

Université de Montréal

Relation entre la commutation phénotypique de *Candida albicans* et
la stomatite prothétique

Par
Elham Emami

Département de dentisterie de restauration
Faculté de médecine dentaire

Mémoire présenté à la faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de
Maître ès sciences (M.Sc.)
en sciences biomédicales
Option réhabilitation prosthodontique

Avril 2005

© Elham Emami, 2005

WU

5

U58

2006

V.001

Direction des bibliothèques

AVIS

L'auteur a autorisé l'Université de Montréal à reproduire et diffuser, en totalité ou en partie, par quelque moyen que ce soit et sur quelque support que ce soit, et exclusivement à des fins non lucratives d'enseignement et de recherche, des copies de ce mémoire ou de cette thèse.

L'auteur et les coauteurs le cas échéant conservent la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent ce document. Ni la thèse ou le mémoire, ni des extraits substantiels de ce document, ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans l'autorisation de l'auteur.

Afin de se conformer à la Loi canadienne sur la protection des renseignements personnels, quelques formulaires secondaires, coordonnées ou signatures intégrées au texte ont pu être enlevés de ce document. Bien que cela ait pu affecter la pagination, il n'y a aucun contenu manquant.

NOTICE

The author of this thesis or dissertation has granted a nonexclusive license allowing Université de Montréal to reproduce and publish the document, in part or in whole, and in any format, solely for noncommercial educational and research purposes.

The author and co-authors if applicable retain copyright ownership and moral rights in this document. Neither the whole thesis or dissertation, nor substantial extracts from it, may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms, contact information or signatures may have been removed from the document. While this may affect the document page count, it does not represent any loss of content from the document.

Page d'identification du jury

Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé :

Relation entre la commutation phénotypique de *Candida albicans*
et
la stomatite prothétique

Présenté par :

Elham Emami

A été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Dr Claude Lamarche	président du jury
Dr Jean Barbeau	directeur de recherche
Dr Louis A de Koninck	co-directeur de recherche
Dr Benoît Lalonde	membre du jury

Mémoire accepté le :



SOMMAIRE

La stomatite prothétique est une condition inflammatoire de la muqueuse palatine chez certains porteurs de prothèse supérieure. Cette pathologie est fréquemment associée avec la levure *Candida albicans*. Parmi les facteurs de virulence de *C.albicans*, on retrouve la capacité d'alterner entre deux morphotypes : la blastospore et l'hyphe. On parle alors de commutation phénotypique, laquelle est sous le contrôle partiel du farnésol, une molécule de «quorum sensing».

Le but de cette étude prospective était de vérifier s'il y a une relation entre la présence de la stomatite prothétique et la fréquence de la commutation phénotypique des souches de *C.albicans*, chez une cohorte de 40 sujets ambulatoires, porteurs de prothèse supérieure.

La prise des données comportait un questionnaire, un examen clinique oral, la récupération de la plaque prothétique et un échantillonnage du palais. La détection de *C.albicans*, son énumération, et la vérification de sa commutation phénotypique en présence ou non de farnésol, ont été étudiées par analyses microbiologiques et évaluées par des tests statistiques.

Nos résultats révèlent une prévalence de la stomatite prothétique de 77.5% chez nos sujets. Nous avons observé une relation statistiquement significative entre le port nocturne de la prothèse et la présence de *C.albicans* ($P=0.02$) et une relation inverse entre le brossage du palais et la présence de *C.albicans* ($P=0.03$). Une relation statistiquement significative entre la présence de stomatite prothétique et la présence de levures ainsi qu'avec la fréquence de la commutation phénotypique de *C. albicans* n'a pas été démontrée. L'étude démontre une différence statistiquement significative ($P=0.03$) entre les sujets atteints de stomatite prothétique type IA et IIB de Newton par rapport au nombre total de UFC *C.albicans*, lequel est plus élevé chez les sujets atteints de stomatite prothétique type IIB. La stabilité de la fréquence de la commutation phénotypique des souches de *C.albicans* a aussi été démontrée. Toutes les souches ont réagi au farnésol par une inhibition de la transition vers la forme hyphe. Il y a une

différence statistiquement significative entre les souches qui répondent ou qui répondent faiblement au farnésol par rapport à la fréquence de la commutation phénotypique ($P=0.00$) et d'inhibition de prolifération causée par farnésol ($P=0.0003$). Le pourcentage des colonies chevelues (indicateur de la présence d'hyphes) était supérieur pour les souches en provenance du palais en comparaison avec celles isolées de la plaque prothétique. Finalement, nous avons pu démontrer la réapparition de *C.albicans* trois mois après la mise en bouche des nouvelles prothèses.

À la lumière des résultats de ce mémoire, il apparaît cliniquement favorable de pousser les traitements préventifs et d'effectuer un examen microbiologique avant tous les traitements curatifs. Une révision de la classification pour le diagnostic de la stomatite prothétique s'avère nécessaire.

Mot clés : Stomatite prothétique, *Candida albicans*, commutation phénotypique, farnésol

SUMMARY

Denture stomatitis is an inflammatory condition of the palatal mucosa seen in complete denture wearers. This pathology is frequently associated with the yeast *Candida albicans*. Among virulence factors of *C. albicans*, one would find "phenotypic switching" which is the capacity to alternate between two morphotypes: blastospore and filamentous form. Phenotypic switching is partially controlled by farnesol, a «quorum sensing» molecule.

The purpose of this study is to verify if there is any relationship between the presence of denture stomatitis and the frequency of phenotypic switching of isolated *C. albicans*, in a cohort of 40 ambulatory subjects, wearing upper complete dentures.

Data collection comprised a questionnaire, an oral clinical examination, and a collection of the denture plaque and the swab of the palate. The detection of *C. albicans*, the enumeration, the evaluation of phenotypic expression with and without farnesol, were carried out by microbiological analysis and have been evaluated by statistical analysis.

Our results reveal a 77.5% prevalence of denture stomatitis in our cohort. We observed a statistically significant relation between nocturnal denture wear and the presence of *C. albicans* ($P=0.02$) and an inverse relation between the brushing of the palate and the presence of *C. albicans* ($P=0.03$). A statistically significant relation between denture stomatitis and the presence of yeast as well as the phenotypic commutation of *C. albicans* was not demonstrated. The study confirmed a statistically significant difference between subjects affected by Newton type IA and IIB denture stomatitis in relation to yeast colony number which was higher in IIB types. The stability of the phenotypic expression of the strains of *C. albicans* was demonstrated. All the strains reacted to farnesol by an inhibition of transition to hyphal form. There was a statistically significant difference regarding the frequency of phenotypic switching ($P=0.00$) and proliferation's inhibition by farnesol ($P=0.0003$) between the strains responding or weakly responding to farnesol. The percentage of hairy colonies (indicator of hyphal form) was higher in the

strains of the palate than those of the denture plaque. Finally, we demonstrated the recurrence of *C.albicans* after 3 months of wearing the new prosthesis.

In light of the results of this study, it is clinically sound to encourage the preventive treatment and a microbiological examination before any curative treatments. A revision of classification for diagnosis of denture stomatitis proves to be necessary.

Key word: denture stomatitis, *Candida albicans*, phenotypical commutation, farnesol

TABLE DES MATIÈRES

Sommaire	iii
Summary	v
Table des matières	vii
Liste des tableaux	xii
Liste des figures	xiv
Liste des sigles et abréviations	xv
Remerciements	xvi
Dédicace	xviii

CHAPITRE 1

INTRODUCTION.....	1
1.1 STOMATITE PROTHÉTIQUE	
1.1.1 Définition de la stomatite prothétique.....	2
1.1.2 Classification.....	3
1.1.3 Épidémiologie	6
1.1.4 Étiologie	8
1.1.5 Historique de l'étiologie.....	8
1.1.6 Facteurs étiologiques.....	9
1.1.7 Facteurs prédisposants	12
1.1.7. I Facteurs locaux	13
1.1.7. II Facteurs systémiques	16
1.1.8 Histopathologie	16
1.1.9 Condition associée : la chéilite angulaire.....	17
1.1.10 Diagnostic	18
1.1.10. I Examen clinique	18
1.1.10. II Examen mycologique	19
1.1.10. III Examen immunologique	21
1.1.10. IV Examen des réactions allergiques	21
1.1.10. V Examen médical	21
1.1.11 Traitements.....	21

1.2 <i>Candida albicans</i>	
1.2.1 Généralités.....	27
1.2.2 Structure	30
1.2.3 Morphogenèse	30
1.2.4 Facteurs de virulence de <i>Candida albicans</i>	31
1.2.4. I Adhérence	31
1.2.4. II Dimorphisme	34
1.2.4. III Commutation phénotypique («phenotypic switching»)	35
1.2.4. IV Molécule Quorum sensing : farnésol	38
1.2.5 Pathogenèse.....	39
1.2.6 Candidoses buccales.....	40
1.2.7 Facteurs favorisant l'infection candidosique	43
1.2.7. I Facteurs intrinsèques.....	43
1.2.7. II Facteurs extrinsèques.....	45
1.2.8 Diagnostic et traitement	46
1.3 OBJECTIFS DU PROJET DE MAÎTRISE	49
CHAPITRE 2	
SUJETS, MÉTHODES ET MATÉRIEL	51
2.1 POPULATION ÉTUDIÉE.....	51
2.2 COLLECTE DES DONNÉES	51
2.2.1 Questionnaire et examen buccal.....	52
2.2.2 Prélèvement de la plaque prothétique	54
2.2.3 Échantillonnage du palais	54
2.2.4 Confection des nouvelles prothèses	54

2.3 CULTURE MICROBIOLOGIQUE.....	55
2.3.1 Préparation des milieux de cultures	55
2.3.2 Dilution, étalement, incubation et dénombrement	58
2.3.3 Identification de <i>Candida albicans</i>	59
2.3.4 Amplification et congélation.....	61
 2.4 ÉTUDE DE L'EXPRESSION PHÉNOTYPIQUE DES SOUCHES APRÈS DÉCONGÉLATION.....	 61
2.4.1 Décongélation	62
2.4.2 Préparation, lavage et décompte des levures.....	62
2.4.3 Méthode pour révéler l'expression phénotypique des levures <i>Candida albicans</i>	 62
2.4.4 Évaluation de l'expression phénotypique	64
2.4.5 Vérification de la stabilité d'expression phénotypique	65
 2.5 TESTS STATISTIQUES	 65
 CHAPITRE 3	
RÉSULTATS	66
3.1 TESTS DE FIABILITÉ DES OBSERVATEURS.....	66
 3.2 DISTRIBUTION DE LA COHORTE	 66
 3.3 ANALYSES STATISTIQUES DES FACTEURS DE RISQUE POUR LA STOMATITE PROTHÉTIQUE.....	 70
 3.4 DONNÉES MICROBIOLOGIQUES	 74
3.4.1 Evaluation des souches de <i>C.albicans</i> isolées des sonicats frais	74

3.4.2 Expression phénotypique des souches de <i>C.albicans</i> isolées des sonicats prothétiques.....	75
3.4.3 Influence du repiquage sur la stabilité de l'expression phénotypique	78
3.4.4 Comparaison entre les souches de <i>C.albicans</i> du palais et du sonicat des sujets sains et atteints de la stomatite prothétique	87
 3.5 LA STOMATITE PROTHÉTIQUE ET L'EXPRESSION PHÉNOTYPIQUE DE <i>C. albicans</i> AVEC DES NOUVELLES PROTHÈSES	89
 CHAPITRE 4	
DISCUSSION	91
 4.1 LA STOMATITE PROTHÉTIQUE	91
4.1.1 Diagnostic de la stomatite prothétique.....	91
4.1.2 Prévalence	92
4.1.3 Présence de levures <i>Candida et C.albicans</i>	94
4.1.4 Facteurs de risque.....	96
 4.2 DONNÉES MICROBIOLOGIQUES	98
4.2.1 Expression phénotypique des souches de <i>C.albicans</i> isolées des sonicats frais et congelés.....	98
4.2.2 Influence du farnésol.....	100
4.2.3 La réponse au farnésol	101
4.2.4 Stabilité de l'expression phénotypique	101
4.2.5 Comparaison entre les souches de <i>C.albicans</i> isolées du palais et de la plaque prothétique	102
 4.3 L'INFLUENCE DES NOUVELLES PROTHÈSES SUR LA STOMATITE PROTHÉTIQUE ET L'EXPRESSION PHÉNOTYPIQUE DE <i>C.albicans</i>	103

CHAPITRE 5**CONCLUSION..... 106****SOURCES DOCUMENTAIRES..... 108****ANNEXE I..... xix****ANNEXE II..... xxv****ANNEXE III..... xlvi**

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I.1 : Prévalence de la stomatite prothétique.....	7
Tableau I.2 : Facteurs prédisposants à la stomatite prothétique	12
Tableau I.3 : Médicaments antifongiques utilisés dans la stomatite prothétique	26
Tableau I.4 : Fréquence d'isolement de <i>Candida albicans</i> à partir de la cavité buccale.....	29
Tableau I.5 : Facteurs impliqués dans l'adhérence de <i>C. albicans</i>	33
Tableau I.6 : Classification des candidoses orales primaires proposées par Samaranayake et Yaacob (1990).....	42
Tableau I.7 : Agents antifongiques utilisés pour les traitements des candidoses orales	48
Tableau III.1 : Prévalence de la stomatite prothétique dans une cohorte de patients de la clinique de prosthodontie de l'Université de Montréal	67
Tableau III.2 : Fréquence d'isolement des espèces de <i>Candida</i> isolées de sonicats de prothèse de sujets sains et de sujets atteints de stomatite prothétique.....	68
Tableau III.3 : Distribution des sujets selon le groupe d'âge et la présence de la stomatite	71
Tableau III.4 : Évaluation quantitative et expression phénotypique des souches de <i>Candida albicans</i> isolées des sonicats frais sur gélose TYE.....	74
Tableau III.5 : Expression phénotypique et influence du farnésol chez les souches de <i>Candida albicans</i> isolées des sonicats prothétiques.....	76
Tableau III.6 : Comparaison de la fréquence d'expression phénotypique entre des souches <i>Candida albicans</i> fraîches et repiquées.....	78
Tableau III.7 : Stabilité des phénotypes des souches <i>C. albicans</i> isolées de sonicats prothétiques chez le sujet EE 50 (stomatite Newton type II) avec souche répondeur au farnésol.....	80
Tableau III.8 : Stabilité des phénotypes des souches <i>C. albicans</i> isolées de sonicats prothétiques chez le sujet EE 49 (stomatite Newton type I) avec souche faible répondeur au farnésol.....	81
Tableau III.9 : Stabilité de la commutation phénotypique après décongélation	

des souches de <i>Candida albicans</i> , isolées des sonicats prothétiques.....	84
Tableau III.10 : Comparaison de la commutation phénotypique entre les souches <i>C.albicans</i> isolées du palais et du sonicat	88
Tableau III.11 : Détection des souches <i>C.albicans</i> isolées des sonicats frais de deux sujets avant et après les nouvelles prothèses	90
Tableau III.12 : Comparaison entre les données microbiologiques des souches <i>C.albicans</i> isolées et congelées, provenant des anciennes et nouvelles prothèses.....	90

LISTE DES FIGURES

Figure 1.1 : Les trois types de la stomatite prothétique selon Newton (1962)	5
Figure 1.2 : Huit phénotypes différents de <i>C.albicans</i> selon Slutsky et coll. (1985).....	37
Figure 2.1 : Schéma illustrant la division du palais selon la classification modifiée de Newton (Barbeau et coll. 2003)	53
Figure 2.2 : Colonie chevelue sur gélose TYE.....	59
Figure 2.3 : Levures <i>Candida</i> sur milieu CHROMagar	60
Figure 2.4 : Expression phénotypique de levures <i>C.albicans</i> sur gélose TYE	63
Figure 2.5 : Réponse de <i>C.albicans</i> au farnésol 30 μ M, sur gélose TYE	64
Figure 3.1 : Distribution des sujets porteurs et non porteurs de levures selon le diagnostic clinique	69
Figure 3.2 : Âge moyen des sujets selon le diagnostic clinique.....	71
Figure 3.3 : Aspect microscopique (40 X) des différents phénotypes de la souche EE 47 sur la gélose TYE	77
Figure 3.4 : Comparaison de l'influence du farnésol sur des souches de <i>C.albicans</i> isolées des sonicats des sujets EE 50 (Répondeur) et EE 49 (Répondeur faible) au farnésol	82
Figure 3.5 : Expression phénotypique chevelue des souches fraîches et congelées après repiquage.....	85
Figure 3.6 : Inhibition par farnésol des souches fraîches et congelées après repiquage	86

LISTE DES SIGLES ET ABRÉVIATIONS

%	Pourcentage
μM	Micro Mole
C	<i>Candida</i>
CI	Chest Institute
Col	Colonie
CV	Coefficient de Variation
EE	Elham Emami
F	Femme
H	Homme
n	Nombre
N	Newton
N/A	Non Applicable
SP	Stomatite Prothétique
TYE	Trypticase Yeast Extract
UFC	Unités Formant des Colonies

REMERCIEMENTS

La maîtrise constitue une expérience intense, passionnante et marquante; je désire remercier chaleureusement pour l'aide, l'appui et le support qui m'ont été accordés tout au long de mon projet.

