

Université Paris Val de Marne  
Année 1990-1991

Laurent T. OUEDRAOGO

CANDIDOSES ORO-PHARYNGEES ET INFECTION A VIH  
Analyse transversale d'une étude multicentrique

Directeur de mémoire: Dr T. PRAZUCK

Mémoire pour l'obtention du  
DIPLOME D'UNIVERSITE:  
'Infection à VIH et SIDA en France et dans le monde'

" A Mr. Le Professeur Ch. LAFAIX  
Chef de Service de Médecine Générale  
et de Pathologies infectieuses  
Président du G.E.E.P.

CHIC Villeneuve-Saint-Georges "

" Aux COORDONNATEURS du D.U  
Infections à VIH et SIDA en France  
et dans le Monde "

" A l'éditeur Th. PRAZUCK "

# SOMMAIRE

## PREMIERE PARTIE

INTRODUCTION.....	1
RAPPELS SUR LES VIRUS HIV.....	2
RAPPELS SUR LES CANDIDOSES.....	6
- Agents pathogènes et écologie.....	6
- Facteurs de risque.....	7
- Physiopathologie des candidoses.....	8
- Les candidoses digestives.....	9
- Les candidoses superficielles.....	10
- Les candidoses systémiques.....	11
- Les candidoses muco-cutanées chroniques (CMC).....	11
LES CANDIDOSES ORO-PHARYNGEES AU COURS DE L'INFECTION A VIH.....	12

## DEUXIEME PARTIE

### ANALYSE TRANSVERSALE D'UNE ETUDE LONGITUDINALE

#### MULTICENTRIQUE

MATERIEL ET METHODE.....	13
ANALYSE TRANSVERSALE SUR LES PREMIERES DONNEES.....	15
- La population et ses caractéristiques.....	15
- Définition du "Muguet" pour la suite de l'analyse.....	17
- Présentation clinique du Muguet dans notre échantillon.....	19
- Reconnaissance du Muguet par les praticiens.....	21
- Les levures en cause.....	22
DISCUSSION.....	24
CONCLUSIONS.....	24
BIBLIOGRAPHIE.....	26

PREMIERE PARTIE

RAPPELS SUR LES INFECTIONS A VIH ET SUR LES CANDIDOSES

## INTRODUCTION

Les candidoses sont les plus fréquentes des infections chez les sujets séropositifs et sont rencontrées à tous les stades de la maladie. Elles peuvent parfois être la seule manifestation de la séropositivité d'où la nécessité d'effectuer un test de dépistage devant toute candidose buccale sans cause évidente. Le rôle prédictif de la candidose oro-pharyngée est souligné par de nombreux auteurs. Dans la présente étude, l'objectif est de déterminer les facteurs qui sont liés à la survenue d'une candidose buccale chez les sujets infectés par le VIH. Il s'agit d'une étude longitudinale. Nous présenterons, après des rappels sur les infections à VIH et à *Candida* en général, les résultats de l'analyse transversale de cette étude. Cette analyse n'aura pas la prétention de répondre à la question principale (qui est la détermination des facteurs liés à la survenue d'une candidose chez les séropositifs), mais de présenter les principales caractéristiques de notre population.

## I LES VIRUS HIV (OU VIH)(9, 10, 17)

Les virus HIV (Human Immunodeficiency Virus) ou VIH (Virus de l'Immunodéficience Humaine) sont des rétrovirus appartenant aux lentivirus. Ce sont donc des virus à ARN contenant une transcriptase inverse ou polymérase ADN-ARN dépendante, qui sortent par bourgeonnement de la cellule infectée.

Les virus HIV sont fragiles, très aisément inactivés par la chaleur (ils sont détruits après chauffage à 56°C pendant 30 minutes) ou par divers agents chimiques (ils sont détruits après 10 minutes de contact avec l'eau de javel au 1/10000, ou l'alcool 50°, ou du glutaraldéhyde à 1%, ou du formol à 0,5%).

Deux virus HIV (HIV1 et HIV2) sont décrits à ce jour et tous responsables du SIDA (Syndrome d'Immunodéficience Acquis).

Le VIH1, premier à être décrit se localise partout dans le monde. Le VIH2, plus proche du virus simien (SIV) sévit sous forme endémique dans les régions d'Afrique tropicale occidentale. Sa diffusion en Europe est faible, sauf en cas de séjour local ou de rapports sexuels avec des habitants contaminés de ces régions. La maladie induite n'a pas de particularité clinique, mais évolue lentement.

Les virus HIV peuvent pénétrer plusieurs cellules humaines, essentiellement la cellule clé de l'immunité cellulaire: le lymphocyte auxiliaire ou coopérateur. Cette cellule en effet porte à sa surface une glycoprotéine: la molécule CD4 (d'où le nom de lymphocyte T4), véritable cible du virus qui se fixe sur elle, par son enveloppe glycoprotéique (la gp 120) puis il est encre par la gp 41. Il est alors apte à induire la formation de syncytium. D'autres cellules sont également des cibles des VIH; parmi elles, le monocyte-macrophage est la cellule infectée de façon prédominante au niveau du cerveau et du poumon. Il est possible qu'elle le soit par un virus VIH un peu distinct de celui infectant les autres cellules; en effet, "in vitro", la production de VIH par ces cellules diffère un peu de celle des lymphocytes T4. On suppose que l'infection chronique des macrophages peut être la source de la contamination de divers tissus; elle joue un rôle crucial dans la genèse de l'encéphalite induite par le virus HIV.

## RETROVIRUS HUMAINS

Oncoviridae	Lentiviridae	Spumaviridae
.Provirus intégrer dans l'ADN de l'hôte	.Accumulation d'ADN proviral intégré et non intégré dans la cellule hôte.	
.Lymphocyte T immortalisé en culture		
.Genome viral conservé	.Anomalie cytotytique des lymphocytes T.	
.Infection productive par division des cellules	.Generation de variants antigéniques d'enveloppe	
.Prolifération cellulaire	.Mort cellulaire	

HTLV-I	HTLV-II	HIV1	HIV2
.Leucémie T de l'adulte	.Leucémie	ARC	ARC
.Neuropathie chronique		SIDA	SIDA
* paraparesie spastique			
* myelopathie			

(HTLV=Human T Lymphotropic Virus) (HIV=Human Immuno-deficiency Virus:  
ex.LAV,ex.HTLV-III)



## CELLULES HUMAINES POUVANT ETRE INFECTEES "IN VIVO" ET/OU EN CULTURE PAR UN VIRUS HIV.

### Hématopoiétiques:

- Lymphocytes auxiliaires (T4) essentiellement
- Lymphocyte B
- Monocytes/Macrophages
- Cellules souches
- Promyelocytes
- Cellules dendritiques

### Cérébrales

- Astrocytes
- Oligodendrocytes
- Macrophages de la microglie
- Cellules endothéliales des capillaires

### Gastrointestinales:

- Cellules épithéliales
- Cellules entérochromaphines
- Macrophages et lymphocytes du stroma

### Peau

- Cellules de Langherans
- Fibroblastes

### Foie

- Cellules de Kupffer
- Cellules épithéliales des sinusoides



### 1.3 HISTOIRE NATURELLE DE L'INFECTION PAR LES VIH(10,17)

Elle est mal connue. La primo-infection, patente ou muette cliniquement, s'observe 1 à 4 mois après la contamination, rarement plus tôt. Récemment, grâce à la culture du virus, il a été démontré qu'il est possible que les anticorps n'apparaissent que 35 mois après l'infection. On ignore si pendant la période de " séronégativité " les patients sont contagieux.

