше риск диссеминации (феномен персорпции). По этому поводу необходимо подчеркнуть:

- появление *Candida tropicalis* в особой вирулентности во время злокачественных гемопатий;
- отбор некоторых видов (*Candida (Torulopsis) Glabrata, Candida krusei*) в процессе профилактики флюконазолом и кетоконазолом; их обнаружение в этих обстоятельствах должно с первого раза заставить изменить классы антигрибковых препаратов.

У пациентов сероположительных для ВИЧ, исследования *Candida* в испражнениях не представляют особого интереса: дрожжевой энтерит является редким при этом иммунодепрессивном типе, очень часто такие пациенты являются грибковыми носителями. Этот факт контрастирует с очень высокой частотой орофарингеальных и пищеводных кандидозов у больных СПИДом.

На практике

- Дрожжи являются сапрофитами слизистой оболочки, что затрудняет интерпретацию их присутствия в испражнениях.
- Истинные интестинальные кандидозы встречаются редко; изоляция многочисленных колоний

Candida в испражнениях относится чаще всего к пищеварительному дисбалансу, возникающему под воздействием способствующих факторов.

- У иммунокомпетентных пациентов, предельный возраст, антибиотекотерапия и диабет являются основными способствующими этому дисбалансу факторами.
- У иммуноугнетенных пациентов с “высоким риском грибковых заболеваний”, микологический анализ кала позволяет наблюдать за пищеварительной колонизацией.
- У этих пациентов риск диссеминации является значительным, если превышает 10^5 дрожжей на грамм испражнений

Заключение

Принимая во внимание сапрофитизм дрожжей, объяснение их присутствия в испражнениях остается затруднительным. Выделение большого количества дрожжей в испражнениях не является синонимом интестинального кандидоза. У пациентов с высоким риском грибковых заболеваний это объяснение должно производиться в соответствии с пищеварительной колонизацией и с риском диссеминации.

© BRENIER-PINCHART M.-P., LEBEAU B., GRILLOT R. –

DÉCOUVERTE DE CANDIDA DANS LES SELLES: QUELLE SIGNIFICATION?

Marie-Pierre Brenier-Pinchart, Bernadette Lebeau, Renée Grillot.

(Service de parasitologie-mycologie, Centre hospitalier universitaire de Grenoble. BP217. 38043 Grenoble cedex, France)

Résumé. Les candidoses intestinales sont rares chez le sujet immunocompétent et il s'agit plus souvent d'un déséquilibre de la flore intestinale dû à un(des) facteur(s) favorisant(s). Chez l'immuno-déprimé, la surveillance mycologique du tube digestif avec numération des levures s'impose.

Objectif pédagogique:

Interpréter la présence de levures dans les selles

La découverte de *Candida* dans les selles au cours d'un examen coprologique réalisé pour des troubles digestifs (diarrhée par exemple) est fréquente. Leur attribuer un rôle pathogène est difficile. En effet, les levures du genre *Candida* sont des commensaux habituels du tube digestif; un portage existe chez 25% des sujets sains [1]. Une étude multicentrique réalisée chez des patients hospitalisés a récemment montré que, sur près de 30 000 examens de selles, les levures sont présentes 1 fois sur 2 [2]. La principale espèce retrouvée est *Candida albicans* (50% à 60% des cas), le reste de la flore se répartissant entre les autres *Candida* [*C. (Torulopsis) glabrata, C. tropicalis* principalement], Saccharomycetes (d'origine alimentaire ou médicamenteuse) et

Geotrichum (champignon filamenteux le plus souvent d'origine alimentaire) [1,2].

Cet équilibre hôte-champignon peut être rompu par divers facteurs favorisant. La découverte très fréquente de levures dans les selles s'oppose toutefois à la rareté des candidoses intestinales histologiquement prouvées. De nombreuses inconnues persistent, comme en témoigne la pauvreté bibliographique sur ce sujet; il est malgré tout indispensable de connaître les exigences de l'examen mycologique des selles et les bases de son interprétation.

Candidoses intestinales: quelle réalité?

Les mycoses digestives regroupent des atteintes très différentes: oropharyngées, œsophagiennes et gastro-intestinales [3]. En pratique, la découverte d'une quantité importante de levures dans les selles fait évo-

quer deux localisations: l'intestin grêle avec l'entérite à Candida et le côlon avec la candidose colique.

Chez les patients immunocompétents

La candidose intestinale avec des lésions histologiques invasives est très rare. Mais il est incontestable que certains facteurs iatrogéniques ou liés à l'hôte (âges extrêmes, diabète, certains médicaments...) sont très fréquemment et directement associés à une symptomatologie digestive en particulier diarrhéique: la prolifération de levures (que l'on met alors en évidence dans les selles) peut entraîner des phénomènes inflammatoires et (ou) allergiques à l'origine probable de ce "côlon irritable" (sans envahissement tissulaire) [4]. Une antibiothérapie peut être à l'origine d'un déséquilibre de la flore digestive et d'une prolifération de levures; l'entérite candidosique survient préférentiellement chez le nourrisson sous antibiotiques et est souvent associée à un muguet buccal. En l'absence de facteurs favorisants classiques, la récurrence de ces épisodes de prolifération de levures dans les selles doit faire rechercher des lésions inflammatoires coliques et surtout néoplasiques. Une possible immunodépression due à une infection par le VIH doit être suspectée.