Je tiens tout d'abord à témoigner ma reconnaissance à Dr Jean Barbeau pour sa patience, son soutien et ses conseils tout au long de ma maîtrise.

J'aimerais aussi remercier mon co-directeur de mémoire Dr Louis de Koninck, qui a contribué son temps et son expertise.

Je voudrais également remercier Mme Jacynthe Séguin pour sa patience d'ange, son soutien permanent, sa gentillesse sans bornes et son désir constant d'aider. De plus, ses précieux conseils, ses grandes connaissances et sa vaste expérience ont grandement aidé à la réalisation de ce travail.

Merci également à Dr Pierre de Grandmont, Dr Gilles Gauthier et tous les cliniciens qui ont participé à la cueillette des données.

Merci aussi à Pierre Rompré pour la réalisation statistique de ce mémoire.

Egalement mes sincères remerciements à Dr Benoît Lalonde pour avoir accepté de participer au jury de ce mémoire et y avoir consacré le temps nécessaire.

Je remercie aussi toute l'équipe du laboratoire de Dr Barbeau pour avoir contribué à créer une atmosphère admirable pour travailler.

Finalement, je souhaite rendre hommage aux professeurs et cliniciens du département de prosthodontie qui ont participé à ma formation. Je les remercie pour la qualité de leur enseignement.

DÉDICACE

Ce mémoire est dédié à mes parents,

à mon époux, Freydoun

à ma fille, Sara

Ils m'ont toujours épaulée et encouragée à poursuivre
des études universitaires.

Ils m'ont soutenue moralement,
ils ont partagé mes joies, mes peines, mes succès et mes échecs.

Leur soutien a été un atout
important dans la réussite de mes objectifs.

Je vous transmets aujourd'hui tous mes remerciements et mon amour.

Chapitre 1

INTRODUCTION

La plupart des pays industrialisés affichent un taux d'édentation relativement bas. Au Québec par contre, en 1996, plus de 20% des gens âgés de 18 ans et plus étaient complètement édentés. Concernant les personnes complètement édentées sur au moins un maxillaire, 94% étaient réhabilitées (Brodeur et coll., 1996).

La présence d'une pièce de prothèse en bouche prédispose au développement d'une affection caractéristique : la stomatite prothétique. Nombreux sont les facteurs pouvant contribuer à l'étiopathologie de cette condition généralement asymptomatique. Il est généralement reconnu que la stomatite prothétique représente la forme de candidose orale humaine la plus fréquente surtout chez les personnes âgées (Odds, 1988; Budtz-Jørgensen, 1981; Jorge et coll., 1991).

Les études menées au milieu des années 70 ont contribué à mettre en évidence l'importance de la croissance de *Candida albicans* sur l'intrados de la prothèse, comme étant un facteur possiblement impliqué dans le développement de la maladie. Cependant l'association entre la présence de *C. albicans* et la stomatite prothétique demeure ambiguë et controversée.

Il est important de reconnaître et de traiter cette affection, puisque la diminution de l'inflammation associée à son traitement permet de faciliter les procédures cliniques subséquentes. De plus les pathogènes fongiques humains sont en voie de devenir l'une des plus importantes causes de mortalité quant aux infections acquises dans les hôpitaux (Sternberg, 1994). Trop longtemps sous-estimés, ces micro-organismes sont reconnus comme étant responsables d'une multitude de problèmes, à la faveur de nouveaux facteurs de prédisposition. En effet, on constate que les personnes suivies en chimiothérapie et radiothérapie, les asthmatiques, les gens ayant subi des greffes et les patients porteurs du VIH sont particulièrement vulnérables aux infections fongiques (Epstein et coll., 1993).

1.1. STOMATITE PROTHÉTIQUE

1.1.1 Définition de la stomatite prothétique

. Différentes appellations ont été utilisées dans la littérature pour définir les réactions pathologiques de la muqueuse palatine en rapport avec la prothèse adjointe : denture sore mouth (Cahn, 1936), stomatitis prosthetica (Bergman, Carlson et Hedegard, 1964), stomatite prothétique (Cawson, 1965), hyperplasie papillaire du palais (O'Driscoll, 1965), hyperplasie inflammatoire papillaire réactive du palais (Guernsey, 1965), hyperplasie papillaire palatine (Lambson et Anderson, 1967), candidose chronique atrophique (Lehner, 1967), hyperplasie inflammatoire papillaire (HIP) (Bhaskar, Beasley et Cutright, 1970), papillomatose (Lucas, 1972), stomatitis prosthetica nudata (SPN) et granulomatosa (SPG) (Andersson et Person, 1973) et ouranite sous- prothétique (Samson, 1990).

Dans ce mémoire, le terme "stomatite prothétique" tel que défini par Budtz-Jørgensen, (1974) est retenu à cause de l'étiologie multifactorielle de la condition.

La stomatite prothétique est un état inflammatoire chronique de la muqueuse buccale recouverte par une prothèse. Elle est caractérisée par un érythème et un œdème et se manifeste surtout sur la muqueuse du palais des porteurs de prothèse complète ou partielle, mais rarement au niveau mandibulaire, site où la salive exerce un effet mécanique de nettoyage et d'irrigation plus prononcé (Wilson, 1998).

L'érythème peut être léger à sévère mais il n'existe aucun rapport entre l'intensité de l'érythème et la présence de symptômes. La stomatite prothétique est fréquemment asymptomatique bien que la sensation de brûlure au palais et à la langue, des douleurs légères, l'halitose, la xérostomie et, très rarement, la dysphagie peuvent y être associés (Arendorf et Walker, 1987 ; Wilson et coll, 1998). La stomatite prothétique est souvent associée à une chéilite angulaire et une légère glossite.

1.1.2 Classification

Östlund (1958) distingua pour la stomatite prothétique, 3 différents types classiques ou stades évolutifs basés sur des critères cliniques :

- I. Inflammation simple localisée
- II. Érythème diffus en relation uniquement avec la prothèse
- III. Type granulaire

La classification la plus couramment utilisée pour définir la stomatite prothétique est celle de Newton qui est en effet basée sur celle d'Östlund. Elle se subdivise en trois stades de pathogenèse (Newton, 1962) :

- Newton type I : Hyperémie ponctuelle: inflammation localisée sur un tissu normal et qui est souvent située autour des orifices excréteurs des glandes muqueuses palatines.
- Newton type II : Hyperémie diffuse : inflammation généralisée couvrant l'ensemble de la surface couverte par la prothèse. La surface de la muqueuse est lisse et un léger trauma peut causer du saignement.
- Newton type III : Granulaire : hyperémie nodulaire qui peut être généralisée à l'ensemble de la prothèse mais se localisant le plus souvent au centre du palais et particulièrement sous les disques de succion ou les zones de retrait.

Le type granulaire est associé avec la forme localisée simple ou avec la forme généralisée. Les hyperplasies de type III peuvent prendre la forme de papilles larges de 2-5 mm à la base ou de formations papillaires de dimensions bien inférieures : ces dernières peuvent donner à la muqueuse palatine une apparence presque moussue et une consistance spongieuse.

Budtz-Jørgensen et Bertram (1970a) ont aussi classifié la stomatite prothétique comme Östlund mais ils utilisent le terme " inflammation localisée simple " pour identifier une

hyperémie ponctuelle et une inflammation diffuse des endroits limités de la muqueuse palatine.

Bergendal et Isacson (1980) ont donné une classification selon l'intensité de l'érythème : Grade 0 : muqueuse rose normale, Grade 1 : érythème léger, Grade 2 : érythème modéré et, Grade 3 : érythème sévère.

Samson (1990), a classifié la stomatite prothétique en trois stades évolutifs :

- a) Plage érythémateuse limitée
- b) Érythème diffus avec pétéchies intéressant toute la muqueuse palatine, plus discret au niveau de la fibromuqueuse gingivale
- c) Hyperplasie papillaire inflammatoire, plus au moins étendue, se développant sur une muqueuse palatine érythémateuse

Finalement, Barbeau et coll. (2003) ont proposé une classification de Newton modifiée selon l'ampleur de l'inflammation sur le palais, lequel est divisé en quatre quadrants par une ligne horizontale passant à la fin des rugosités palatines et une ligne verticale passant sur le raphé médian. Ainsi les grades I, II, III de Newton se subdivisent en deux sous-types :

Sous-type A : lésions pathologiques dans deux quadrants ou moins du palais

Sous-type B : lésions pathologiques dans trois ou quatre quadrants du palais

Stomatite I : inflammation localisée



Stomatite II : inflammation généralisée



**Stomatite III : inflammation généralisée ou localisée accompagnée
d'hyperplasie papillaire**



Figure 1.1 : Les trois types de la stomatite prothétique selon Newton (1962)

Photos tirées des photographies des sujets ayant participé à l'étude

1.1.3 Épidémiologie

La stomatite prothétique est la forme de candidose orale la plus fréquente en Occident (Ellepola et Samaranayake, 1998). Il existe toutefois des variations au niveau de la littérature en ce qui concerne la prévalence de la stomatite prothétique parmi les porteurs de prothèses. La stomatite prothétique a une prévalence qui varie de 6.5 à 75 % (Odds, 1988 ; Pires et coll., 2002 ; Garcia-PolaVallejo et coll., 2002). Cette variabilité est probablement due à plusieurs facteurs : l'âge, le sexe, l'hygiène buccale et prothétique des populations étudiées, les variations géographiques et socio-économiques et les facteurs prédisposants qui influencent l'apparition de la stomatite prothétique. Les critères de diagnostic utilisés, la taille différente des cohortes et la condition médicale des sujets peuvent aussi être invoqués. Certaines de ces études comportent un biais important parce qu'elles ont été réalisées en milieu institutionnalisé.

Dans une population sélectionnée de porteurs de prothèses, la prévalence de la stomatite prothétique est comprise entre 25% et 65% dépendamment des types de la population étudiée (Carlino et Budtz- Jørgensen, 1991; Wilson, 1998). Dans une population randomisée, la prévalence de la stomatite prothétique est d'environ 50% (Budtz-Jørgensen et coll., 1975; Axéll, 1976; Mikkonen et coll., 1984a). Selon Budtz-Jørgensen (1990) les trois types de stomatite se manifestent à peu près en proportions égales. Les lésions paraissent plus fréquentes chez les femmes que les hommes (Dorey et coll, 1985; Arendorf et Walker, 1987; Oksala, 1990; Jorge et coll., 1991; Pires et coll., 2002), probablement parce que les premières portent une plus grande attention à leur hygiène buccale et qu'elles consultent plus souvent, et non à cause d'une plus grande prédisposition naturelle aux problèmes dentaires (Dorey et coll, 1985). Une autre explication possible serait que les femmes, ayant tendance à porter leurs prothèses de façon continue pour des raisons esthétiques, favoriseraient ainsi le développement de la stomatite. Il y a aussi des études qui ne montrent aucune différence par rapport au sexe (Jainkittivong et coll., 2002) et certaines qui rapportent une incidence plus élevée chez les hommes (MacEntee et coll., 1998). La prévalence augmente avec l'âge (Love et coll., 1967; Bergman et coll., 1971; Ettinger, 1995; Mikkonen et coll., 1984a) car en plus d'être

souvent porteurs de prothèses désuètes (Boisvert et coll., 1990), les gens âgés sont habituellement d'importants consommateurs de médicaments. En comparant les porteurs de prothèses partielles avec les porteurs de prothèses complètes, on voit nettement que le port d'une prothèse complète augmente le risque de développement d'une stomatite prothétique (Mikkonen et coll., 1984a.b; Jainkittivong et coll., 2002). Le tableau I.1 présente la prévalence de la stomatite prothétique en fonction des études réalisées entre 1952 et 2003.

Tableau I.1 : Prévalence de la stomatite prothétique

Références	Année	Pays	Taille de l'échantillon	Âge des sujets	Prévalence
Nyquist	1952	Suède	1090	>20	27%
Love et coll.	1967	Angleterre	522	>20	43%
Budtz-Jørgensen et coll.	1975	Danemark	463	>65	65%
Dorey et coll.	1985	Canada	200	>24	40%
MacEntee et coll.	1988	Angleterre	320	>75	39%
Öhman et coll.	1988	Suède	100	-	56%
Cumming et coll.	1990	Écosse	121	>61	54%
Eliasson et coll.	1992	Suède	184	-	59.2%
Moskona et coll.	1992	Israël	186	>60	22.5%
Samaranayake et coll.	1995	Écosse	147	-	19%
Budtz-Jørgensen et coll.	1996	Suisse	233	>78	72%
MacEntee et coll.	1998	Canada	255	>75	34%
Kuc et coll.	1999	Canada	63	>66	20.7%
Syrjala et coll.	1999	Finlande	106	Moy. 81.3	52%
De Koninck	1999	Canada	47	Moy. 63.7	76.6%
Budtz-Jørgensen et coll.	2000	Suisse	115	>66	41.2%
Jainkittivong et coll.	2002	Thaïlande	252	>60	14.3%
Kulak-Ozkan et coll.	2002	Turquie	70	-	44%
Pires et coll.	2002	Brésil	77	>36	50.6%
Garcia-Pola Vallejo et coll.	2002	Espagne	308	>30	6.5%
Barbeau et coll.	2003	Canada	68	>45	70.6%

1.1.4 Étiologie

L'étiologie de la stomatite prothétique est complexe et multifactorielle (Oksala, 1990; Blair et coll., 1995; Wilson, 1998). L'étiologie de cette affection a été longtemps et est encore controversée. Plusieurs facteurs directs ou prédisposants sont associés à l'apparition, à la progression et au maintien de la stomatite prothétique.