Elle est précédée d'une antigenémie et s'accompagne de l'apparition dans le sérum d'IgM puis d'IgG anti-enveloppe et anti-core.

#### 1.3.1 Facteurs intervenant dans l'histoire naturelle de l'infection à VIH

Il existe un certain nombre de facteurs théoriques qui peuvent expliquer les incertitudes actuelles; peuvent en effet influencer sur la " durée de l'incubation " du SIDA chez un sujet donné:

- la taille de l'inoculum viral contaminant (taille qui peut être augmentée au fur et à mesure de la réinfestation) par analogie avec d'autres maladies infectieuses.
- la virulence de la souche virale; il a été montré chez les homosexuels qu'une relation avec un patient ayant un SIDA (chez qui on peut postuler que la souche virale est virulente) est un facteur pronostic péjoratif.
- la voie de contamination
- la possible inactivation partielle du virus (comme par exemple dans certains produits dérivés du sang tels les préparations du facteur VIII concentré)
- l'infection concomitante par d'autres agents, tels l'herpès virus humains 6 (HHV6), le cytomégalovirus (CMV) et le virus d'Epstein Barr (EBV) qui peuvent être immunodépresseurs en eux-mêmes comme les CMV ou moduler l'expression clinique de l'infection HIV comme l'EBV. Il a été montré que les virus du groupe Herpes peuvent transactiver le promoteur du HIV.

Des cofacteurs interviennent également:

- génétiques: 60% des homosexuels ayant une maladie de Kaposie ont l'antigène DR5 du système HLA
- exposition à divers antigènes: viraux, parasitaires, sanguins
- malnutrition (Haïti, toxicomanes)
- le rôle immunosuppresseur du sperme ne semble pas fermement établi, mais il contient en moyenne  $8,5 \times 10^6$  lymphocytes par éjaculat qui peuvent transmettre un retrovirus.

## II LES CANDIDOSES(1,3)

### 2.1 Agents pathogènes

Les candida sont des champignons levuriformes. Ils appartiennent à la classe des Hyphomycètes, à l'ordre des Thallosporales et au genre Candida. 81 espèces ont été dénombrées. Parmi ces 81 espèces reconnues, une dizaine environ est potentiellement pathogène. Ces espèces se développent à 37°C. Candida albicans est l'espèce prédominante et représente 70% des espèces isolées. D'autres espèces sont incriminées avec une fréquence moindre:

- C. tropicalis
- C. guilliermondii
- C. pseudotropicalis
- C. lusitaniae
- C. krusei
- C. utilis
- C. parapsilosis
- C. zeilanoïdes

### 2.2 Ecologie

Les Candida sont des levures opportunistes qui, chez l'homme bien portant, sont des saprophytes fréquents de la peau et du tube digestif, mais le comportement est différent selon l'espèce.

C. albicans, levure endogène, vit exclusivement dans le tube digestif de l'homme et des animaux. Il a été identifié dans

30% des prélèvements oropharyngés, 54% des prélèvements jejunaux, 55% des prélèvements iléaux, 65% des fèces, d'une population d'adultes sains. 4% des nouveau-nés ont des Candida dans la bouche. La contamination est maternelle et notamment vaginale.

C. albicans est absent sur peau saine et sa mise en évidence dans la nature signe une contamination humaine ou animale.

Les autres espèces sont des exosaprophytes, vivant dans la nature (sol, air, eau) et chez l'homme, essentiellement sur la peau. Diverses études font ressortir que 30 à 40% de la population humaine porte des Candida.

La contamination humaine se fait occasionnellement par voie aérienne, digestive ou transcutanée. Elle peut être directe, d'homme à homme, ou faire appel à un vecteur tel que l'air ou le matériel médical.

Toutes les contaminations ne se traduisent pas par une maladie cliniquement apparente. Divers facteurs font que l'individu va passer de l'état de porteur asymptomatique à l'état de malade.

Population	Pourcentage
Nouveaux-nés	4-5,6
Enfants	20-30
Adultes sains	par écouvillonnage 6-30 par tubage 50
Sujets âgés (prothèse dentaire amovibles)	50-60
Cancer ORL+radiothérapie	65
Maladies psychiatriques +Neuroleptiques	48

Pourcentage de portage de *C. albicans* au niveau de la cavité buccale.

## 2.3 Facteurs de risque

Les candidoses s'intègrent au cadre de la pathologie opportuniste, iatrogène ou nosocomiale et se développent lorsque disparaît l'équilibre entre hôte et flore fongique. Elles sont liées à l'existence de facteurs de risque au premier plan desquels figurent les déficits immunitaires dont le SIDA.

### 2.3.1 Facteurs liés au malade

Il s'agit des altérations de la fonction immunitaire:

- Atteinte de la fonction phagocytaire
- Atteinte des lymphocytes T au cours du SIDA
- Autres cas d'altération de la fonction immunitaire comme : diabète mal équilibré, insuffisance surrénalienne, thyroïdienne, parathyroïdienne.

### 2.3.2 Facteurs extrinsèques

Certaines thérapeutiques:

- Chimiothérapie cytolytique
- Immunosupresseurs
- Corticostéroïdes
- Antibiothérapie mal adaptée

Toute altération des surfaces épithéliales et endothéliales

qu'elle soit le fait d'agents physiques (cathéter, brûlures étendues, chirurgie digestive) ou d'agents chimiques.

### 2.3.3 Facteurs liés au Candida

- Meilleure propriété d'adhérence aux cellules
- Résistance à la phagocytose,
- Possibilité de former des filaments "in vivo"

## 2.4 Physiopathologie des Candidoses

La pathogénicité des Candida se manifeste quand les conditions locales sont favorables à un envahissement tissulaire. On distingue deux grandes formes:

- Les candidoses cutanéomuqueuses: ce sont des formes locales dans lesquelles les éléments fongiques (levures et pseudo-mycélium) sont mis en évidence dans la couche superficielle du revêtement épithéliale.

- Les candidoses systémiques: elles font suite à une dissémination des Candida par:

- \* voie de contiguïté comme dans les candidoses bronchopulmonaires ou urinaires succédant à un foyer digestif

- \* voie hématogène; le point de départ est le plus souvent endogène, faisant suite à une colonisation digestive. Il peut aussi être exogène par effraction cutanée. Il peut s'agir aussi d'auto-infection à partir des espèces saprophytes de la peau ou de la flore digestive du patient ou d'hétéro-infection liée à une faute d'asepsie.