Chez les patients immunodéprimés

Chez ces patients à "haut risque fongique" (neutropénies, corticothérapies au long cours), la recherche de levures dans les selles n'est pas uniquement réalisée dans un but diagnostique, mais surtout pour dépister précocement une colonisation digestive et ainsi limiter le risque de dissémination. Le tube digestif est en effet le point de départ le plus fréquent d'une dissémination hémotogène du champignon [5]. Par contre, au cours de l'infection par le VIH, bien que la colonisation fongique soit fréquente, le risque de dissémination est exceptionnel.

Le diagnostic biologique: quelles exigences?

Le recueil des selles doit être réalisé de façon stérile; le prélèvement est rapidement acheminé au laboratoire afin d'éviter la multiplication des levures à température ambiante, ce qui fausserait l'interprétation. La présence de levures sous forme de pseudofilaments à l'examen direct est un critère de pathogénicité mais non formel et aléatoire (nombreux faux positifs et faux négatifs). Deux renseignements sont par contre indispensables pour interpréter l'examen mycologique des selles: l'appréciation semiquantitative des levures à l'isolement et le diagnostic d'espèce.

L'appréciation semiquantitative des levures (rares, assez nombreuses, nombreuses et très nombreuses colonies).

Elle permet facilement de différencier saprophytisme et prolifération anormale. Cependant, l'absence de standardisation de cet examen mycologique peut expliquer des variations inter-laboratoires. La numération des levures en UFC (Unité Formant Colonie)/g de selles n'est généralement réalisée (et justifiée) que pour la surveillance chez des patients immuno-déprimés "à haut risque fongique".

Le diagnostic d'espèce

Il permet d'apprécier le risque pathogène, différent d'une espèce à l'autre. Par ordre décroissant de pathogénicité, on peut citer: *C. albicans* et *C. tropicalis*, *C. (Torulopsis) glabrata*, *C. parapsilosis*, *Geotrichum*. Certaines espèces ont une résistance intrinsèque à certains antifongiques, comme *C. Crusei* au fluconazole (Triflucan); on observe actuellement une augmentation du pourcentage de résistance de *C. (Torulopsis) glabrata* aux azolés (Nizoral et Triflucan) [6]. Enfin, certaines levures sont contenues dans des médicaments, comme *Saccharomyces boulardii* dans l'Ultra-Levure.

En pratique: quelles attitudes?

Chez le sujet immunocompétent

La découverte de levures dans les selles ne doit faire envisager un état pathologique (candidoses intestinales ou "côlon irritable") que si elles sont isolées en très grand nombre, ce qui correspond en pratique à un chiffre supérieur ou égal à 10^6 /g de selles. Par conséquent, avant tout traitement antifongique, il faut s'assurer que cette prolifération anormale n'est pas simplement le reflet d'un déséquilibre de la flore: dû à une autre infection, bactérienne (à traiter en première intention) ou virale; ou secondaire à une antibiothérapie antérieure. A l'opposé, l'isolement de quelques colonies de levures correspond toujours à un banal saprophytisme. Entre ces deux cas extrêmes, la présence de levures ne fait bien souvent que refléter un déséquilibre local, témoin d'une infection virale, bactérienne, ou d'une colopathie fonctionnelle ou inflammatoire. Le traitement antifongique, toujours topique en première intention (amphotéricine B en capsules: Fungizone; miconazole en comprimés: Daktarin...) n'est prescrit qu'après avoir expliqué l'origine du déséquilibre.

Chez le sujet immunodéprimé

Chez les patients à "haut risque fongique", la recherche systématique d'une colonisation digestive (examen mycologique des selles et numération des levures à l'isolement) est indispensable. Plus la quantité de levures est importante, plus le risque de dissémination est élevé (phénomène de persorption). Sur un tel terrain, il faut souligner:

- l'émergence de *Candida tropicalis*, à la virulence particulière au cours des hémopathies malignes;
- la sélection de certaines espèces (*Candida (Torulopsis) glabrata*, *Candida krusei*) lors de la prophylaxie par le fluconazole et le kétoconazole; leur découverte dans ces circonstances doit faire d'emblée changer de classes d'antifongiques.

Chez les patients séropositifs pour le VIH, la recherche de *Candida* dans les selles ne présente pas d'intérêt particulier: l'entérite à levures est rare dans ce type d'immunodépression et le portage fongique très fréquent chez ces patients. Ce fait contraste avec la très grande fréquence des candidoses oropharyngées et œsophagiennes chez les sidéens.