1.1.5 Historique de l'étiologie

Wright (1929) fut le premier à travailler sur les facteurs étiologiques de la stomatite prothétique. Selon Hecht (1939), Landa (1945), Nyquist (1952), Kim et Coll. (1962), Love, Goska, Mixon (1967), Mckendrick (1968) et Carlino et Budtz-Jørgensen (1991) les facteurs traumatiques reliés au port d'une prothèse mal ajustée ou désuète et une occlusion non-balancée sont des facteurs importants dans l'initiation de la stomatite prothétique. Il est possible qu'une irritation mécanique puisse augmenter la perméabilité de la muqueuse aux antigènes microbiens. Certains auteurs pensaient qu'un ajustement de la prothèse, éliminant l'irritation mécanique, entraînerait une amélioration de la condition inflammatoire (Landa, 1945; Nyquist, 1952) tandis que Budtz-Jørgensen et Bertram en 1970a, démontrèrent qu'un traumatisme causait rarement une inflammation diffuse sur tout le palais. En 1952, Nyquist a réalisé une étude importante sur les causes allergiques, toxiques et traumatiques de la stomatite prothétique, qui a servi de base à de nombreuses études ultérieures. Il a été suggéré que l'érythème ponctuel est dû à une occlusion des canaux excrétoires des glandes salivaires bloquant l'excrétion salivaire (Newton, 1962; Carlino et Budtz-Jørgensen, 1991). La théorie voulant qu'une allergie à la résine acrylique cause la stomatite prothétique a été relevée la première fois par Rattner en 1936. Les différentes composantes de la prothèse peuvent être à l'origine des réactions allergiques (Cole, 1938; Vickers, 1949; Crissey, 1965). Cette théorie a été supportée par Spreng (1954, 1963) mais Fisher (1956) a démontré que la réaction positive "au patch test" chez certains patients était une réaction non-spécifique due plutôt à la pression. Holti (1966) pensa que *Candida albicans* était l'un des microorganismes des plus allergènes. Cahn (1936) et Callar (1945) furent les premiers chercheurs à introduire la

levure *Candida albicans* comme étant un des facteurs principaux associés à la stomatite. Différentes études ont démontré un nombre plus élevé de *Candida albicans* chez les patients souffrant de stomatite prothétique (Lyon et Chick, 1957; Cawson, 1963; Turrell, 1966; Davenport, 1970). Lehner en 1965, en utilisant la technique d'immunofluorescence quantitative, démontra une différence statistiquement significative dans le titre d'anticorps contre *Candida albicans* chez des patients souffrant de la stomatite prothétique en comparant avec les sujets sains. Budtz-Jørgensen et Bertram (1970a) trouvèrent une relation entre le nombre de *Candida albicans* et la sévérité de l'inflammation. Plusieurs études tendent à démontrer que les bactéries pourraient jouer un rôle aussi important que les levures : Carlsson (1969) démontra que le port de la prothèse peut changer la flore microbienne de la cavité orale et que la colonisation par *Streptococcus mutans* et *Streptococcus sanguis* apparaît sur l'intrados de la prothèse. Van Reenan (1973) croit que certains cocci à Gram-positif sont impliqués dans l'étiologie de la stomatite prothétique. Finalement, Fisher et Rashid (1952), Love et coll. (1967) et Mckendrick (1968) ont rapporté que la stomatite prothétique peut être causée par une hygiène insuffisante ou de pauvre qualité. Par contre Nyquist (1952) et Barbeau et coll. (2003) n'ont trouvé aucune évidence pour cette corrélation. Williamson en 1972 démontra que l'incidence de levures est plus élevée chez les porteurs de prothèses qui gardent leur appareil durant la nuit.

1.1.6 Facteurs étiologiques

On peut classer ainsi les différents facteurs étiologiques :

- Le recouvrement de la muqueuse par la prothèse détermine des conditions non physiologiques qui s'accompagnent de troubles de la sécrétion salivaire et de l'auto-nettoyage (Paolo Carlino et Budtz-Jørgensen, 1991).
- Les traumatismes répétés dus aux mouvements de la prothèse lors de la mastication et de la phonation (Paolo Carlino et Budtz-Jørgensen, 1991; Wilson, 1998; Fenlon et coll., 1998).

- La rétention de la salive et de cellules desquamées, souvent associée à une mauvaise hygiène avec accumulation de débris alimentaires, dans les porosités et sur la surface de la prothèse, favorise la prolifération bactérienne (Paolo Carlino et Budtz-Jørgensen, 1991; Wilson, 1998). Il a fréquemment été démontré que les patients atteints de stomatite prothétique possèdent une routine de nettoyage de prothèse souvent déficiente (Collis et Stafford, 1994; Jeganathan et coll., 1997; Kuc et coll., 1999; Jankittivong et coll., 2002).
- Les différentes composantes de la prothèse peuvent être à l'origine des réactions inflammatoires ou allergiques (Paolo Carlino et Budtz-Jørgensen, 1991; Wilson, 1998). Une intolérance aux matériaux de la prothèse peut être invoquée lorsque des substances d'un faible poids moléculaire (monomères de la résine, colorants ou hydroquinone) se dégagent de la prothèse et se fixent à l'épithélium. Ainsi, il y aura production d'un antigène complet qui pourra déclencher une réaction allergique de type retardé. Les symptômes de cette allergie peuvent être graves mais sont heureusement exceptionnels.
- Certaines maladies systémiques ainsi que certaines carences en vitamines ou en fer, de même que des dérèglements hormonaux semblent diminuer la résistance de la muqueuse à l'agression traumatique (Paolo Carlino et Budtz-Jørgensen, 1991).
- Infection : Le facteur étiologique le plus important est la plaque microbienne à la surface et dans la partie superficielle poreuse de la prothèse, ce qui signifie que la stomatite serait une réaction inflammatoire contre des antigènes et des toxines microbiennes. La prolifération de *C. albicans* de sérotype A (Martin et Lamb, 1982; Pires et coll., 2002) entre la muqueuse et la prothèse, semble être un facteur prépondérant dans le développement de la stomatite prothétique. Cependant d'autres espèces telles que *Candida glabrata*, *Candida tropicalis*, *Candida pseudotropicalis*, *Candida parapsilosis*, *Candida guilliermondi* (Budtz-Jørgensen et coll., 1975; Cumming et coll., 1990; Kreher, et coll., 1991; Crockett et coll.; 1992) peuvent être pathogènes dans certaines conditions.

Une relation entre la stomatite prothétique et la présence de *Candida* a été rapportée dans la littérature (Berdicevsky et coll., 1980; Webb et coll., 1998c; Pires et coll., 2002; Dar-Odeh et Shehabi, 2003). Cependant la stomatite prothétique peut se retrouver chez des patients sans *Candida* salivaire alors que des sujets avec *Candida* salivaire peuvent avoir un palais sain (Blair et coll., 1995; Wilson, 1998). Des études épidémiologiques (Budtz-Jørgensen et coll., 1975) ont révélé une abondance d'hyphes et de pseudohyphes chez 80% des sujets ayant une stomatite prothétique et chez 27% de ceux ayant une muqueuse palatine saine. Le fait de trouver des levures dans la muqueuse buccale saine indique que d'autres facteurs dans le micro-environnement peuvent également favoriser les lésions.

Edgerton et Levine (1992) ont montré que la salive provenant des glandes sous-mandibulaires et sublinguales forme une pellicule protéique à la surface de la prothèse favorisant l'adhérence de *C.albicans* sur le polyméthylmétacrylate. Leurs expérimentations suggèrent que les mucines contenues dans la salive dans ces deux types de glandes servent de récepteurs à certaines adhésines des levures. Ces mêmes glycoprotéines constitueraient toutefois un facteur de colonisation lorsqu'elles sont absorbées à l'intrados d'une prothèse au maxillaire où le flux salivaire est réduit. La surface irriguée par les glandes palatines mineures offre une sécrétion riche en mucines, lesquelles, lorsque absorbées à la surface de la prothèse, contribueraient à retenir *C.albicans* à la surface de celle-ci. La croissance fongique entre la muqueuse et la prothèse se traduit par une baisse localisée du pH et pourrait être un facteur d'irritation de l'épithélium sous-jacent (Samaranayake, 1986). De plus, une prothèse mal ajustée ou désuète, traumatisant la muqueuse, entraînerait la production d'un transudat sérique qui se mêlerait à la pellicule acquise, favorisant également la colonisation de la surface prothétique par *C.albicans* (Edgerton et Levine, 1992). Branting et coll., (1989) suggèrent que l'agent étiologique primaire de la stomatite prothétique ne serait pas seulement *C.albicans*. Un facteur bactérien serait également impliqué. La formation de plaque à l'intrados de la prothèse influencerait l'adhérence de la levure.

1.1.7 Facteurs prédisposants

Parmi les facteurs étiologiques, de nombreux facteurs prédisposants ont été invoqués. Le tableau I.2 résume ces facteurs.

Tableau I.2 : Facteurs prédisposants à la stomatite prothétique

Facteurs locaux	Facteurs systémiques
Hygiène pauvre	Âge et sexe féminin
Port de prothèse : plaque microbienne	Endocrinopathies : diabète
irritation mécanique	hypoparathyroïdisme
Tabagisme	Déficits immunitaires :
Antibiotiques	infection HIV
Consommation élevée d'hydrates de carbone	neutropénies
Hyposialies secondaires ou iatrogènes	radiothérapie
Lésions cancéreuses	Hyposialies
Radiothérapie buccale	Déficits nutritifs
	Facteurs génétiques
	Prise de médicaments :
	anticholinergiques
	corticostéroïdes
	antibiotiques
	immunodépresseurs

Étant donné que la stomatite prothétique est un sous-groupe des candidoses orales, nous discuterons des facteurs prédisposants en détail dans la section *Candida*.

1.1.7. I Facteurs locaux

a. Port de prothèses

L'élément le plus important dans le développement des levures *Candida*, est la présence continue des prothèses dans la cavité buccale. Ceci a été établi indirectement par le fait que l'infection est plus fréquente chez les patients qui gardent leur prothèse en bouche pendant la nuit (Love et coll., 1967; Ettinger, 1975; Bergendal, 1982b) et qu'elle guérit s'ils ne la portent pas durant deux semaines. En outre, une stomatite à *Candida*, a été provoquée expérimentalement chez le singe et le rat en introduisant le microorganisme sous une plaque en résine acrylique couvrant la muqueuse palatine (Budtz-Jørgensen, 1971, 1973a, 1973b, 1975; Martin et coll., 1984; Samaranayake et coll., 2001) et elle régresse spontanément si la prothèse est retirée (Turrell, 1966). Chez les sujets qui gardent leurs prothèses durant la nuit, la prévalence de la stomatite prothétique peut doubler (MacEntee et coll., 1985). Le traumatisme prothétique semble diminuer la résistance des tissus et augmenter la perméabilité de l'épithélium à *Candida* ou ses facteurs de virulence (Riber et Kaaber, 1978). En outre, l'environnement acide et anaérobie, présent sous la prothèse, peut faciliter la prolifération des champignons.

Des examens au microscope ont permis de constater que des prothèses polymérisées à chaud présentent une surface peu irrégulière et peu poreuse, ce qui diminue la concentration des micro-organismes à la surface de la prothèse (Lai et coll., 2004). Une étude récente a mis en controverse cette évidence en montrant que les prothèses polymérisées à froid comme Redont -03, AKR-MV et Etakril-02 sont des matériaux qui diminuent la prévalence de la stomatite prothétique (Aputiunov et coll., 2002). Il a été rapporté que les levures adhèrent moins aux prothèses nouvellement polymérisées, probablement dû aux monomères résiduels (Waltimo et coll., 2001).

b. Biofilm prothétique

Le biofilm (la plaque) est un arrangement de micro-organismes qui sont attachés irréversiblement à une surface, et enchâssés dans une matrice exopolymérique composé de polysaccharides. Le biofilm exhibe des propriétés phénotypiques distinctes (Donlan et Costerton, 2002). La plaque microbienne présente sur l'*intradors* d'une prothèse (le biofilm prothétique), est constituée à 71% de cocci à Gram positif aérobies facultatifs et à 7.4% de bâtonnets à Gram positif, aérobies facultatifs. On observe d'importantes différences entre un biofilm prothétique sain et un biofilm prothétique provenant de patients atteints de stomatite prothétique. Par exemple, on observe une augmentation significative de *Arachnia propionoca*, *Candida albicans*, *Lactobacillus sp.*, *Neisseria sp.*, *Staphylococcus aureus*, et *Streptococcus sp.* Parallèlement à une réduction d'*Actynomyces sp.* et de *Veillonella sp* (Theilade et Budtz-Jørgensen, 1988; Kulak et coll., 1997). Selon l'étude de Koopmans et coll. (1988), *C. albicans* ne constitue que 0.002 % des microorganismes dans l'isolat de biofilms prothétiques de sujets sains comparativement à 0.3% des microorganismes dans l'isolat de biofilms de patients atteints de stomatite prothétique. Malgré le fait que le décompte des levures est 100 fois plus élevé chez les sujets atteints de stomatite prothétique, le nombre de levures ne représente que 1% de la flore cultivable (Ruby et Barbeau, 2002). Cependant l'environnement de biofilm prothétique peut être favorable à la synthèse de certains facteurs de virulence chez *C.albicans* et ainsi briser la barrière fonctionnelle de la muqueuse buccale.

c. Hygiène

Plusieurs études ont montré qu'une hygiène prothétique insuffisante représente un facteur prédisposant important: Budtz-Jørgensen, 1970; Budtz-Jørgensen et Bertram, 1970a; Bastiaan, 1976; Bergendal, 1982a; Schou et Coll., 1987; Vigild, 1987; Arendorf et walker, 1987; Edgerton et Levine, 1992; Kulak et coll., 1997; Sakki et coll., 1997; Nikawa et coll., 1998; Webb et coll., 1998b; Budtz-Jørgensen et coll., 2000; Pires et coll., 2002; Kulak-Ozkan et coll., 2002.

L'*intrados* de la prothèse comporte de nombreuses micro-porosités dans lesquelles on retrouve des micro-organismes qui sont difficiles à éliminer mécaniquement ou par désinfection chimique (Theilade et Budtz-Jørgensen 1980; Jorge et coll., 1993; Webb et coll., 1998c). De plus, la disparition des lésions à la suite d'une hygiène rigoureuse de la bouche et des prothèses a été remarquée. (Budtz-Jørgensen et Løe, 1972; Walker et coll., 1981; Budtz-Jørgensen et coll., 2000). Une amélioration de l'hygiène prothétique grâce à un polissage ou un vernissage de l'*intrados* de la prothèse entraîne une diminution de la présence des organismes fongiques (Budtz-Jørgensen et Kaaber, 1986).

c. Nourriture

Il a été mis en évidence qu'une nourriture riche en hydrates de carbone prédisposait à la stomatite prothétique à *Candida*, sans doute du fait de la concentration élevée en glucose dans la cavité buccale, ce qui favorise la prolifération des levures. En effet, une diète riche en sucres semble favoriser la stomatite par l'intermédiaire de deux mécanismes différents. Premièrement, la force d'adhérence de *C.albicans* sur la surface de la prothèse serait liée selon Branting et coll. (1989) à la présence de la plaque bactérienne, et non pas uniquement à la présence d'interactions hydrophobes (levure-résine acrylique) comme précédemment décrit par Klotz et coll. (1985). La plaque formée par *Streptococcus mutans* en présence de sucrose, serait un facteur important pour l'implantation de *C.albicans* sur la prothèse. En second lieu, un apport élevé en hydrates de carbone augmenterait de façon directe la force des liens entre *C.albicans* et les cellules épithéliales favorisant donc la colonisation, et par conséquent la maladie. C'est cette colonisation de la prothèse qui causerait l'inflammation observée cliniquement. Dans tout le processus, il n'y aurait pas d'invasion de l'épithélium par *C.albicans*. Les diverses composantes sécrétées par la levure suffiraient à engendrer la réponse inflammatoire observée dans la stomatite prothétique.

d. Corticostéroïdes et antibiotiques

Les traitements à l'application locale à base d'antibiotiques à large spectre ou de corticostéroïdes représentent des facteurs prédisposants de moindre importance (Budtz-Jørgensen, 1990).