## 2.5 Les candidoses digestives

### 2.5.1 Les candidose buccales et péribucales :

- La candidose oropharyngée représente un problème d'importance croissante en raison du développement des facteurs iatrogènes et de l'incidence de l'infection par le VIH.

\* Le muguet aigu débute par une rougeur congestive de la muqueuse qui est sèche, décapillée, vernissée. Des granulations blanchâtres apparaissent dispersées, puis confluentes en nappes irrégulières qui deviennent jaunâtres. Cet enduit, facilement détaché, cache une muqueuse fragile, rouge, érodée. La symptomatologie fonctionnelle est discrète : sécheresse buccale avec goût métallique, sensation de cuisson, dysphagie légère.

\* Le muguet chronique évoluant par poussées, souvent depuis l'enfance est fréquemment associé à une autre atteinte digestive.

\* La glossite érythémateuse est une forme de muguet localisé à la langue.

- La perlèche est une fissuration inflammatoire des commissures labiales, unilatérale ou symétrique, aux bords tuméfiés, blanchâtres, formé sur un pli rouge, macéré desquamant, saignant facilement. Elle peut s'étendre aux lèvres, à la bouche ou à la peau adjacente. Souvent associé au muguet, elle partage avec lui les mêmes facteurs prédisposants.

- Les chéilites associent œdème et rougeur labiale. Elles prennent exceptionnellement un aspect nodulo-ulcéreux pouvant simuler un carcinome spinocellulaire.

### 2.5.2 Les candidoses oesophagiennes

L'atteinte oesophagienne correspond habituellement à un trouble profond des mécanismes de défense. L'association à un muguet cliniquement patent est inconstante, mais évoque le diagnostic. Parfois asymptomatique, l'oesophagite se manifeste habituellement par une dysphagie douloureuse, associée ou non à un pyrosis. Vomissement et hémorragie signalent la gravité de l'atteinte. Le diagnostic repose sur la fibroscopie oesophagienne avec biopsie qui montre un enduit jaunâtre d'aspect pseudomembraneux, un semis de colonies ponctiformes, associés parfois à des ulcérations. Ces lésions siègent électivement aux 2/3 inférieurs de l'oesophage. Ulcération étendue, sténoses compliquent rarement l'oesophagite.

### 2.5.3 Les candidoses gastriques

Elles sont rares et associées à une candidose oro-oesophagienne évoluée. Elle se manifeste par des douleurs épigastriques avec ou sans vomissements. Le diagnostic est fait par la fibroscopie avec biopsie.

### 2.5.4 Les candidoses intestinales

Chez le nourrisson, l'atteinte du grêle est la plus fréquente avec diarrhée pouvant entraîner une déshydratation.

Chez l'adulte c'est l'atteinte du côlon qui peut se révéler par des troubles du transit avec diarrhée chronique faite de selles molles, permanentes, des douleurs abdominales avec météorisme, des rectorragies.

### 2.5.5 Les candidoses ano-rectales

Elles sont relativement fréquentes et se manifestent par une anite avec brûlure, exacerbée par les selles.

## 2.6 Les candidoses superficielles :

- Candidoses cutanées et unguéales (intertrigos, onyxis et périonyxis).
- Candidoses génitales: fréquentes chez la femme sous forme de vulvo-vaginite (75%); chez l'homme, balanite et balano-posthite.

## 2.7 Les candidoses systémiques

Les candidoses occupent une place prépondérante parmi les mycoses systémiques ou invasives ou profondes. Il s'agit de candidoses disséminées avec candidémie et envahissement tissulaire ou liquidien profond, ou de localisation viscérales uniques ou multiples. *Candida albicans* en est responsable dans 70% des cas.

Sur le plan clinique, elles sont marquées par :

- une fièvre pouvant prendre tous les caractères, persistante malgré une antibiothérapie à large spectre.

- peuvent s'associer des manifestations à type de tachycardie d'hypotension artérielle, de polypnée.

Les localisations viscérales peuvent être diverses et multiples, touchant plusieurs organes : peau, muscle, oeil, coeur, rein, méninges, poumons, os, articulation, foie et rate...etc..

## 2.8 Les candidoses muco-cutanées chroniques (CMC)

D'observation rare elles rassemblent les infections superficielles à *Candida* touchant la peau, les ongles, les muqueuses buccales et génitales, d'évolution chronique et nécessitant un traitement anticandidosique systémique prolongé, les rapprochant des candidoses systémiques. Leur grande hétérogénéité rend nécessaire une classification. La classification de Higgs et Hill, reposant sur des critères cliniques est la plus utilisée :

- Groupe I : candidose chronique associée à un déficit grave de l'immunité (agammaglobulinémie de type suisse, syndrome de Di Geoges, hypoplasie thymique). La mort survient au cours de l'enfance.

- Groupe II : les signes cutané-muqueux apparaissent tôt dans l'enfance. On classe dans ce groupe la CMC familiale et la CMC diffuse.

- Groupe III : une endocrinopathie (diabète sucré, hypothyroïdie, hypoparathyroïdie, insuffisance surénale) est associée à la candidose qui reste localisée. L'affection est de nature génétique et est transmise sur le mode autosomique récessif. La correction du trouble endocrinien n'améliore pas sensiblement la CMC.

- Groupe IV : apparaissant après 35 ans et même souvent après 50 ans, la candidose est caractérisée par des lésions buccales prédominantes sans lésions cutanées.



### III LES CANDIDOSES ORO-PHARYNGEES AU COURS DE L'INFECTION A VIH

L'association candidose oro-pharyngée et Sida a été notée dans les premières publications sur le Sida (13,14). Aux Etats-Unis d'Amérique, environ 45% des malades atteints de Sida présentent une candidose orale. Cette fréquence varie de 11 à 96% selon les études et les groupes de populations concernés(13).

Koerting et al.(12) notent que plus la maladie est à un stade avancée, plus la fréquence de la candidose est élevée: stade 1:57,1%; stade 2:76,5%; stade 3:87,5%. Ils estiment qu'au cours de l'évolution, un malade sur trois voir sur deux développera une candidose orale. L'apparition de cette candidose orale témoignerait de la profondeur de la dépression immunitaire(20).

On estime que la durée moyenne entre l'apparition de la candidose orale chez les sujets asymptomatiques ou présentant une lymphadénopathie chronique, et le développement d'une infection opportuniste est de dix mois(7). Le principal agent responsable est *Candida albicans*(7,13) isolé dans plus de 70% des cas. Les formes cliniques sont essentiellement le muguet, la glossite érythémateuse, la chéillite. Les candidoses systémiques sont rares au cours du Sida et ceci s'expliquerait par la phagocytose assurée par les polynucléaires.