Conclusion

En raison du saprophytisme des levures, l'interprétation de la présence de levures dans les selles

reste délicate. Isoler une grande quantité de levures dans les selles n'est pas synonyme de candidose intestinale. Chez le patient à haut risque fongique, cette interprétation doit se faire en terme de colonisation digestive et donc de risque de dissémination.

En pratique

- Les levures sont des saprophytes de muqueuses, ce qui rend l'interprétation de leur présence dans les selles difficile.
- Les candidoses intestinales vraies sont rares; l'isolement de nombreuses colonies de *Candida* dans les

selles correspond plus souvent à un déséquilibre de la flore digestive en rapport avec des facteurs favorisants.

- Chez le patient immunocompétent, les âges extrêmes, l'antibio-thérapie et le diabète sont les principaux facteurs favorisant ce déséquilibre.
- Chez l'immunodéprimé à "haut risque fongique", l'examen mycologique des selles permet la surveillance d'une colonisation digestive.
- Chez ces patients, le risque de dissémination est important au-delà de 10^5 levures par gramme de selles.

Références

1. Grillot R, Lebeau B, Ambroise-Thomas P. Comment interpréter la présence de levures dans un prélèvement biologique. *Lettre de l'infectiologue* 1991; 6: 161-5.
2. GEMO. Situation épidémiologique ponctuelle des isolements mycologiques en France en 1993. Congrès de la Société française de mycologie médicale. Grenoble 14-15 mai 1994.
3. Grillot R. Mycoses oropharyngées, œsophagiennes et gastro-intestinales. In: *Mycoses humaines: démarche diagnostique*. Paris: collection Option Bio. Elsevier ed. 1996: 93-115.
4. Odds FC. *Candida allergy*. In: *Candida and candidosis. A review and bibliography*. London: Baillière Tindall eds. 1988: 231-4.
5. Dupont B. Clinical manifestations and management of candidosis in the compromised patient. In: *Fungal infection in the compromised patient*. Chichester: Warnock DW, Richardson MD, eds. 1991: 55-71.
6. Koenig H. Levures. In: *Guide de mycologie médicale*. Paris: Ellipses, 1995: 32-83.

© ГУБЕ С., ПЕЛУ Х., ФРИКЕР-ИДАЛЬГО Х., ГУЛЬЕ-ФЛЁРЕ А., АМБРУАЗ-ТОМА П. –
УДК 616.993.192.1-078

СЕРОДИАГНОСТИКА ТОКСОПЛАЗМОЗА: СРАВНЕНИЕ НАБОРА ELISA AXSYM® (Abbott) С НАБОРОМ VIDAS® (bioMerieux); МЕТОДОМ НЕПРЯМОЙ ИММУНОФЛЮОРЕСЦЕНЦИИ И Isaga

С. Губе, Х. Пелу, Х. Фрикер-Идальго, А. Гулье-Флёре, П. Амбруаз-Тома.

(Франция, Гренобль. Госпитально-университетский центр, генеральный директор – проф. Жан-Пьер Бастар; Отдел медицинской молекулярной паразитологии и микологии)

Серодиагностика токсоплазмоза является очень важной в двух случаях: у беременных женщин и у пациентов с серопозитивной реакцией на ВИЧ. Что касается беременных женщин, то серодиагностика проводится либо в начале беременности для определения серологического статуса женщины, чтобы исключить периконцептуальную сероконверсию, либо ежемесячно, чтобы диагностировать сероконверсию у беременной женщины с серонегативной реакцией [1]. Опасность сероконверсии во время беременности заключается в том, что может произойти тяжелое заражение плода [2], которое возможно предупредить, соблюдая правила гигиены и диету, а также осуществляя серологическое обследование, которое во Франции является обязательным. Принимая во внимание опасности развивающегося впоследствии токсоплазмозного хориоретинита, наблюдение за здоровыми детьми, родившимися у матерей с сероконверсией, проявившейся во время бере-

менности, также является очень важным. Во втором случае (пациенты с положительной реакцией на ВИЧ) речь идет об опасности реактивации токсоплазмоза, которая влечет за собой церебральный, легочный или диссеминированный токсоплазмоз [3].

Для серологической диагностики используется множество различных методов. Для многих авторов исходной основой остается *Dye-test* [4], но наиболее часто применяемыми являются методы ИФА. Оба эти метода выражают уровень IgG в международных единицах по отношению к сыворотке, являющейся эталоном Всемирной Организации Здоровья [5]. Лаборатория Abbott разработала набор ИФА для серодиагностики токсоплазмоза на мультипараметрическом автомате *AxSYM*®. Целью настоящего исследования является сравнение этого набора и набора ИФА *Vidas*® (bioMerieux), непрямо́й иммунофлюоресценции и *Isaga*.