1.1.7 II Facteurs systémiques

Les carences en protéines, vitamines A et B ou en fer semblent réduire la résistance des muqueuses à l'infection et à une irritation mécanique. Une altération du métabolisme suite à une anémie ferriprive peut favoriser la croissance de *Candida albicans* (Jeganathan, 1992).

Chez les sujets atteints de diabète des deux types "insuline - dépendant et insuline-indépendant", la prévalence de la stomatite était plus importante que chez les sujets sains. (Dorocka-Bobkowska, 1996; Vitkov, 1999; Guggenheimer et coll., 2000).

Un traitement avec des médicaments psychotropes entraîne souvent une xérostomie qui, à son tour, diminue la résistance de la muqueuse buccale aux actions traumatisantes et à l'infection. D'autre part, il a été démontré que les personnes âgées utilisant des médicaments gastro-entérologiques (laxatifs) développent moins de stomatites prothétiques (Syrjala et coll., 1999).

1.1.8 Histopathologie

Dans la stomatite prothétique, il existe une concordance entre les lésions macroscopiques cliniques et les aspects histologiques. Parmi les caractéristiques histologiques, l'amincissement de la couche cornée semble avoir une corrélation directe avec la sévérité de la stomatite (Östland, 1958; MarKow, 1969; Wictorin et coll., 1975). Normalement les muqueuses palatines et alvéolaires sont kératinisées; la kératinisation se réduit lorsque l'inflammation progresse. Les autres signes histologiques sont : l'élargissement de

l'espace intercellulaire surtout dans la couche basale, l'infiltration de cellules inflammatoires, de plasmocytes et de lymphocytes dans le tissu connectif et l'épithélium. Dans la stomatite prothétique, la composition des infiltrations inflammatoires détermine qu'un phénomène immunologique influence l'aspect des réactions tissulaires (Wictorin et coll., 1975).

1.1.9 Condition associée : la chéilite angulaire

La stomatite prothétique est souvent associée à la chéilite angulaire ou la perlèche (Arendorf et Walker, 1987; Pires et coll., 2002). Cette dernière est une lésion assez fréquente, caractérisée par la présence de fissures douloureuses ou d'ulcérations rectilignes irradiant des commissures labiales, avec un érythème inflammatoire plus ou moins intense. Elle peut être bilatérale et s'étendre à la peau. Une hyperkératose peut apparaître dans les zones périphériques de la fissure.

La chéilite angulaire est reconnue comme étant provoquée par *Candida albicans* (Schuttleworth et coll., 1960; Cawson, 1963; Turrell, 1966; Öhman et coll., 1986) provenant d'un site intra-buccal. Le staphylocoque doré a été également retrouvé chez certains patients (Budtz-Jørgensen, 1990; Öhman et coll., 1995). La chéilite angulaire est favorisée chez les porteurs de prothèses par la perte de dimension verticale d'occlusion, associée à des prothèses inadéquates (Nyquist, 1952), au bruxisme, à la perte de tonicité des tissus associée au vieillissement et à la mauvaise habitude qu'ont certains de lécher fréquemment les commissures labiales. Le diagnostic étiologique de la chéilite angulaire doit aussi prendre en considération certains facteurs systémiques dont les carences nutritionnelles ou la déficience en fer (comme dans l'anémie ferriprive) (Mäkilä, 1969; Budtz-Jørgensen, 1990). L'accentuation du repli des lèvres aux commissures labiales peut favoriser la prolifération de micro-organismes dont *C.albicans*. À l'opposé des autres types de candidose buccale, la chéilite angulaire peut engendrer des douleurs modérées. La chéilite angulaire a été classifiée en 4 types (Öhman, 1986) par rapport à la gravité des signes cliniques :

- Type I : rhagade simple limitée au coin de la bouche
- Type II : rhagade plus extensive en longueur et en profondeur que le type I
- Type III : plusieurs rhagades irradiant du coin de la bouche avec des rougeurs limitées autour de celles-ci
- Type IV : rougeur à la peau adjacente au vermillon sans aucune rhagade

La prévalence de la chéilite angulaire est d'environ 30% chez les patients atteints de stomatite prothétique et moins de 10% chez les sujets porteurs de prothèses ayant un palais sain (Nyquist, 1952; Axéll, 1976; Jainkittivong et coll., 2002).

1.1.10 Diagnostic

Pour faire un diagnostic sûr et établir un traitement efficace, il est important de tenir compte des facteurs étiologiques directs et des conditions prédisposantes. Le diagnostic d'une stomatite prothétique se fait à partir des signes cliniques, de la présence de *Candida albicans* dans un frottis direct, dans la culture de la salive ainsi que la présence des anticorps spécifiques contre l'antigène de *Candida* (Jeganathan, 1992). Le diagnostic clinique de la stomatite prothétique peut être confirmé par des examens mycologiques et immunologiques.

1.1.10. I Examen clinique

Un examen méticuleux de la muqueuse palatine permet de vérifier la présence et le grade de la stomatite prothétique. Une étude a démontré l'efficacité d'un appareil (Erythema Meter) qui mesure la quantité de l'érythème du palais (Cross et coll., 1998). Selon cette étude, l'hémoglobine absorbe la lumière verte tandis qu'elle n'a aucun effet sur la lumière rouge, permettant ainsi la réalisation d'un index de l'érythème. Un facteur traumatisant peut être diagnostiqué par un examen de l'occlusion, directement en bouche, ou après un remontage des prothèses en articulateur. Le but d'une analyse fonctionnelle est de mettre en évidence :

- des contacts occlusaux prématurés
- une dimension verticale trop haute
- des problèmes de bruxisme

De plus, l'examen clinique comprend une évaluation de l'hygiène prothétique en utilisant un colorant (érythrosine) pour révéler la plaque, en particulier sur l'*intradors* de la prothèse.

1.1.10. II Examen mycologique

a. L'examen microscopique de frottis

Des prélèvements peuvent être obtenus par frottement de la muqueuse palatine et de l'*intradors* de la prothèse avec des écouvillons stériles. Le prélèvement doit être réalisé en l'absence de tout traitement antifongique ou antiseptique local pour au moins quelques jours ainsi que de toute prise d'aliments ou de boissons qui peuvent apporter des levures exogènes mais aussi éliminer en grande partie les levures présentes à la surface de la muqueuse. Afin de démontrer la présence des cellules de levures, des frottis fixés sont colorés par la coloration Gram, le May-Grünwald Giemsa ou l'acide périodique-Schiff (Davenport, 1970; Budtz-Jørgensen, 1972). Une autre méthode est l'utilisation de la coloration de Papanicolaou. Dans la stomatite prothétique, le décompte différentiel démontre que la forme mycéliale de *C. albicans* prédomine dans les frottis du palais alors que la forme levure y est moins abondante (Richtie et coll., 1969). Bien que l'invasion intra-épithéliale par le mycélium soit une constatation courante dans les candidoses superficielles, l'invasion des tissus par le *Candida* n'est qu'exceptionnellement observée dans les stomatites prothétiques. Par conséquent, une biopsie du palais n'est pas importante pour le diagnostic, elle ne montrerait que des modifications inflammatoires non spécifiques.

b. Isolation et identification par culture

Le diagnostic d'une candidose associée à une stomatite prothétique est confirmé par une analyse semi-quantitative des champignons prélevés sur la muqueuse et sur l'*intrados* de la prothèse. Différentes techniques sont utilisées :

1- Prélèvement à l'aide d'un écouvillon : L'échantillon prélevé est ensemencé sur de la gélose Sabouraud conventionnelle ou sur un système de test miniaturisé tel que Microstix Candida[®] ou Oricult[®] (Olsen et Stenderup, 1990; Nikawa et coll., 1992). Une croissance significative (égale ou supérieure à 100 colonies) d'un prélèvement de la prothèse est l'indication d'une candidose.

2- Technique d'empreinte : Les empreintes se font à l'aide de mousses en plastique saturées par un milieu de culture, et placées sur la muqueuse buccale ou à l'*intrados* de la prothèse. Par la suite, les empreintes sont incubées à 37° pour une période de 48 heures. Après l'incubation les colonies sont comptées.

3- Technique de réplique : Deux couches de mousse en plastique sont mises entre l'*intrados* de la prothèse et la muqueuse palatine. Ces couches sont ensuite cultivées séparément dans des milieux de culture spécifiques pour *Candida albicans* et incubées à 37°C pour une période de 48 heures, après quoi les colonies sont évaluées. Une autre méthode consiste à répliquer une empreinte du maxillaire supérieur (Budtz-Jørgensen et Bertram, 1970a). En 1991, Spiechowicz, démontra dans son étude que la technique de prélèvement de *Candida* par technique de réplique est plus sensible pour la détection de *Candida albicans* que la technique de prélèvement avec un écouvillon.

4- Culture à partir de la salive : On peut utiliser la salive stimulée ou non stimulée avec ou sans la prothèse dans la bouche. Ensuite la salive est cultivée dans des milieux spécifiques. Après incubation à 37°C pour une période de 48 heures les comptes des colonies sont effectués.

1.1.10. III Examen immunologique

L'examen immunologique est basé sur la détermination des niveaux des anticorps contre des antigènes du *Candida* dans la salive ou dans le sérum. Des tests différents sont décrits dans la littérature : le test d'agglutination de latex (Stickle et coll., 1972), immunoélectrophorèse (Axelsen, 1973), l'immunofluorescence quantitative (Estes et coll., 1980) et le dosage par la méthode radio-immunologique (Stevens et coll., 1980). Jeganathan en 1987, à l'aide de la technique ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay), démontra que les titres des IgG du sérum et des IgA de la salive contre l'extrait des protéines cytoplasmiques du *Candida* étaient élevés dans la stomatite prothétique.

1.1.10. IV Examen des réactions allergiques

Cet examen est nécessaire si un facteur étiologique traumatique ou infectieux est exclu d'emblée et si l'anamnèse et les symptômes indiquent une réaction allergique. La procédure à suivre consiste à faire des tests épicutanés chez un dermatologue avec les composants de la prothèse.

1.1.10. V Examen médical

Un examen médical général est indiqué si les symptômes et les aspects cliniques sont très graves ou si un traitement adéquat n'a aucun effet.

1.1.11 Traitements

Malgré le fait que la stomatite prothétique reste le plus souvent asymptomatique, il faut prendre les mesures nécessaires afin de maintenir un palais sain et réduire le risque d'apparition d'hyperplasie papillaire et de chéilite angulaire (Renner et coll., 1979; Wilson, 1998; Jeganathan, 1992). Le type de traitement d'une stomatite prothétique dépend du diagnostic mais il peut être tout aussi raisonnable de ne pas faire de traitement. S'il s'agit de confectionner une nouvelle prothèse, il faut assainir les muqueuses avant

l'empreinte définitive afin d'obtenir une bonne adaptation entre la nouvelle prothèse et la muqueuse buccale. Une stomatite prothétique est habituellement chronique; un traitement est en principe nécessaire en vue de prévenir une dissémination de la candidose lorsque le système immunitaire du patient est fortement diminué ou s'il est sous antibiotiques, stéroïdes ou immunodépresseurs.

Le traitement de la stomatite prothétique comprend une hygiène orale et prothétique efficace, un retrait nocturne des prothèses, des agents antimicrobiens pour désinfecter la prothèse et, lorsque l'infection fongique est évidente, une thérapie antifongique (Hoad-Reddick et coll., 1990; Carlino et Budtz-Jørgensen, 1991; Arikan et coll., 1995; Girard et coll., 1996; Wilson, 1998; Mähönen et coll., 1998; Webb et coll., 1998a, d; Budtz-Jørgensen et coll., 2000; Pires et coll., 2002). Certaines études mentionnent que le traitement et la conduite clinique peuvent varier en fonction de la gravité de la stomatite (Budtz-Jørgensen et Bertram, 1970b; Girard et coll., 1996). Peu importe la gravité de la stomatite rencontrée, un accent doit être mis sur l'importance de l'hygiène buccale et prothétique (Fisher et Rashid, 1952; Collis et Stafford, 1994; Budtz-Jørgensen et coll., 2000). Les patients devraient être invités à retirer leurs prothèses la nuit et à maintenir une bonne hygiène buccale (Budtz-Jørgensen et coll., 2000). En effet, lorsque mal nettoyées, les prothèses peuvent servir d'agent de recolonisation de la cavité buccale en agissant comme réservoirs (Fotos et coll., 1992b). Les prothèses peuvent être facilement désinfectées en les immergeant toute la nuit dans une solution de chlorure de benzalkonium (Zéphiran), de chlorhexidine (0.12%-2%) (Budtz-Jørgensen et Løe, 1972) ou d'eau de javel (diluée 1 :50) (Fotos et coll., 1992a). Par contre, une étude récente vient de démontrer l'effet néfaste de certains produits de nettoyage sur les résines de conditionnement favorisant la formation du biofilm de *C.albicans* (Nikawa et coll., 2003). Cependant certaines études suggèrent que la meilleure prévention consiste à laisser la prothèse au sec pendant la nuit et de ce fait, elle sera décontaminée au matin (Stafford et coll., 1986; Budtz-Jørgensen et coll., 2000). Il existe un grand nombre de produits de nettoyage de prothèses dans le commerce mais ils ne sont pas très efficaces pour la suppression des micro-organismes sur la prothèse (Budtz-Jørgensen, 1979). Les produits à base de perborate /percarbonate perdent le peroxyde en solution aqueuse

(Budtz-Jørgensen, 1979). En principe, ils ont des effets antibactériens et mécaniques mais ils sont très peu efficaces contre la plaque microbienne adhérant aux prothèses. Ils peuvent, dans une certaine mesure, diminuer la coloration des prothèses et aussi blanchir la résine. Les dérivés chlorés sont très valables mais ils ont l'inconvénient de décolorer la base prothétique et de corroder la partie métallique d'une prothèse partielle. La chlorhexidine est un moyen efficace de désinfection de la base prothétique mais peut provoquer un brunissement des prothèses (Olsen, 1975). Le même problème se pose lorsque les prothèses sont nettoyées avec des acides inorganiques ou amino-alcools. Des produits nettoyants basés sur l'action d'enzymes protéolytiques ont été aussi mis au point. Ils agissent assez bien sur la plaque de la prothèse et diminuent l'inflammation de la muqueuse. Ces nettoyants sont prometteurs mais leurs effets à long terme n'ont pas encore été étudiés de façon approfondie (Budtz-Jørgensen et Kestrup, 1977; Budtz-Jørgensen, 1979; Budtz-Jørgensen et coll., 1983). Les muqueuses buccales devraient également être nettoyées à l'aide d'une brosse à soies souples ou d'une gaze humide. Un contrôle efficace de la plaque prothétique améliore significativement l'inflammation des muqueuses (Budtz-Jørgensen et coll., 2000). Il est toujours bon de vérifier la présence possible de zones de pression ou de contacts occlusaux trop marqués. Un ajustement judicieux de la prothèse existante peut améliorer la condition. Si la prothèse ne comporte pas de zones d'irritation, un traitement aux conditionneurs de tissus peut être prodigué, suivi d'un regarnissage ou de la confection d'une nouvelle prothèse (Girard et coll., 1996). Divers matériaux ont été élaborés afin de réduire l'inflammation associée à la stomatite prothétique. Ayant des usages multiples, les résines de conditionnement peuvent servir à corriger temporairement les imperfections entraînant des érythèmes. Leurs propriétés résilientes tendent à réduire la pression sur les tissus, mais cette qualité diminue de façon considérable avec le temps. En effet, lors de séjours prolongés en bouche, elles durcissent et deviennent tachées et poreuses (Gonzales, 1977), ce qui pourrait contribuer à la colonisation de *C.albicans* (Bulad et coll., 2004). En les renouvelant régulièrement, on peut contribuer à réduire la facilité de *C.albicans* à coloniser l'*intradors* de la prothèse. Certains chercheurs ont employé des conditionneurs de tissus mélangés à divers antifongiques (Schenid, 1992; Truhlar et coll., 1994). Il a été démontré que l'acide undécylénique, utilisée dans certains des conditionneurs de tissus,

est un inhibiteur du phénomène de commutation phénotypique chez *C. albicans* (McLain et coll. 2000). Une étude récente (Pires et coll., 2002) a démontré que le changement de la prothèse a diminué de 32.4% l'incidence de la stomatite prothétique. Kullac et coll. (1994) et Arikan et coll. (1995) ont aussi démontré qu'un changement de la prothèse était efficace surtout pour la stomatite prothétique de type I de Newton..