## DEUXIEME PARTIE

CANDIDOSES ORO-PHARYNGEES ET INFECTIONS A VIH  
ANALYSE TRANSVERSALE D'UNE ETUDE LONGITUDINALE  
MULTICENTRIQUE

## CANDIDOSES ORO-PHARYNGEES ET INFECTION A VIH ANALYSE TRANSVERSALE D'UNE ETUDE LONGITUDINALE MULTICENTRIQUE

L'importance de la pathologie candidosique au cours des infection à VIH a déjà été soulignée dans plusieurs études (4,5,6,7). *Candida albicans* en est le principal responsable. Au Centre Hospitalier Intercommunal de Villeneuve-Saint Georges, une étude longitudinale multicentrique a été initiée pour déterminer les facteurs qui sont liés à la survenue d'une candidose oro-pharyngée chez les sujets infectés par le VIH. Après avoir exposé la méthodologie de l'étude, nous présenterons les résultats d'une analyse transversale portant sur les premières données recueillies.

### I MATERIEL ET METHODE

#### 1.1 Matériel

Quatorze centres ont été retenus pour constituer le cadre de l'étude; ces centres sont tous localisés en France.

Deux principaux critères ont été retenus pour l'inclusion des patients:

- Etre infecté par le VIH et régulièrement suivi par un des centres entrant dans le cadre de l'étude,
- Donner son accord pour participer à l'étude.

Sont donc retenus tous les sujets, tout âge et sexe confondus, de toute origine. Ils sont ensuite suivis sur une période de douze mois au moins.

## 1.2 Méthodologie

Elle comporte trois grandes parties:

- un examen clinique complet
- un bilan biologique et mycologique
- un recueil des différentes informations sur un questionnaire conçu à cet effet.

### a) L'examen clinique.

Il doit être le plus complet possible et permettre de classer le patient dans un des stades du "CDC". Il insistera sur la recherche de muguet linguale et extra-linguale, une dysphagie et/ou brûlure retrosternale, une perlèche, une prothèse dentaire.

Il sera complété par la recherche d'antécédants de candidose buccale traitée ou non, les différents traitements en cours ou reçus dans le mois précédent.

### b) Le bilan biologique et mycologique

Sur le plan biologique, le dosage des marqueurs suivants devra être fait: numération des leucocytes avec le pourcentage des polynucléaires et des lymphocytes, numération des lymphocytes T4, dosage de l'Antigène P24, réalisation d'un multi-test à la candidine.

Sur le plan mycologique, des prélèvements buccaux par écouvillonnage sont faits; ces prélèvements sont soumis à un examen direct pour la recherche de blastospores, de pseudofilaments avec quantification, et à une culture pour l'identification de la ou des souches et espèces, la quantification des colonies.

### c) Le questionnaire

Il est conçu pour repertorier les différentes informations recueillies lors de l'examen clinique, biologique et mycologique; il comporte six grands points:

- Identification du patient
- Stade de la maladie
- Traitement en cours ou récent
- Clinique
- Statut biologique
- Mycologie

Les questionnaires ainsi remplis sont centralisés au Centre Hospitalier Intercommunal de Villeneuve Saint Georges où une saisie informatique est faite en vue de l'analyse.

## II ANALYSE TRANSVERSALE SUR LES PREMIERES DONNEES

Elle porte sur l'ensemble des données reçues après le premier examen.

### 2.1 La population et ses caractéristiques.

Sur les quatorze centres prévus, nous avons eu des données pour douze d'entre eux, portant sur 709 patients. Ils se répartissent en 584 hommes (82,5%) et 124 femmes (17,5%). La moyenne d'âge est de 34,55 ans (DS=9,23).

#### \* Répartition par centre :

Centre	Nombre de patients	%
1	40	5,6
2	53	7,5
3	52	7,3
5	50	7,1
6	112	15,8
8	83	11,7
9	59	8,3
10	55	7,8
11	43	6,1
12	10	1,4
13	55	7,8
14	97	13,7
TOTAL	709	100

#### \* Répartition par stade (CDC=Center for Diseases Control)

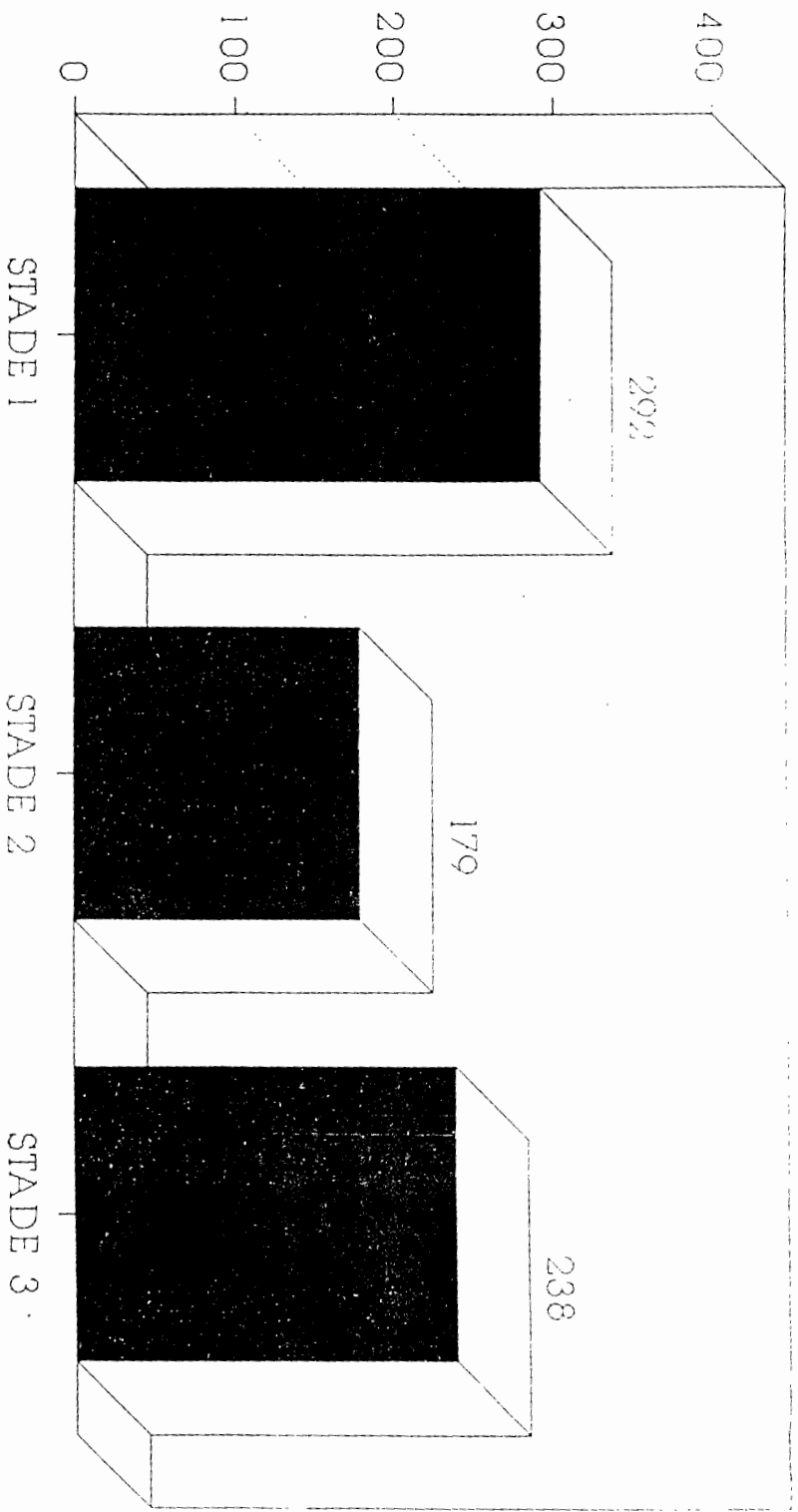
Stade	Fréquence	%
1	292	41,2
2	179	25,2
3	238	33,6
Total	709	100