La plupart des différentes formes de candidose buccale répondent favorablement à un traitement aux antifongiques. Les antifongiques ne devraient normalement pas être employés seuls dans le traitement de la stomatite prothétique puisque différentes études ont montré que dans de tels cas, il y a souvent récurrence après la fin des traitements (Johnson et coll., 1989; Bissel et coll., 1993). Ce dernier point confirme la nécessité d'une approche globale dans le traitement de la maladie. En effet, avant de prescrire un traitement antifongique, il faut si possible, supprimer les facteurs responsables de la stomatite prothétique.

Les antifongiques employés se divisent en trois groupes : les allylamines/thiocarbamates, les dérivés azole et les antibiotiques de type polyène (Georgopapadakou et coll., 1994). Dans les deux premiers groupes, nous retrouverons le clotrimazole, le fluconazole, l'itraconazole et la terbinafine. Dans la classe des polyènes, nous retrouvons la nystatine et l'amphotéricine B.

Les médicaments antifongiques actuellement utilisés dans la stomatite prothétique sont (Carlino et Budtz-Jørgensen, 1991) :

- La nystatine, antibiotique tétraénique découvert par Hasen et Brown en 1950 qui agit par contact direct et que l'on utilise comme bain de bouche pendant 5 minutes 3 fois par jour pendant 21 jours.
- L'amphotéricine B, antibiotique hépaténique découvert en 1955 par Gold et coll., sous forme de suspension pour des bains de bouche.
- Le miconazole, dérivé de l'imidazole, qui provoque un arrêt de la synthèse des stéroïdes et des protéines et agit au niveau de la paroi cellulaire. On l'utilise, sous

forme de gel-teinture, en applications pluriquotidiennes sur l'*intradós* de la prothèse pendant 15 jours (Könsberg et Axéll, 1994).

Une étude menée par Budtz-Jørgensen et coll. (1988) a porté sur l'action du triazole de fluconazole par voie orale, un médicament antifongique systémique. On a remarqué une réduction importante de l'érythème et de la densité des levures. On a aussi constaté une différence de sensibilité des différentes espèces de levures au fluconazole et il a été démontré que la concentration nécessaire pour une action fongicide n'est jamais atteinte dans la plaque. Effectivement le *Candida* est capable de survivre dans la plaque prothétique pendant 2 semaines de traitement topique avec l'amphotéricine B (Budtz-Jørgensen et coll., 1983). Cette étude a donc permis d'établir que, pour obtenir une action antifongique efficace, il est important de contrôler la plaque prothétique et de prolonger le traitement à 4 semaines. À la fin du traitement, on note une réduction de l'inflammation et une diminution des symptômes.

Dans une autre étude sur un groupe de résidents d'un foyer d'accueil (Budtz-Jørgensen et coll., 2000), l'implantation des mesures d'hygiène et l'utilisation de miconazole sous forme de teinture une fois par semaine, a diminué de 24% la prévalence de la stomatite prothétique et de 23 à 50 % le nombre des levures. Une étude récente (Vasconcelos et coll., 2003) vient de démontrer l'efficacité de l'extrait de *Punica grantunum* (famille de la grenade) dans les traitements de la stomatite prothétique. Dans le type granulaire, ces traitements provoquent une réduction de l'inflammation mais l'hyperplasie persiste généralement (Salonen et coll., 1996). L'hyperplasie papillaire nécessite parfois une exérèse chirurgicale.

Étant donné que les antibiotiques et les corticostéroïdes sont des facteurs prédisposants des candidoses orales, il est fortement contre-indiqué de recourir à ce type de médication pour traiter la stomatite prothétique à *Candida*.

**Tableau I.3 : Médicaments antifongiques utilisés dans la stomatite prothétique
(Wilson, 1998)**

Médicament	Forme	Dose / jour	Durée (jours)
Amphotericin	losange	4×10 mg	15
Amphotericin	suspension	4×100 mg	14
Nystatine	pastille	4×100.000 IU	7
Nystatine	suspension	4×100.000 IU	7
Miconazole	teinture	3×1g (par semaine)	21
Miconazole	gel	4×5 ml	15
Fluconazole	suspension	1×50 mg	14
Fluconazole	capsules	1×50 mg	14

1.2 *Candida albicans*

1.2.1 Généralités

Candida albicans est une levure appartenant à la famille des mycètes. Ces champignons unicellulaires (eucaryotes) se reproduisent par bourgeonnement ou par fission binaire (Kurtz et coll., 1990).

Le terme “*Candida albicans*” (anciennement *Oidium albicans*, Robin, 1853, ou *Monila albicans*, Zopf, 1980; Samson, 1990) proposé par Berkhout en 1923, fut adopté par le 3^{ème} Congrès International de Microbiologie à New York en 1939 (Dotto, 1984; Samson, 1990).

Candida albicans est une levure polymorphique associée à la microflore indigène vaginale et oro-gastrointestinale de plusieurs espèces animales (Odds, 1988). Le genre *Candida* comporte 200 espèces (Kurtz et coll., 1990) dont une dizaine seulement possèdent la faculté de s'adapter à une température de 37°C et peuvent donc être occasionnellement pathogènes pour l'homme; ce sont *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. pseudotropicalis*, *C. guilliermodii*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. zeylanoides*, *C. stellatoïdea*, *C. dubliniensis* et *C. brumptii...*, (Dotto, 1984; Samson, 1990; McCullough et coll., 1996).

C. albicans est un champignon qui vit habituellement et de façon quasi exclusive, à l'état saprophyte dans le tube digestif de l'homme et de certains animaux; la densité de la levure sur les muqueuses reste faible car il existe un équilibre biologique avec la flore bactérienne saprophyte. Sa présence dans la nature est secondaire à une contamination fécale humaine ou animale mais il ne semble pas pouvoir s'y développer. Les autres espèces de *Candida* se rencontrent sur la peau, dans le tube digestif (Cernéa et coll., 1967; Kolnick, 1980) et dans la nature; *C. albicans* n'est jamais présent de façon prolongée sur la peau saine excepté dans la région périanale (Kuffer et Badillet, 1981a).

La colonisation du tube digestif par le *C. albicans* semble constante et souvent précoce. La contamination peut se faire dès la naissance lors du passage dans le canal vaginal, lorsqu'il existe une candidose vaginale (4% des nouveaux-nés ont un prélèvement mycologique buccal positif) ou, dans la période néonatale, par la contamination horizontale par la mère et par le personnel soignant. La présence de *C. albicans* au niveau de la cavité buccale augmente progressivement avec l'âge pour atteindre 30 à 50 % chez les adultes sains (Bastiaan et Reade, 1982; Berdicevsky et coll., 1984; Kostiala et coll., 1979; Carlino et Budtz-Jørgensen, 1991).

Il y a une controverse par rapport à l'incidence de *Candida albicans* isolé de la cavité buccale. Certaines études ont rapporté une incidence de 45% chez les nouveaux-nés (Manning et coll., 1985; Akpan et Morgan, 2002), de 45 à 65% chez les enfants sains (Berdicevsky et coll., 1980; Akpan et Morgan, 2002), de 30 à 45% chez les adultes sains (Arendorf et Walker, 1980; Lucas, 1993; Akpan et Morgan, 2002), de 50 à 65% chez les porteurs de prothèses amovibles (Arendorf et Walker, 1980; Akpan et Morgan, 2002), de 65 à 88% chez les résidents âgés des foyers d'accueil (Arendorf et Walker, 1980; Holbrook et coll., 1986; Akpan et Morgan, 2002), de 90% des patients avec une leucémie traitée par des agents chimiques (Rodu et coll., 1988; Akpan et Morgan, 2002) et enfin de 90% des patients souffrant du SIDA (Dupont et coll., 1992; Akpan et Morgan, 2002).

Tableau I.4 : Fréquence d'isolement de *Candida albicans* à partir de la cavité buccale

Références	Année	Sujets	Incidence
Berdicevsky et coll.	1980	Enfants sains	45 à 65%
Arendorf et Walker	1980	Adultes sains	30 à 45%
Arendorf et Walker	1980	Adultes portant prothèse amovible	50 à 65 %
Arendorf et Walker	1980	Résidents âgés des foyers d'accueil	65 à 88%
Manning et coll.	1985	Nouveaux-nés	45%
Holbrook et coll.	1986	Résidents âgés des foyers d'accueil	65 à 88%
Rodu et coll.	1988	Patients ayant leucémie traitée par des agents chimiques	90%
Dupont et coll	1992	Patients ayant SIDA	90%
Lucas	1993	Adultes sains	30 à 45%
Akpan et Morgan	2002	Nouveaux-nés	45%
Akpan et Morgan	2002	Enfants sains	45 à 65%
Akpan et Morgan	2002	Adultes sains	30 à 45%
Akpan et Morgan	2002	Adultes portant prothèse amovible	50 à 65 %
Akpan et Morgan	2002	Résidents âgés des foyers d'accueil	65 à 88%
Akpan et Morgan	2002	Patients ayant leucémie traitée par des agents chimiques	90%
Akpan et Morgan	2002	Patients ayant SIDA	90%

Le passage au parasitisme de *C. albicans* ne paraît pas uniquement lié à l'augmentation de sa densité et à l'apparition des hyphes. La colonisation et l'infection candidosiques débutent obligatoirement, comme cela a été démontré d'abord pour les bactéries, par une adhérence aux cellules épithéliales de surface (Kimura et Pearsall, 1978, 1980; Sobel et coll., 1981; Vudhichamnong et coll., 1982). De même, la présence de récepteurs spécifiques sur la membrane cytoplasmique des cellules hôtes serait nécessaire à la fixation et à la pénétration dans les tissus. L'adhérence de *C. albicans*, qui est supérieure à celle des autres espèces de *Candida*, est augmentée par l'existence d'une lésion épithéliale, par les hydrates de carbone et par la diminution de la flore bactérienne buccale saprophyte (Samson, 1990). C'est sans doute par ce biais que tous les produits (e.g. antibiotiques, bains de bouche, antiseptiques...) qui modifient la flore bactérienne favorisent les candidoses buccales (Samson, 1990).

Le passage de l'état de saprophyte à l'état de parasite du *C.albicans* est le résultat de conditions favorables à la croissance des champignons ou de modifications chez l'hôte, par exemple des mécanismes immunitaires déficients (Carlino et Budtz-Jørgensen, 1991).

1.2.2 Structure

C. albicans est un organisme eucaryote composé d'un noyau et d'une membrane plasmique formée de protéines, de phospholipides, de glycolipides et de stérols estérifiés, ces derniers sont spécifiques aux champignons. Par conséquent la membrane est une cible de choix pour les antifongiques appartenant à la classe des polyènes. De plus, *C. albicans* est entouré d'une paroi composée de mannan, de glucan et de chitine, qui agit comme barrière de protection. La paroi est le site d'interaction entre la levure et l'environnement (McCullough et coll., 1996).

1.2.3 Morphogenèse

C. albicans est un microorganisme capable de croître sous plusieurs formes morphologiques afin de s'adapter à diverses conditions nutritives et environnementales. Les différents morphotypes sont les suivants :

1. levure (blastospore)
2. hyphe
3. pseudo-hyphe
4. chlamydospore

Plusieurs facteurs peuvent influencer la morphogenèse : la température, le pH, la source de carbone, la source de l'azote, la présence d'un senseur de quorum (quorum sensing), le contact physique avec une surface, le stade de croissance, la composition du milieu de culture, la taille de l'inoculum, la lumière visible et certains produits chimiques (Odds, 1988; Ernst, 2000a, b; Bensen et coll., 2002).

Les hyphes sont des structures filamenteuses minces de 0.8 à 1.3 μm de largeur dont la formation est initiée par le développement des tubes germinaux (Ghannoum, 1990). Le mycélium représente la forme collective des hyphes. Les hyphes sont composés d'unités cellulaires séparées par des cloisons (septa) résultant de la division cellulaire mitotique. Plusieurs auteurs considèrent la forme mycélienne plus virulente que le blastospore (Odds, 1988; Phan et coll., 2000; Bensen et coll., 2002). Selon Budtz-Jørgensen (1975), la forme hyphe est plus fréquemment présente chez les patients atteints de stomatite prothétique. La forme chlamydospore, cellule ellipsoïdale à paroi épaisse de 12 μm restant en contact avec les parois latérales ou terminales des pseudohyphes, se forme sous l'influence de conditions défavorables et dans des milieux inducteurs (milieu de Corn Meal agar). La production de chlamydospores est une des méthodes utilisées pour l'identification de *C.albicans* (Al Mosaid et coll., 2001).

1.2.4. Facteurs de virulence de *Candida albicans*

De nombreux facteurs de virulence sont associés à la pathogenèse de *C.albicans* dont les principaux sont : l'adhérence aux surfaces inertes et aux surfaces biologiques de l'hôte, le dimorphisme (transition de forme levure à forme hyphe), l'immunomodulation des défenses de l'hôte et la sécrétion d'enzymes hydrolytiques telles que les protéinases aspartiques, nommées SAPs (Secreted Aspartyl Proteinases), les phospholipases et les métallopeptidases (Cutler, 1991; Chaffin et coll., 1998; Calderone et coll., 2001). Ces facteurs ne semblent pas pouvoir supplanter les défenses de l'hôte normal, mais permettent plutôt au champignon de coloniser les muqueuses. Par contre chez les patients immunosupprimés, l'équilibre dynamique entre les mécanismes de défense de l'hôte et le champignon tourne à la faveur de ce dernier, grâce à la présence de ces mêmes facteurs (Odds, 1988).

1.2.4 .I Adhérence

L'adhérence de *C.albicans* aux cellules de l'hôte est possiblement l'événement initial dans le processus de colonisation et d'invasion des tissus. Plusieurs études ont démontré

l'adhérence de *C.albicans* aux surfaces des muqueuses, à certains organes et à différents types de prothèses. D'autres études ont comparé l'adhérence de différentes espèces de *Candida*. Leurs résultats démontrent que *C.albicans* est l'espèce qui adhère le plus aux muqueuses de la bouche. *C. tropicalis* et *C. stellatoïdea* adhéraient plus fortement que les espèces non pathogènes telles que *C. guilliermondii*, *C. krusei* et *C. pseudotropicalis* (King et coll, 1980). Une étude récente vient de démontrer que *C.albicans* adhère plus fortement aux cellules de l'épithélium buccal et aux surfaces acryliques que *C. parapsilosis* (Panagoda et coll., 2001). Une autre étude (Sen et coll., 1997) a rapporté l'invasion du tissu dentaire (émail, dentine et ciment) par *C.albicans*.

Plusieurs facteurs influencent l'adhérence de *C.albicans*. Ainsi, les hyphes et les tubes germinatifs ont une plus grande capacité d'adhérence que les blastoconidies, ce qui pourrait s'expliquer par une synthèse « de novo » des glycoprotéines spécifiques (e.g. Hwp1) associées à la forme hyphe (Calderone et coll., 2001). En effet, l'expression de protéines de surface chez *C.albicans* varie en fonction de la phase de croissance. Cependant, l'incapacité d'une souche de *C.albicans* à former des tubes germinatifs n'empêcherait pas la levure d'envahir les tissus de l'hôte (Sobel et coll., 1984).

Selon la littérature, *Candida* peut adhérer aux surfaces muqueuses ou épithéliales par des interactions directes telle qu'une interaction spécifique entre les macromolécules de surface chez *C.albicans* (adhésines) et les récepteurs complémentaires des cellules épithéliales de l'hôte. Les adhésines sont des structures qui établissent des interactions entre les levures et les cellules de l'hôte. Les interactions adhésives entre *C.albicans* et l'hôte sont divisées essentiellement en deux catégories :

1. interaction protéine – protéine
2. interaction protéine – sucre

Le milieu de culture influence aussi la capacité d'adhérence des levures. Selon Pizzo et coll. (2000) la présence de fructose, glucose, maltose et sucrose à haute concentration (500mM), surtout sucrose, favorisent l'adhérence de *C.albicans*. Les ions métalliques

alkalins (Na^+ , K^+) peuvent diminuer certains traits de virulence de *C.albicans*, mais ils n'inhibent pas totalement l'adhérence et la formation des tubes de germination (Hermann et coll., 2003). Les forces physiques comme le flux salivaire, les interactions hydrophobes entre *C.albicans* et les surfaces de l'hôte et l'agrégation ont aussi une influence sur la capacité d'adhérence de *C.albicans*. Ainsi les levures ayant une surface hydrophobe adhèrent mieux aux tissus que les levures hydrophiles. Vasilas et coll. (1992) rapportent dans leur étude que l'adhérence de *C.albicans* est facilitée par l'adhérence préalable de certains streptocoques et de la salive à l'acrylique. Les chercheurs ont aussi démontré que la salive stimulée de la glande salivaire parotide favorise mieux l'adhérence de certaines souches de *C.albicans* que la salive provenant des glandes sous-mandibulaire et sous-linguale. Le tableau I.5 présente les facteurs impliqués dans l'adhérence de *C.albicans* (Olsen, 1990).

Tableau I.5 : Facteurs impliqués dans l'adhérence de *C.albicans*

Facteurs reliés aux cellules de levure	Facteurs reliés aux cellules de l'hôte	Facteurs reliés à l'environnement
Milieu de culture/culture	Type cellulaire	Cations
Tube de germination/hyphe	Viabilité et taille des cellules muqueuses	pH
Matière polymérique extracellulaire	Fibronectine	Sucres
Les couches fibrillaires /foculaires	Fibrine	Salive
Mannan	Hormones sexuelles	Anticorps humoral et sérum
Chitine	État de porteurs asymptomatiques versus patients avec candidose manifeste	Médicaments antibactériens
Protéinase/Phospholipase		
Lipides cellulaires		

La compréhension des mécanismes d'adhérence pourrait mener à la découverte de mesures préventives et curatives pour aider les individus prédisposés aux infections à *Candida*.

1.2.4. II Dimorphisme

C.albicans a la capacité de passer de la forme levure (blastospore ou blastoconidie) à la forme hyphes, et vice versa. Le dimorphisme est une propriété importante de *C.albicans* qui lui permet de s'adapter à son environnement et qui est associé à une régulation différentielle de certains gènes, eux-mêmes impliqués dans la virulence du champignon.

Tel que mentionné précédemment, la transition de levure à la forme filamenteuse est induite par plusieurs conditions de stress tel que les variations du pH ou de la température, les milieux de culture pauvres en sources de carbone et /ou azote et le sérum. La croissance sous forme hyphes pourrait aussi être influencée par certains facteurs de l'hôte, par exemple les changements au niveau des hormones humaines telles que la progestérone ou l'oestradiol (Brown et Gow, 1999).

De nombreuses observations et études viennent appuyer l'hypothèse que la forme hyphale est la forme la plus virulente. Tout d'abord, la forme hyphes a une meilleure adhérence que la forme levure. Par ailleurs, les observations microscopiques tendent à démontrer une prédominance de la forme filamenteuse dans les phénomènes de pénétration tissulaire (Odds, 1988). Enfin les hyphes semblent jouer un rôle important dans la résistance aux cellules phagocytaires.

Il a été démontré que la morphogenèse de *C.albicans* peut être contrôlée par deux mécanismes parallèles cumulatifs, l'un faisant intervenir la kinase Cph1p de la cascade des MAPK (mitogen-activated protein kinase) et l'autre, indépendant, faisant appel à la protéine Efg1p, qui stimule le développement des hyphes (Brown et Gow, 1999).

Finalement on peut noter que le dimorphisme est accompagné par une expression différentielle de plusieurs gènes. Il a ainsi été établi que la forme hyphe exprimait les gènes SAP5 et SAP6 codant pour des membres de la famille des protéases aspartiques qui semblent jouer un rôle important dans la virulence de *C.albicans*.

1.2.4. III Commutation Phénotypique (« phenotypic switching »)

La commutation phénotypique est une propriété importante de *C.albicans*. Elle est caractérisée par un changement de morphologie des colonies sur milieu solide. C'est en 1935 que Negroni signale la présence de colonies ayant une morphologie atypique chez *C.albicans*. La commutation vers la forme hyphe est stimulée par l'irradiation à des faibles doses d'UV, par la température et l'âge des colonies. Pomes et coll.(1985), démontrèrent que l'irradiation avec une faible dose de rayons ultraviolets amenait des colonies rugueuses au lieu des colonies lisses, à une fréquence 3×10^{-3} et que la transformation vers la forme originale se faisait à une fréquence 9×10^{-4} . Ainsi, la commutation est réversible. Slutsky et coll.(1985), en utilisant la souche 3153A, trouvèrent que cette souche produit des colonies dont la morphologie peut varier entre huit phénotypes différents (Slutsky, 1985): lisse, étoile, anneau, irrégulièrement ridé, chapeau, pointillé, crépelé, lisse révertant (figure 1.2). En plus, certains de ces phénotypes, changeaient aussi pour d'autres phénotypes et maintenaient cet état d'une manière héréditaire, interconvertible et réversible. Le système de commutation le plus étudié est le système de *white-opaque* provenant de la souche WO-1. Cette souche obtenue du sang d'un patient receveur d'une greffe de moelle osseuse, peut alterner entre deux phénotypes à une fréquence élevée. Ce système de commutation est caractérisé par la transition entre les cellules de phénotype *white* formant des colonies standards, blanches et lisses, et les cellules de phénotype *opaque*, formant des grandes colonies, aplaties et de couleur grise. Plusieurs différences existent entre ces deux types de colonies : morphologie cellulaire, composition de la surface cellulaire, expression génétique et germination. La cellule de la phase opaque possède une forme allongée de haricot et un volume trois fois plus grand que les cellules en phase blanche dont la morphologie cellulaire est semblable aux souches communes de laboratoire. De plus, les

cellules opaques ont un mécanisme de bourgeonnement altéré et souvent bipolaire et elles possèdent des protubérances. Chez les cellules blanches la germination se fait à 37°C et à pH 6.7, tandis que la même germination peut être faite seulement chez les cellules opaques qui ont poussé sur les cellules épithéliales de la peau (Calderone et coll, 2001). Des mécanismes de formation de bourgeons et de formation d'hyphes fonctionnent de façon séquentielle lors de la croissance d'un bourgeon de la phase opaque. Par ailleurs, alors que la transition d'un phénotype *opaque* à *white* se fait d'une façon directe, la transition inverse implique un intermédiaire pseudohyphal (Bergen et coll., 1990). L'expression génétique différentielle lors d'une variation phénotypique a été rapportée dans plusieurs études. Ainsi, les gènes WH11, SAP3, SAP 2 transcrivent spécifiquement dans la phase blanche et le gène SAP1 transcrit dans la phase opaque (Calderone et coll., 2001). La commutation phénotypique affecte la physiologie cellulaire, l'antigénicité permettant d'échapper au système immunitaire, le cytosquelette, la sensibilité aux antifongiques, l'adhérence à l'épithélium et l'assimilation des sucres (Soll et coll., 1992). Ainsi cette diversité phénotypique lui permettrait d'habiter des sites anatomiques très divergents.

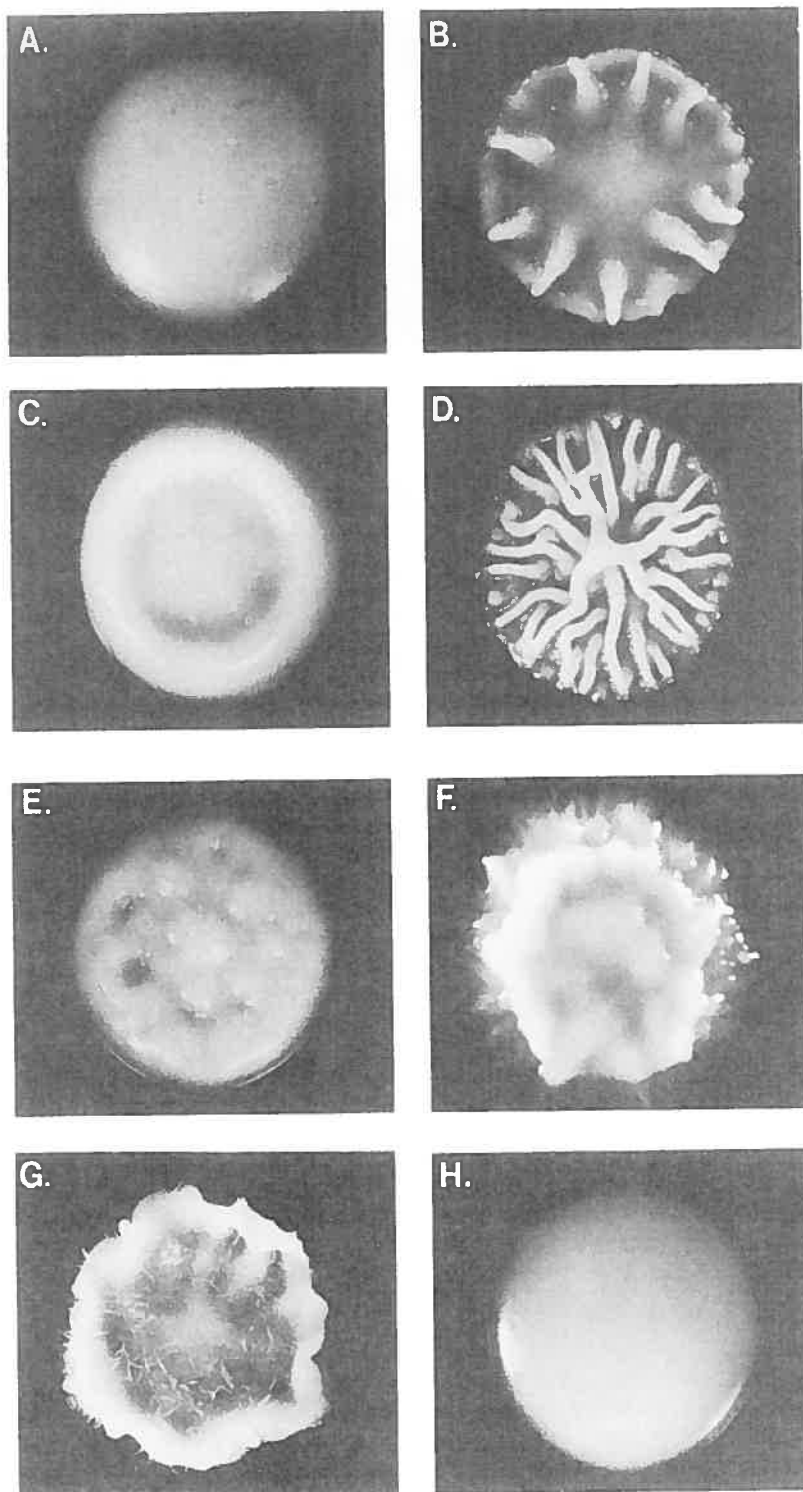


Figure 1.2 : Huit phénotypes différents de *C.albicans* selon Slutsky et coll. (1985)

Tiré du livre *Candida and Candidiasis*, R. A. Calderone, 2002, page 125

Le rôle de l'expression phénotypique dans la virulence de *Candida albicans* est encore un sujet de discussion. La plupart des expériences sur l'instabilité phénotypique ont été effectuées *in vitro*. Soll et coll. en 1987 indique que la commutation phénotypique se produit *in vivo* au site d'infection. Des isolats frais de *Candida albicans*, obtenus de patients ayant des vaginites et des infections invasives, avaient une fréquence de commutation plus élevée (Soll et coll., 1987; Jones et coll., 1994). De plus une seule souche de *Candida albicans* changeait de phénotype entre chaque épisode (Soll et coll., 1989). Ces observations pourraient être cruciales en établissant une association directe de la commutation phénotypique avec le développement de la maladie ou pourrait seulement signifier la variation de génome dont la commutation pourrait être un composant (Calderone et coll., 2001).

McCullough et coll. (1994) ont effectué une étude sur le génotype et le phénotype de *C. albicans* isolé de la cavité orale des patients infectés au VIH. Les résultats ont démontré la présence d'une souche génétiquement identique dont l'expression phénotypique variait en fonction de la progression de l'infection chez la plupart des patients.

1.2.4. IV Molécule Quorum sensing : farnésol

Candida albicans est un des premiers eucaryotes identifiés qui possède un "senseur de Quorum". La molécule impliquée dans le "Quorum sensing" est une molécule produite par les cellules elles-mêmes. Elle amène une réponse physiologique lorsqu'une concentration critique du microorganisme est atteinte (Shchepin et coll., 2003). Une des molécules "Quorum sensing" de *C. albicans* est le "farnésol" (3, 7,11-triméthyl-2, 6,10-dodécatriène-1-ol). Le farnésol est un alcool isoprénoïde qui peut être généré de façon endogène par déphosphorylation enzymatique du farnesyl pyrophosphate, un métabolite intermédiaire des stérols (Hornby et coll., 2003). Le farnésol joue un rôle vital dans la voie du mévalonate, il est le précurseur du stérol, du dolichol et des vitamines E et K₁ et peut contrôler la synthèse du cholestérol. De plus une grande variété de protéines sont modifiées par le farnésol. La farnésylation rend certaines protéines membranaires

fonctionnellement actives (Rowat et coll., 2004). Parmi les quatre sortes d'isomères de farnésol, seulement l'isomère *E, E* possède la capacité de "Quorum sensing". Hornby (2001) a remis en question le rôle du farnésol dans la virulence de *C.albicans* basé sur les différences entre les études *in vitro* et *in vivo*. Le farnésol est capable de réguler la transition morphologique de *Candida albicans* et il bloque la croissance sous forme hyphe et la germination des levures (Hornby et coll., 2001). Cette molécule n'a aucun effet sur le taux de croissance à des concentrations allant jusqu'à 250µM (Hornby et coll., 2001; Ramage et coll., 2002). Le farnésol peut aussi inhiber la formation du biofilm produit par *Candida albicans* (Ramage et coll., 2002). Hornby et coll. (2003) ont rapporté que l'activité antifongique de l'acide zaragozique B est due à l'accumulation de farnésol. Les études sur des animaux n'ont pas démontré de toxicité de cette substance autorégulatrice. Récemment Chen et coll. (2004) ont découvert une autre molécule "Quorum sensing" de *C.albicans*, le tyrosol qui, à l'inverse du farnésol, favoriserait la germination. Les études concernant le mode d'action et la synthèse du farnésol peuvent élucider les mécanismes des antifongiques dont plusieurs d'entre eux affectent la biosynthèse des stérols. Les analogues du farnésol pourraient être donc bénéfiques pour la prévention de la candidose.