#### \* Répartition par Groupe (CDC=Center for Diseases Control)

Groupe	Fréquence	%
1	6	0,8
2	321	45,3
3	31	4,4
4A	24	3,4
4B	10	1,4
4C1	120	16,9
4C2	138	19,5
4D	36	5,1
4E	23	3,2
Total	709	100

# REPARTITION DE L'ECHANTILLON SELON LE STADE DE L'INFECTION

Nb.



\* Répartition par mode de contamination

Mode de contamination	Fréquence	%
Homo/bisexuel	409	57,7
Toxicomane	169	23,8
Transfusé	29	4,1
Hétérosexuel	102	14,4

## 2.2 Définition du muguet pour la suite de l'analyse

### 2.2.1 Aspects cliniques

Les candidoses buccales au cours de l'infection à VIH se présentent sous des formes cliniques variées, aiguës ou chroniques.

La forme la plus habituelle est la forme pseudo-membraneuse ou muguet qui s'annonce par une sensation de cuisson, de goût métallique, suivie de l'apparition de macules rouges réalisant une stomatite érythémateuse diffuse. L'évolution peut donner des granulations blanchâtres plus ou moins épaisses, étendues sur la langue et les joues.

Dans la forme érythémateuse, autre forme de muguet, seule la stomatite érythémateuse est observable. Les granulations blanchâtres n'apparaissent pas ou restent minimales.

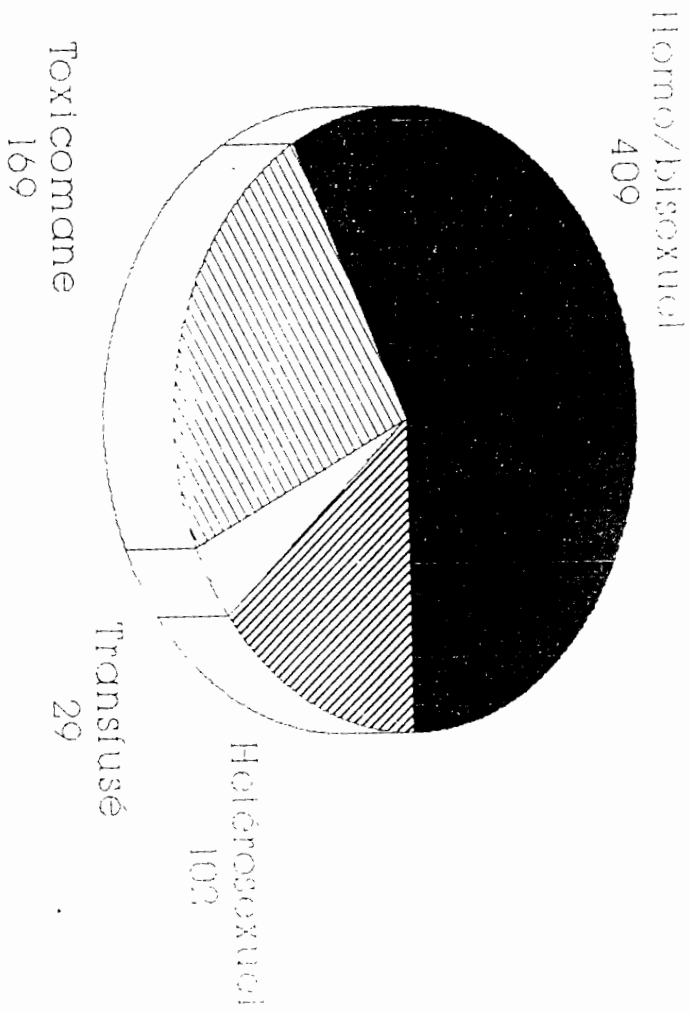
La forme hyperplasique ou granulome moniliasique a un aspect pseudo-tumoral. L'hyperplasie peut siéger n'importe où dans la cavité buccale en particulier en pleine joue ou sur la langue, difficile à distinguer d'un carcinome épidermoïde.

### 2.2.2 Diagnostic différentiel

Plusieurs autres lésions des muqueuses buccales d'origine non candidosique sont observées au cours de l'évolutions de l'infection et qu'il faut savoir distinguer d'une candidose.

- Certaines infections bactériennes:
  - \* gingivites ulcéro-nécrotiques infectieuses,
  - \* aphtose géante, ulcérant la muqueuse buccale
- Manifestation buccales de certaines infections virales:
  - \* Formes diffuses des infections herpétiques: touchent les muqueuses buccales, mais aussi les lèvres, les joues et les gencives qui sont rouges, oedématisées et parsemées d'érosions confluentes en larges ulcérations superficielles.
    - \* Zona buccale
- La leucoplasie chevelue:
  - Kératose du bord de la langue, serait causée par le virus d'Epstein-Barr.
- Certaines tumeurs:
  - \* Sarcome de Kaposi dans ses localisations buccales
  - \* Lymphomes.

# REPARTITION SELON LE MODE DE CONTAMINATION





Le diagnostic clinique de la candidose oro-pharyngée n'est pas difficile, mais il faut savoir penser à ces diagnostics différentiels. Il faut savoir aussi qu'un muguet n'est jamais limité à la langue. Une langue blanche isolée sans lésions juguales, gingivales ou pharyngée n'est pas un muguet, même si le parasitisme lors du prélèvement y est important.

### 2.2.3 Aspects mycologiques

*Candida albicans* est un saprophyte du tractus digestif. Son isolement n'est pas toujours synonyme de colonisation pathogène. C'est pourquoi lors de l'examen des prélèvements, un accent doit être mis sur la numération du nombre de colonies, la recherche de blastospores et de pseudo-filaments. Le comptage du nombre de colonies est très important car il est essentiel pour confirmer l'origine candidosique des lésions buccales qu'on aura observées à l'examen clinique. Malheureusement, sur ce point, les avis sont partagés. Habituellement, le nombre serait supérieur à 100 colonies dans les candidoses buccales actives (21); inférieur à 30, il correspondrait à la présence considérée comme normale; entre 30 et 100, on s'accorde à reconnaître une mycose buccale et à la traiter.

Ces considérations ne sont pas partagées par tous. Dans leur étude sur la corrélation candidose buccale-infection à VIH en Tanzanie, MORTEN Schiodt et al.(16) adoptent un seuil de 10 colonies pour affirmer la candidose; Eptein et al.(22) retiennent eux un minimum de 400 colonies, tandis que pour Erendorf et Walker (23) il en faut au moins 49.

Ces divergences de considération pourraient expliquer les variations importantes de la fréquences de la candidose buccale chez les patients infectés par le VIH, quand on passe d'une publication à une autre. SAMARAYAKE et al.(18), dans une revue de la littérature, notent sur une vingtaine d'étude menées sur des groupes différents des fréquences variant de 11% à 96%. Ils soulignent d'ailleurs que dans ces études, les critères de sélection des patients n'ont pas toujours été décrits, ce qui ne facilite pas l'interprétation des chiffres.

Pour notre part, outre les critères cliniques rappelés ci-dessus, sera considéré comme candidose active la présence d'au moins 100 colonies dans les prélèvements.

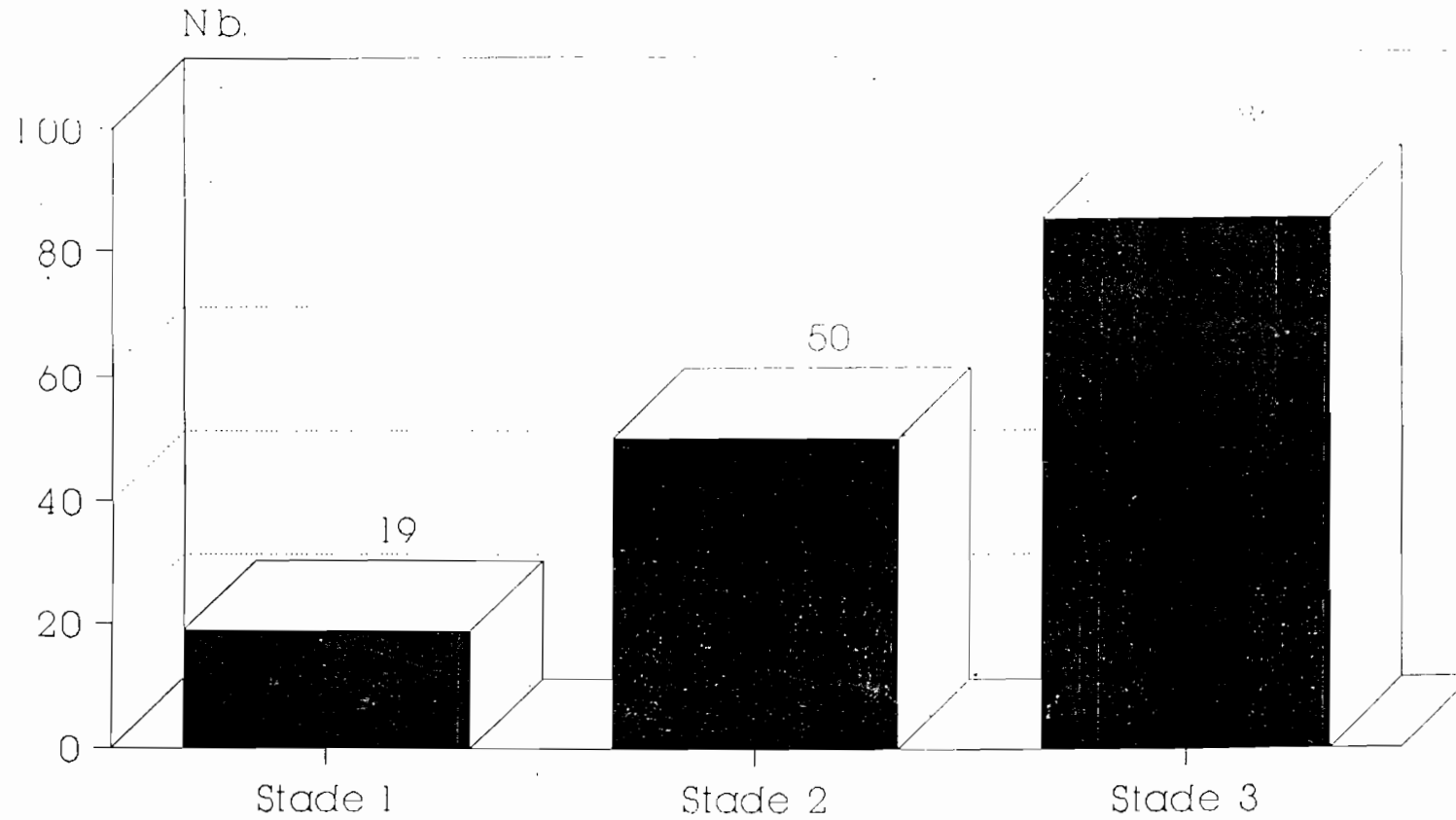
## 2.3 Présentation clinique du muguet dans notre échantillon.

Sur la base de l'observation clinique, 154 cas de muguet ont été déclarés, soit 21,72 sur l'ensemble de l'échantillon. La répartition par stade de la maladie est la suivante:

Stade	Nombre de cas	%
1	19	12,34
2	50	32,46
3	85	55,2
Total	154	100

On constate que l'observation clinique du muguet est plus fréquente quand la maladie évolue vers l'aggravation ( $p=.001$ ). Cette observation est parfois associée à d'autres manifestations

# REPARTITION DU MUGUET CLINIQUE SELON LE STADE DE L'INFECTION VIH



20.

cliniques ou biologiques. Ainsi, la dysphagie qui traduit une atteinte oesophagienne est notée 29 fois, soit 18,95% des muguets déclarés. L'association de cette dysphagie est inconstante mais évocatrice (1). Le risque de survenue d'un muguet chez ces patients est 13 fois plus élevé (OR=13,75).

La perlèche est une localisation cutané-muqueuse de la commissure labiale. Elle est relevée 18 fois, soit 11,76% (OR=8,83).

Sur le plan biologique, les marqueurs de l'activité du virus sont significativement associés à la survenue du muguet. Chez les patients ayant moins de 200 T4, on note 30,3% de muguet contre 16,4% chez les autres. Dans 48% des cas de muguet déclarés, l'antigène p24 est présent. Ces données sont conformes à celles de la littérature. La baisse du nombre des T4 et l'apparition de l'antigène p24 traduisent une évolution de la maladie vers le stade Sida (9). Caroline Pankhort et Mark Peakman (2) notent que l'association candidose buccale-baisse des T4 en dessous de 400/ $\mu$ l est un signe important de la dégradation de l'immunité et que le risque de développer un Sida dans les trois ans vaut 90%. Dans l'étude de la relation entre l'apparition d'une infection opportuniste et l'évolution du nombre des T4, Suzanne M Cowe et al. (20) décrivent cinq groupes selon le nombre des T4 :

Infection opportuniste	Nombre des T4
1. Stade asymptomatique	> 500
2. Candidose oro-pharyngée	250-500
3. Sarcome de Kaposi, Lymphome, Cryptosporidiose	150-200
4. Pneumocystose, Mycobactériose atypique, Herpès simplex, Toxoplasmose, Cryptococcose, Candidose oesophagienne	75-125
5. Rétinite à CMV	< 50

La candidose oro-pharyngée surviendrait très tôt dès l'amorce de la chute des T4.