1.2.5 Pathogénèse

On peut diviser le processus pathogénique de *C.albicans* en 3 étapes différentes auxquelles sont associés divers facteurs de virulence :

1. Adhérence aux cellules épithéliales et colonisation. Les facteurs de virulence impliqués dans cette étape sont les adhésines et la sécrétion des protéinases aspartiques (SAPs).

2. Invasion tissulaire à l'aide du dimorphisme, la sécrétion des protéinases aspartiques et sécrétion des phospholipases.

3. Pénétration dans le système sanguin et dissémination dans l'organisme à l'aide d'adhésines et les facteurs d'invasion tissulaire.

La résistance de l'hôte à la candidose dépend de divers mécanismes de défense. Les différentes composantes du système immunitaire agissent de façon séquentielle et coopérative. Ainsi les phagocytes contribueraient à la résistance aux candidoses disséminées et les lymphocytes T à la résistance aux candidoses superficielles (Odds, 1988).

1.2.6 Candidoses Buccales

Les infections causées par les espèces du genre *Candida* sont appelées "candidoses". Différents termes scientifiques ont été utilisés pour définir la candidose : Moniliase, Candidose et Candidiase. Selon la taxonomie moderne, la terme Moniliase est attribué aux infections fongiques végétales. Les candidoses peuvent être divisées en deux groupes principaux : les candidoses superficielles et les candidoses systémiques. La première catégorie regroupe les infections affectant la cavité orale, les organes génitaux, la peau et les ongles. Les candidoses orales sont les plus communes.

La candidose buccale est une infection opportuniste de la cavité orale. Elle est l'infection fongique la plus commune chez l'être humain (Ghannoum et Radaw, 1990; Abu-Elteen et coll., 1998; Akpan et Morgan, 2002). L'isolation de *Candida* de la cavité buccale ne signifie pas une maladie. Cependant, l'équilibre entre les défenses de l'hôte et les caractéristiques pathogéniques des *Candida* sp peut être affecté, ce qui permet l'invasion des tissus par le microorganisme et une infection subséquente. Selon les différentes études épidémiologiques, *C. albicans* est l'espèce pathogène que l'on isole le plus fréquemment de la cavité orale (McIntyre, 2001; Sherman et coll., 2002). Les autres espèces pathogènes rencontrées le plus souvent sont (par ordre descendant de virulence) : *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. pseudotropicalis*, *C. krusei*, *C. guilliermondi* et *C. dubliniensis* qui a une virulence ressemblant à celle de *C. albicans* à cause de leurs génomes semblables (Sullivan et coll., 1995). Les candidoses buccales comportent de nombreuses formes cliniques. Connu d'Hippocrate, le classique « muguet » a été considéré comme une infection parasitaire pour la première fois par Gruby en 1841 (Samson, 1990). L'agent pathogène, le *C. albicans*, a été isolé en 1847 par

Robin (Dotto, 1984; Samson, 1990). Pendant longtemps, il a représenté la seule expression connue d'une candidose buccale. D'autres formes cliniques ont été ensuite décrites, d'abord la glossite losangique médiane par Broc et Pautrier en 1914, dont l'étiologie candidosique n'a pas été reconnue d'emblée (Deshusses, 1984; Samson, 1990). La pathologie de ces différentes formes cliniques a fait pendant plusieurs décennies l'objet de controverses avant que leur nature candidosique soit définitivement admise.

À partir de 1950, la prévalence des candidoses buccales a brusquement augmenté avec l'apparition des antibiotiques à large spectre. Depuis lors, l'incidence des candidoses buccales chroniques iatrogènes n'a pas cessé de croître.

En 1966, Lehner proposa une classification systématique pour les candidoses orales basée sur des critères cliniques, mycologiques, histologiques, sérologiques et thérapeutiques. Il divisa les infections en deux catégories : aiguë et chronique, chacune étant subdivisée à son tour :

a. Candidoses orales localisées ou primaires

Formes aiguës

- Pseudomembraneuse (muguet)
- Atrophique

Formes Chroniques

- Atrophiques (Chéilite angulaire et stomatite prothétique associée au *Candida*)
- Hyperplasiques
- Candidose orale chronique
- Syndrome de candidose endocrinienne
- Candidose localisée cutanéomuqueuse
- Candidose diffuse chronique

b.Candidoses orales secondaires

Manifestations orales de candidoses muco-cutanées systémiques.

Samaranayake et Yaacob (1990) ont proposé pour la candidose orale primaire une classification révisée, basée sur les critères cliniques et pathologiques. Le tableau I.6 présente cette classification.

Tableau I.6 : Classification des candidoses orales primaires proposées par Samaranayake et Yaacob (1990)

Aiguë/chronique	Nomenclature courante	Nomenclature révisée	Subdivision nouvelle
Aiguë	Pseudo-membraneuse aiguë	Pseudo-membraneuse aiguë	1
Aiguë	Atrophique aiguë	Erythémateuse aiguë	2
Chronique	Hyperplasique chronique	Apparence de plaque	3
		Nodulaire	4
Chronique	Atrophique chronique	Erythémateuse chronique	5
Chronique	-	Pseudo-membraneuse chronique	6
Aiguë/ Chronique	Chéilite angulaire	Chéilite angulaire associée au <i>candida</i>	7

Holmstrup et Axéll en 1990, ajoutèrent à cette nouvelle classification les lésions associées au *Candida* et les lésions primaires kératinisées, surinfectées par *Candida* (Axéll et coll., 1997):

Les lésions associées au *Candida* :

Stomatite prothétique

Chéilite angulaire

Glossite médiane rhomboïdale

Les lésions primaires kératinisées surinfectées par *Candida* :

Leucoplasie, Lichen plan, Lupus érythémateux

1.2.7 Facteurs favorisant l'infection candidosique

Depuis longtemps, on a noté que l'infection candidosique paraissait liée à une altération sévère de l'état général; ceci était exprimé par deux adages : « La candidose est une maladie de l'homme malade » et « On ne meurt pas du muguet mais on meurt avec le muguet » (Samson, 1990). Cette notion, surtout depuis l'apparition des candidoses iatrogènes, paraît trop restrictive car il existe bien d'autres facteurs, qui peuvent favoriser le passage au parasitisme des levures saprophytes. Dans certains cas, ces mêmes facteurs favorisants n'entraînent pas une infection mais simplement une augmentation du nombre de porteurs asymptomatiques ce qui n'interdit pas de considérer les candidoses comme des infections opportunistes (Kuffer et Badilet, 1981a; Samson, 1990).

1.2.7. I Facteurs intrinsèques

a) Les déficits immunitaires

Les déficits immunitaires congénitaux ou physiologiques (nouveaux-nés, personnes âgées) ou acquis (infection à HIV, neutropénies, malignités) favorisent la candidose (Budtz-Jørgensen, 1990; Samson, 1990; Sherman et coll., 2002). On sait par exemple que

jusqu'à 90% des individus atteints du SIDA souffrent d'une forme des candidoses oropharyngées (Samaranayake, 1992).

b) Les facteurs endocriniens

La grossesse et les contraceptifs oraux, par augmentation du glycogène et diminution de l'activité phagocytaire due aux œstrogènes, prédisposent aux candidoses. Le diabète favorise l'infection candidosique (Fischer et coll., 1987; Webb et coll., 1998c; Guggenheimer et coll., 2000; Sherman et coll., 2002) par diminution du pouvoir phagocytaire des neutrophiles et par augmentation du taux de glucose dans la salive, ce qui augmente le pouvoir d'adhérence du *C.albicans*. Les déficits endocriniens (hypothyroïdie, hypoparathyroïdie, maladie d'Addison) sont souvent associés à une candidose quelquefois révélatrice de la maladie elle-même.

c) Les facteurs nutritifs

Les hydrates de carbone accroissent l'adhérence du *Candida* et son passage à l'état parasite (Samaranayake et coll., 1986; Sherman et coll., 2002). L'adhérence est plus importante avec le sucrose qu'avec le glucose et elle évolue de façon proportionnelle au taux d'hydrates de carbone jusqu'à une concentration de 500mmol/l. Les déficits alimentaires, le déficit en fer (Fletcher et coll., 1975; Budtz-Jørgensen, 1990) et en vitamines A et B sont aussi des facteurs favorisants.

d) Les hyposialies endogènes

Les hyposialies secondaires à un syndrome de Sjögren s'accompagnent d'une diminution du pH salivaire, ce qui induit le développement de la flore saprophyte et en particulier du *Candida*. (Jorge et coll., 1993; Webb et coll., 1998c; Torres et coll., 2003).

e) Les facteurs génétiques

L'existence de candidoses chroniques familiales permet d'évoquer des facteurs génétiques qui détermineraient la distribution des sites récepteurs de la membrane cytoplasmique des cellules épithéliales intervenant dans le mécanisme d'adhérence (MacLeod et Bird, 1987).

1.2.7. II Facteurs extrinsèques

a) Les agents antibactériens

Les antibiotiques à large spectre, le métronidazole et les antiseptiques modifient l'équilibre biologique de la flore buccale saprophyte en faveur du *Candida* (Budtz-Jørgensen, 1990; Sherman et coll., 2002).

b) Les traitements immunosuppresseurs

La corticothérapie par voie générale ou topique, les différents médicaments immunosuppresseurs et les thérapies antitumorales provoquent une diminution des défenses de l'organisme (Budtz-Jørgensen, 1990; Jorge et coll., 1993; Webb et coll., 1998c).

c) Les hyposialies exogènes

Elles sont d'origine multiple : radiothérapies cervico-faciales, traitements psychotropes, réactions du greffon contre l'hôte, toxicomanies. Elles ont sur la flore buccale, une action identique aux hyposialies endogènes.

d) Les prothèses dentaires

Le recouvrement de la muqueuse buccale par une prothèse dentaire crée des conditions favorables (stase, macération) à la prolifération du *C.albicans* qui colonisera secondairement la prothèse. Une étude récente a démontré que les mains des porteurs de prothèses atteints de *Candida* sont plus colonisées avec des levures que les sujets sains (Darwazeh et coll., 2001).

e) Le tabagisme

Certaines études ont montré qu'une relation importante existe entre le tabagisme et la présence des candidoses chroniques et les leucoplasies (Holmstrup et Bessermann, 1983; Budtz-Jørgensen, 1990 ; Sherman et coll., 2002).

1.2.8 Diagnostic et traitement

Lehner (1967) a suggéré les critères suivants pour le diagnostic des candidoses orales :

1. Des zones érythémateuses diffuses ou des plaques blanches;
2. Culture du *Candida* dans la salive;
3. Présence de mycélium dans l'examen direct du frottis;
4. Présence des hyphes et des caractéristiques histologiques à la biopsie;
5. Titre des anticorps fluorescents plus grand que 1 :16 et un test positif d'anticorps de la salive pure;

L'altération ou la disparition des lésions après des traitements antimycosiques a été mentionnée par Holmstrup et Besserman (1983) comme une caractéristique des candidoses orales primaires.

Si l'examen histologique n'est pas réalisé pour chaque cas, l'examen mycologique doit être systématique, en premier lieu pour confirmer le diagnostic de candidose, identifier la

levure, et enfin pour contrôler l'efficacité du traitement antifongique (Kuffer et Badillet, 1981b; Samson, 1990; Akpan et Morgan, 2002). Dans une étude récente menée par Morgan et coll. (2001) il a été démontré que 30% des prescriptions de nystatine ont été faites par des médecins sans aucun examen de la cavité buccale et seulement suite à la demande du personnel infirmier.

Avant de prescrire un traitement antifongique, il faut, si possible, supprimer le ou les facteurs prédisposants à cette infection opportuniste (McIntyre, 2001). Cependant, ces derniers ne sont pas toujours notés ou sont parfois impossibles à éliminer (hyposialies post-radiothérapeutiques, infection à HIV, immunosuppression...), ce qui expose obligatoirement à des récurrences plus ou moins rapides et fréquentes (Epstein et coll., 1981; Holmstrup et Bessermann, 1983; Maleville, 1983; Budtz-Jørgensen, 1990). En effet, il ne faut pas se concentrer à agir uniquement sur les formes symptomatiques, car un foyer candidosique buccal chronique, asymptomatique, hormis son action dépressive sur l'immunité cellulaire, présente un potentiel de dissémination (Miles et coll., 1977).

Les candidoses buccales peuvent être traitées par des antifongiques. De nombreux produits ont été employés avant les antibiotiques antifongiques dont certains peuvent être encore utilisés à titre préventif ou complémentaire. Ce sont avant tout l'alcool iodé à 1%, divers colorants (violet de gentiane, bleu de méthylène...) et le bicarbonate de soude. De nombreux antiseptiques ont également une activité antifongique *in vitro* mais leur application topique, en modifiant le milieu buccal, risque de pérenniser l'infection candidosique. Plusieurs antibiotiques polyéniques ont une activité antifongique *in vitro* mais deux seulement sont utilisés en pratique courante : ce sont la nystatine de la famille des tétraènes et l'amphotéricine B de celle des heptaènes qui, en se fixant sur la partie "stérol" de la membrane des champignons, en augmentent la perméabilité (Kostiala et coll., 1979; Kuffer et Badillet, 1981b). Ces produits, présentés sous forme de comprimés à sucer, de suspension, de pommade et d'ovules gynécologiques ne passent pratiquement pas dans la circulation : leur action est donc uniquement topique. Pour cette raison, le produit doit rester un maximum de temps au contact de la muqueuse buccale avant d'être avalé, ce qui permet de traiter, dans le temps, une éventuelle candidose digestive associée. La forme suspension est plus facile à utiliser; la nystatine a un goût plus

agréable. Cependant la "qualité" du contact entre la suspension et la muqueuse à traiter n'est pas optimale. De plus la quantité de sucrose ($\uparrow 50\%$) le rend cariogénique pour une utilisation prolongée (Sjögren). Les comprimés gynécologiques, encore quelquefois prescrits pour le traitement des candidoses buccales, devraient être réservés à leur indication originale car ils diminuent la compliance. L'emploi de l'amphotéricine B, en perfusion intraveineuse, restreint en raison de sa toxicité rénale, était rarement indiqué pour une candidose buccale. Les imidazolés comprennent plusieurs produits : clotrimazole, miconazole, 5-fluorocytosine et le kétoconazole (Budtz-Jørgensen 1990, Samson, 1990; Sherman et coll., 2002). Ils agissent en inhibant la synthèse de l'ergostérol, composant de la membrane cellulaire des champignons. De plus, un antifongique bis-triazole, fluconazole, a été introduit pour les traitements systémiques (Cheng et coll., 2004).