Les autres facteurs de risque considérés dans notre étude (antibiothérapie, corticothérapie, antituberculeux, antiviraux) n'ont pas révélé une association significative avec le muguet. A l'inverse et comme on pouvait le prévoir, les antécédents de candidose et/ou de traitement anti-candidosique sont associés significativement à la survenue d'un muguet.

#### **2.4 Reconnaissance du muguet par les praticiens.**

En prenant en compte la condition mycologique d'au moins 100 colonies observées, 108 patients répondent à ce critère et 53 seulement présentent un muguet clinique et au moins 100 colonies dans les prélèvements. Ainsi, sur les 154 cas de muguet clinique, 53 satisfont aux critères que nous avons fixés, soit 34,4%. Il y a 65,6% de faux muguet. Sur l'ensemble de notre échantillon, il n'y a finalement que 7,5% des patients qui présentent une candidose oro-pharyngée.

L'importance des faux muguets (65,6%) laisse penser que beaucoup de lésions buccales sont mises sur le compte des candida et ce diagnostic facile a une double conséquence:

- Contribuer à l'augmentation des chiffres statistiques, d'où les variations importantes que l'on observe (18).

- Favoriser des traitements inadaptés par des antimycosiques avec risque de création de résistance, mais aussi en modifiant la prise en charge du patient. En effet, la mise en évidence de la candidose oro-pharyngée a des conséquences importantes comme nous l'avons souligné plus haut. Elle témoigne d'une évolution défavorable de l'infection (3,4,5,15,16). La classification CDC place le sujet dans le groupe IV C2. Révélateur d'un effondrement de l'immunité, elle peut constituer un argument de décision surtout dans les régions ne disposant pas de techniques appropriées pour la surveillance des patients, ceci d'autant plus que le développement d'autres infections opportunistes à brèves échéances est estimée avec une probabilité importante (2,13).

### **2.3 Les levures en cause**

Chez les 108 patients ayant présenté au moins 100 colonies à l'isolement, le genre *Candida* a été retrouvé dans 98% des cas. Le reste se partage entre le genre *Saccaromyces* et le genre *Totulopsis*.

L'étude par espèce montre la prédominance de l'espèce *albicans* (96%) sur les autres qui sont: *geotricum*, *galbrata*, *krusei* et *parapsilosis*.

#### **2.3.1 Degré de colonisation mycologique et présence de pseudo-filaments et de blastopores.**

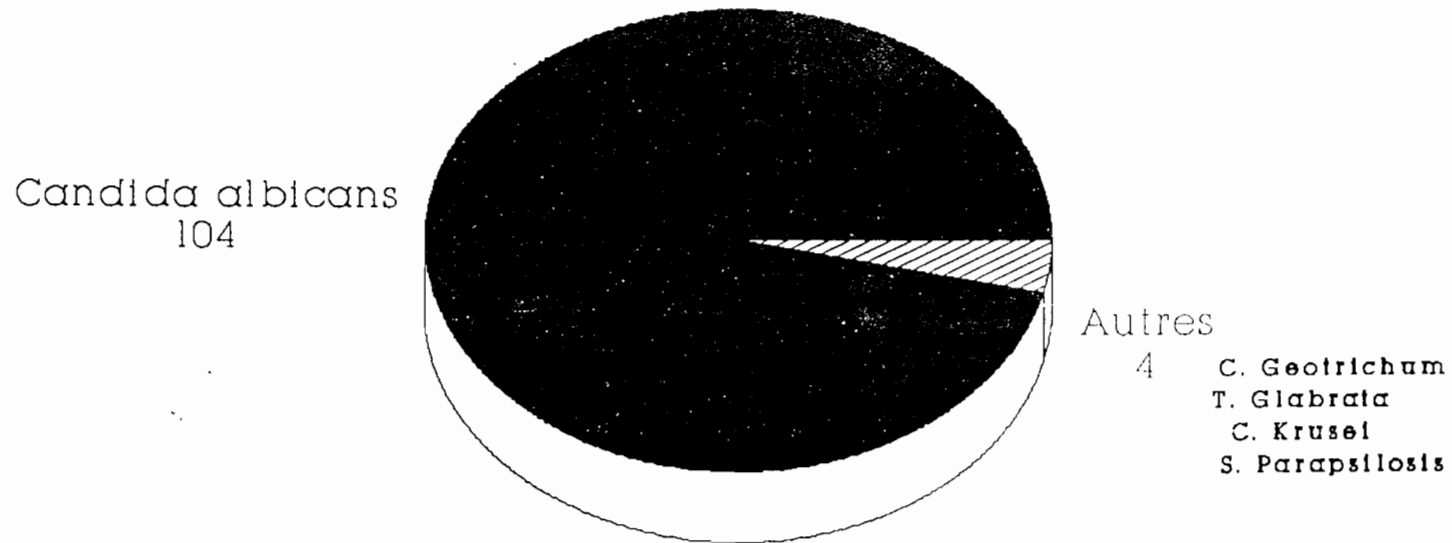
##### a) Dans les muguets cliniquement déclarés

En prenant en compte tous les muguets cliniquement déclarés on note que la présence de blastopore est plus fréquemment observée lorsque le nombre de colonies augmente, de même pour ce qui concerne les pseudo-filaments.

##### b) Dans les cas de muguet déclaré avec au moins 100 colonies.

Sous cette condition plus de 70% des patient présentent des blastopores et des pseudo filaments dans leur prélèvement.

# REPARTITION PAR ESPECES DES LEVURES ISOLEES DANS LES CAS DE MUGUET CLINIQUE



(Muguet clin: >100 Col)

### III DISCUSSION

Sur les 709 sujets de notre échantillon, 154 cas de muguet clinique ont été déclarés, soit 21,72%. La répartition par stade (CDC) de la maladie montre une augmentation de la fréquence quand on passe du stade 1 au stade 3 ( $p < .001$ ).

L'étude de la relation entre muguet et les facteurs de risque considérés dans notre étude fait ressortir une relation significative avec les éléments cliniques suivants: présence de dysphagie ( $p < .0001$ ), présence de perlèche ( $p < .0001$ ), antécédants de candidose et ou de prise de médicament antifongique. Sur le plan biologique, la chute de T4, l'apparition de l'antigène p24 semblent favoriser la survenue d'une candidose orale ( $p < .002$ ). Ceci est conforme aux données de la littérature (2, 20, 21), ces éléments témoignant de la profondeur de la dépression immunitaire. En adoptant comme "candidose oropharyngée vraie" la définition suivante: "observation d'un muguet clinique et au moins 100 colonies dans le prélèvement bucco-pharyngé", nous n'avons plus dans notre échantillon que 53 cas de muguet, ce qui représente 34,4% de l'ensemble des muguets cliniques déclarés et 7,5% sur l'ensemble de l'échantillon. Les faux positifs représentent alors 65,6% ce qui est énorme.

Comparativement à certaines données de la littérature dont les critères diffèrent (16, 18), la fréquence de 7,5% paraît faible, mais il serait de 21,72 sans le critère mycologique. Nous pensons que dans la mesure où la constatation d'une candidose buccale est un témoin de la dégradation à court terme de l'état immunitaire des patients la multiplicité des critères diagnostiques ne facilite pas la décision (13, 18). En effet *Candida albicans* est un hôte saprophyte du tractus digestif et la part entre ce saprophytisme et son rôle pathogène n'est pas toujours évidente. Dans notre échantillon, le genre *Candida* a été isolé dans 98% des cas avec une prédominance pour l'espèce *albicans* (96%).

### IV CONCLUSION

Au terme de cette analyse il se dégage deux aspects:

1) Le rapport entre la survenue d'une candidose oropharyngée chez les patients infectés par le VIH et leur état immunitaire; la fréquence de cette candidose augmente avec le degré de la dépression immunitaire comme le témoigne la relation significative entre l'apparition d'un muguet et le stade de la maladie, le nombre de lymphocyte T4, la présence de l'antigène p24.

Pour l'analyse de la relation muguet-facteurs de risque, nous avons été amené à nous fixer une définition qui nous a permis d'apprécier l'importance des faux muguets cliniquement diagnostiqués. L'importance de ces faux positifs est fonction bien entendu des critères que l'on se fixe pour la définition de la candidose oro-pharyngée, critères qui sont à l'état actuel variables selon les études. Sous ces réserves le risque de présenter une candidose oropharyngée serait élevé chez des patients se plaignant de dysphagie (13 fois) ou présentant une perlèche (8 fois). Par contre nous n'avons pas trouvé une association significative entre muguet et divers traitements antibiotiques, antimétabolites, antiviraux spécifiques.

2) *Candida albicans*, conformément aux données de la littérature est la levure la plus fréquemment retrouvée. Sa présence à l'état de saprophyte dans le tractus digestif favoriserait la colonisation pathologique des muqueuses à l'occasion de la dépression de l'immunité.

## BIBLIOGRAPHIE

1. B. Delmare, G. Martet, D. Verrot  
Candidoses  
Encyclopédie médico-chirurgicale (Paris) 8125 A10 1991
2. Caroline Pankhurst, Mark Peakman  
Reduced CD4+ T cell and severe oral candidiasis in absence  
of HIV infection.  
The Lancet, March 25, 1989
3. Dupont B.  
Les mycoses au cours du Sida et leur traitement.  
Encyclopédie Médico-chirurgicale (Paris-France) Maladies  
infectieuses:8002 C10 11-1988,4p
4. Engelbert A., J M Schulten, Reiner W. ten Kate, Isaäc Van Der  
Waal.  
The impact of oral examination of centers for  
diseases control classification of subjects with  
human immunodeficiency virus infection  
Arch. Intern. Med: Vol 150, June 1990
5. Engelbert A, J M Schulten, Reiner W., Ten Kate and Isaäc  
Van der Waal.  
Oral findings in HIV infected patients attending  
a departement of internal medicine.  
The contribution of intraoral examination towards the  
clinical management of HIV diseases.  
Quartely Journal of Medecine, new serie 76, N°279,  
pp 741-745, july 1990.
6. F. Meunier, M aoun and M Gerard  
Therapy for oropharyngeal candidiasis in the immuno-  
compromised host. A randomized doubleblind study of fluconazol  
vs ketoconazol.  
Reviews of infections diseases: vol 12, supplement 3,  
March-April 1990.
7. G. Morace, E. Tamburrini, S. Manzara, A. Antinori, G. Mariuro  
and G. Dettori  
Epidemiological and clinical aspects of mycoses in patients  
with AIDS-Related pathologies.  
European Journal of Epidemiology, vol 6, N°4, p.398-403,  
December 1990.
8. Geoge Samonis, Kenneth Rolton, Cynthia Karl, Peggy Miller and  
G.P. Bodey  
Prophylaxis of oropharyngeal candidiasis with fluconazol.  
Reviews of infections Diseases vol 12, supplement 3,  
March-April 1990
9. Jay A. Levy  
Virus de l'immunodéficience humaine et pathologie du Sida  
JAMA, vol 14, N0190, 15 Octobre 1989
10. J.P. Cassuto, A. Pesce, J F Quaranta  
Sida et infection à VIH  
Masson 1990



11. J.L. Jacquemin, C. Geoffroy, J.M. Vilella  
Epidémiologie des candidoses  
Gazette Médicale 1984, 91, N°9
12. Kortíng H.C., Ollert M., Geogii A., Froscht M.  
In vitro susceptibilities and biotypes of candida albicans  
isolates from oral cavities of patients infected with human  
immunodeficiency virus.  
J.Clin.Microbiol. 1989, 26, 2626-31
13. Linda Morfeld-Manson, Inger Julander and Bo Nilsson.  
Dermatitis of the face, yellow toe nail changes, hairy  
leukoplakia and oral candidiasis are clinical indicators  
progression to AIDS/opportunistic infection in patients with  
HIV infection.  
Scand.J.Infect. Dis. 21, 497-505, 1989.
14. Lozada F, Silverman S J N R, Migliorati C A, Conant MA,  
Volberding PA.  
Oral manifestations of tumour and opportunistic infections  
in the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) findings  
in 53 homosexual men with kaposi's sarcoma.  
Oral surg. 1983, 56; 491-4
15. Mauren Kelly, Michael A Siegel, B.A. Balciunas,  
Joseph L. Konzalmán.  
Oral manifestation of human immunodeficiency virus infection  
Cutis, volume 47, january 1991.
16. Morten Schiodt, Paul B. BaKilana, John F.R. Hiza and al.  
Oral candidiasis and hairy leukoplakia correlate with  
HIV infection in Tanzania.  
Oral Surg. Oral Med. Oral Path. vol 69, N°5, May 1990
17. Pilly  
Maladies infectieuses à l'usage des étudiants en Médecine et  
des praticiens.  
10<sup>e</sup> édition 1988 Edition C et R
18. Samaranayake L.P., Holmstrup P.  
Oral candidiasis and human immunodeficiency virus infection.  
J.oral path.Med. 1989; 18; 554-564
19. S. Kerbaum  
Eléments de pathologie infectieuse.  
5<sup>e</sup> Edition: SIMET/SPECIA
20. Suzane M. Crowe, Joh B. Calin, Karen I. Stewart, C. Ronald Lucas  
and Jennifer F. Hoy.  
Predictive value of CD4 lymphocyte number for the  
developpement of opportunistic infection on malignancies  
in HIV infected persons.
21. S. Blanche, P.M. Girard, C. Katlama, G. Pialoux, A.G. Sainot.  
SIDA  
Doin Editeurs Paris 1991.