Tableau I.7 : Agents antifongiques utilisés pour les traitements des candidoses orales

	topique	systémique
Polyenes		
Nystatine	+	
Amphotéricine B	+	+
Imidazolés		
Miconazole	+	
Clotrimazole	+	
Kétoconazole		+
Triazoles		
Fluconazole		+
Antiseptiques		
Gluconate de chlorhexidine	0.2%	
Hypochlorite de sodium	0.5%	
Chloramine	0.5%	

1.3 LES OBJECTIFS DU PROJET DE MAÎTRISE

Malgré toutes les études réalisées, les détails concernant le développement de la stomatite prothétique et sa relation avec le *Candida albicans* dans les conditions *in vivo* demeurent incertains.

La commutation phénotypique de *C.albicans* lui confère la capacité d'exprimer divers facteurs de virulence ce qui lui permet de coloniser différentes microniches au cours de l'infection, et d'échapper à certains traitements antifongiques.

Le but ultime de ce projet est de vérifier s'il y a une relation entre la stomatite prothétique et la fréquence de la commutation phénotypique des souches de *C.albicans*. Cette étude pourrait non seulement permettre d'élucider l'étiologie de la stomatite prothétique, mais stimuler aussi des études sur des inhibiteurs thérapeutiques de cette forme de candidose orale.

Ce mémoire a pour objectif premier de rapporter la prévalence de la stomatite prothétique chez des patients, porteurs d'une prothèse au maxillaire supérieur, consultant la clinique d'une faculté dentaire. À l'aide d'un questionnaire, d'un examen buccal et d'un prélèvement pour culture microbiologique, nous allons déterminer s'il y a une relation entre la présence de la stomatite prothétique et la présence de la levure opportuniste *C.albicans*.

De plus, nous vérifierons l'association possible de certains facteurs de risque et de la stomatite prothétique. Un autre objectif, vise à évaluer *in vitro* la commutation des levures *C.albicans* isolés des sujets sains et atteints de la stomatite prothétique ainsi que la fréquence et la stabilité de l'expression phénotypique des souches de *Candida albicans*. De plus, la réponse au farnésol, molécule de «Quorum Sensing» de *Candida albicans* qui est capable de contrôler la transition morphologique des levures, va être examinée. Ensuite nous comparerons la commutation phénotypique des souches de

C. albicans isolées à partir du sonicat de prothèse dentaire et du palais. Dans un autre volet de cette étude, suite à la confection des nouvelles prothèses pour certains sujets de notre cohorte, nous tenterons d'évaluer l'influence d'une nouvelle prothèse sur la stomatite prothétique et sur la présence de *C.albicans*.

Finalement une candidathèque sera formée en congelant les souches de *C.albicans* à -80° C et en les conservant pour les prochaines études dans le domaine.

Chapitre 2

SUJETS, MÉTHODES et MATÉRIEL

2.1 POPULATION ÉTUDIÉE

Pour la réalisation de cette étude, un total de 70 sujets, s'étant présentés à la clinique de prothodontie (premier et deuxième cycle) de l'Université de Montréal et intéressés à recevoir de nouvelles prothèses dentaires, furent contactés et invités à participer à l'étude. Le seul critère d'inclusion fut le port d'une prothèse complète au maxillaire supérieur. On a exclu les sujets porteurs d'une prothèse complète non conventionnelle (par exemple, l'obturateur). Avec l'accord du comité d'éthique de l'Université de Montréal, nous avons recruté 40 sujets dont 29 femmes et 11 hommes.

2.2 COLLECTE DES DONNÉES

La prise des données comportait un questionnaire (annexe II), un examen clinique et une étude microbiologique. Chaque patient, après avoir reçu les explications relatives au projet de recherche, devait signer un formulaire de consentement éclairé (Annexe I), nous permettant de faire un examen de la bouche, un prélèvement de plaque prothétique et de muqueuse palatine pour culture microbiologique, ainsi qu'une prise de photographies du palais. Un appareil Nikon F70 (avec soufflets micro 105mmf/2.8D; flash macro SB-21; film Kodak ASA 100 Ektachrome) a été utilisé tout au long de l'étude pour conserver autant que possible les mêmes standards photographiques. Afin de conserver la confidentialité des participants, chaque dossier était identifié par un code anonyme de même que les photographies et les échantillons pour culture microbiologique. Pour 11 sujets, après la confection des nouvelles prothèses, les examens cliniques et microbiologiques ont été repris, et deux d'entre eux ont été examinés une troisième fois.

2.2.1 Questionnaire et examen buccal

Le questionnaire portait sur la condition médicale du patient incluant les maladies présentes ou passées, la prise de médicaments, les allergies, l'hygiène buccale et l'entretien apporté à la prothèse, la consommation des sucres et la consommation de cigarettes. Ensuite, un examen buccal permettait d'identifier le type de prothèse présente en bouche, la rétention et la stabilité de la prothèse, la lubrification des muqueuses, la présence et le type de chéilite angulaire, la présence et le type de stomatite prothétique, l'évaluation de la dimension verticale d'occlusion et enfin la présence de conditionneurs de tissus temporaires.

La stabilité de la prothèse était jugée instable et le test positif si la prothèse était déplacée par une pression de la paume de l'index appliqué sur la face buccale de la prothèse au niveau de la deuxième prémolaire. La prothèse était évaluée non rétentive si la prothèse était délogée lors du mouillage du vermillon des lèvres avec la langue (+1) ou en ouvrant la bouche au maximum (+2). La lubrification des muqueuses était qualifiée de normale si le gant n'adhérait pas aux muqueuses de la joue lors de l'examen.

La chéilite angulaire a été déterminée selon la classification d'Öhman (1986):

- a. Type I Rhagade simple limité au coin de la bouche
- b. Type II Rhagade simple extensif en longueur et en profondeur
- c. Type III Rhagades multiples avec érythème
- d. Type IV Rougeur autour de la peau adjacente au vermillon sans rhagade

Pour la classification de la stomatite prothétique, la classification de Newton a été utilisée :

- a. Newton type I : Pétéchies dispersées sur un ou plusieurs quadrants du palais
- b. Newton type II : Hyperémie diffuse
- c. Newton type III : Hyperémie diffuse avec hyperplasie

Afin d'évaluer l'étendue de l'inflammation nous avons aussi utilisé la classification modifiée de Newton (Barbeau et coll. 2003) en ajoutant des subdivisions A et B. Ainsi le type A montrait des lésions pathologiques dans deux quadrants ou moins et le type B dans trois ou quatre quadrants. Pour cette classification le palais a été divisé en quatre quadrants par une ligne verticale passant par la papille incisive et par une ligne horizontale passant à la fin des rugosités palatines (figure 2.1). Les zones atteintes de stomatite furent inscrites sur un schéma.

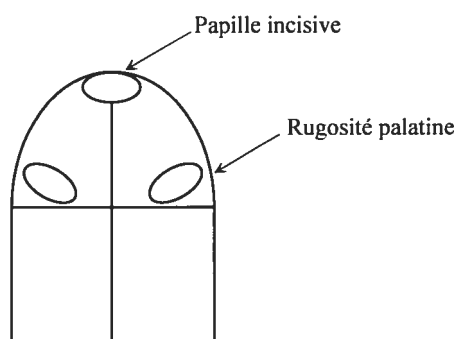


Figure 2.1 : Schéma illustrant la division du palais selon la classification modifiée de Newton (Barbeau et coll. 2003)

Pour la fiabilité du diagnostic, deux évaluateurs (Elham Emami et un clinicien) ont examiné cliniquement le palais à l'aide d'un miroir et d'une sonde parodontale. Par la suite un troisième évaluateur, spécialisé en prosthodontie, et ayant de l'expérience dans le diagnostic de la stomatite prothétique, a procédé à la classification des stomatites à partir des photographies. La fiabilité du diagnostic a été confirmée par un test statistique Kappa entre les observateurs deux à deux.

Pour l'évaluation de la dimension verticale, nous avons calculé l'espace inter-occlusal (dimension verticale de repos - dimension verticale d'occlusion). Si cet espace se situait entre 2 et 4 mm, la dimension verticale était qualifiée de normale. Si elle était supérieure à 4 mm, elle était fermée et si elle était inférieure à 2 mm, elle était évaluée ouverte.

2.2.2 Prélèvement de la plaque prothétique

La récupération de la plaque prothétique fut réalisée par traitement de la prothèse aux ultrasons (Leduc et coll., 1999). Les échantillons de plaque ont été obtenus auprès du sujet, à la clinique. La prothèse supérieure était d'abord rincée sous l'eau courante puis insérée dans un sac Ziplock® contenant 30 ml de salin stérile (0.85% NaCl). Le tout était inséré dans un deuxième sac et soniqué pendant 5 minutes dans un bain à ultrasons (Cole Parmer 26373, 50/60 Hz, 1,3 Amp) à température de la pièce. Pour les besoins du présent mémoire, le résultat de la sonication sera appelé «sonicat». Les sonicats étaient transférés dans un tube stérile de 50 ml et gardés sur glace jusqu'à l'examen au laboratoire.

2.2.3 Échantillonnage du palais

Un échantillonnage du palais par frottis, chez 3 sujets sains et 11 atteints de stomatite prothétique (7 de type I de Newton, 2 de type II de Newton et 2 de type III de Newton) fut réalisé à l'aide d'un écouvillon stérile en frottant environ 1 cm² de la surface centrale du palais. Le tout était déposé dans un tube stérile contenant 5 ml de salin stérile et gardé sur glace jusqu'à l'examen au laboratoire.

2.2.4 Confection des nouvelles prothèses

Afin d'évaluer l'influence de la nouvelle prothèse sur la stomatite prothétique et aussi sur la présence des levures, nous avons demandé aux sujets de participer à l'étude après la confection des nouvelles prothèses.

Sur 40 sujets, 11 sujets ont accepté de participer à l'étude dont 7 avec stomatite et 4 sans stomatite. Nous avons récupéré et traité la plaque prothétique de la même façon que pour les anciennes prothèses.

2.3 CULTURE MICROBIOLOGIQUE

2.3.1 Préparation des milieux de culture

Les milieux d'inoculation étaient les suivants :

Gélose sang, CHROMagar, Inhibitory Mold Agar (IMA), Sabouraud-Dextrose 4% (SD), Trypticase Yeast Extract (TYE) sans sucre ajouté et TYE avec farnésol à 30 μ M. Les milieux Gélose sang et IMA étaient de provenance commerciale et les autres ont été préparés au laboratoire.

Milieu gélose sang

Composition (Quélab, Canada #1193 TSA) :

Trypticase Soy avec agar granulé, contenant 5% sang de mouton défibriné. Ce milieu a été utilisé pour une évaluation générale des sujets afin de constater la présence des microorganismes faisant partie de la flore normale de la bouche.

Milieu CHROMagar

Composition par litre (BioMérieux, France) CHROM agar microbiologie, CHROMagarTM Candida CA 220) :

Agar	15.0 g
Peptone	10.2 g
Mélange chromogénique	22.0 g
Chloramphénicol	0.5 g
pH	6.1 +/- 0.2

Préparation :

Une dose pré-pesée est ajoutée dans le volume approprié d'eau stérile (250 ml) en laissant gonfler l'agar et en mélangeant par un mouvement de rotation. Le tout est porté à ébullition jusqu'à dissolution complète dans un four à micro-ondes pour 2 minutes. Après refroidissement à 40°C, la gélose est coulée en boîtes de Petri.

Le CHROMagar est un milieu fiable pour l'identification d'espèces de *Candida* (Silva et coll., 2004; Guelfand et coll, 2003; Yucesoy et Marol, 2003). La spécificité et la sensibilité pour *Candida albicans* dépassent 99%. Une identification définitive requiert des tests supplémentaires.

Milieu IMA

Composition par litre (Becton Dickinson 297799) :

Hydrolysate pancréatique de caséine	3.0 g
Hydrolysate peptidique de tissu d'animal	2.0 g
Extrait de levure	5.0 g
Dextrose	5.0 g
Amidon	2.0 g
Dextrine	1.0 g
Chloramphénicol	0.125 g
Phosphate de sodium	2.0 g
Sulfate de magnésium	0.8 g
Sulfate de fer	0.04 g
Chlorure de sodium	0.04 g
Sulfate de manganèse	0.16 g
Agar	15.0 g

Le milieu IMA est spécifique pour la croissance des levures et la présence de l'antibiotique "chloramphénicol" empêche la croissance des bactéries.

Milieu Sabouraud –Dextrose 4%

Composition du bouillon Sabouraud–Dextrose par litre (Difco 238230) :

Hydrolysate enzymatique de caséine	10.0 g
Dextrose	20.0 g
Agar	20.0 g

Préparation (1 litre) :

Après dissolution de 30.0g de poudre pour bouillon Sabouraud-dextrose, 20.0g d'agar et 20.0g de dextrose dans un Erlenmeyer contenant 900 mL d'eau distillée, le volume est complété à 1000 mL avec de l'eau distillée. La préparation est stérilisée à l'autoclave (Barnstead Modèle 35 02 07) pendant 30 minutes à 121°C et ensuite refroidie jusqu'à 56°C et coulée en boîtes de Pétri. Les milieux sont conservés à 4°C.

Le milieu Sabouraud-dextrose favorise la croissance des levures et des moisissures.

Milieu Trypticase Yeast Extract (TYE)

Composition par litre :

Trypticase peptone	17.0 g
Extrait de levure	3.0 g
Chlorure de sodium	5.0 g
Phosphate de sodium dibasique	2.5 g
Agar	20.0 g

Préparation (1 litre) :

17.0 g de trypticase peptone, 3.0g d'extrait de levure, 5.0g de NaCl, 20.0g d'agar et 2.5g de Na₂HPO₄ sont dissout dans 900 mL d'eau distillée et le volume est complété à 1000 mL avec de l'eau distillée. Le tout est stérilisé à l'autoclave pendant 30 minutes à 121°C, la solution refroidie jusqu'à 56°C et coulée en boîtes de Pétri. Les milieux sont conservés à 4°C.

Les géloses TYE sans sucre permettent de repérer les levures *Candida albicans* avec une forte expression phénotypique de colonies fortement mycéliées (appelées colonies «chevelues» dans le présent mémoire) lesquelles en présence du farnésol expriment plutôt un phénotype de colonies "lisses". Cette approche utilisée au laboratoire de J. Barbeau (Séguin et coll., annexe III) permet de constater la fréquence de la commutation phénotypique ainsi que la réponse de *Candida albicans* au farnésol. Aucun des autres milieux utilisés ne permet cette expression dite chevelue.

Milieu TYE avec farnésol à 30 μ M

Farnésol 3, 7,11-Triméthyl-2, 6,10-dodécatrien-1-0l.

Composition : *trans-trans* farnésol. 96% (F.W. 222.37)

6.67 μ L de farnésol, préalablement dilué 10^{-3} dans le méthanol, est ajouté par ml de milieu TYE avant solidification du milieu.

Dans le cas du milieu TYE sans farnésol, l'équivalent en volume de méthanol est ajouté comme contrôle.

2.3.2 Dilution, étalement, incubation et dénombrement

Au laboratoire, les échantillons de plaque (sonicat) sont bien mélangés au Vortex (Scientific industries), et ensuite dilués avec le salin (facteurs de dilution : non dilué, 10^{-1} , 10^{-2} , 10^{-3} , 10^{-4} , 10^{-5}).

Une aliquote de 100 μ l de chaque dilution est inoculée sur Sabouraud –Dextrose 4%. Pour les milieux TYE et TYE avec farnésol à 30 μ M, une aliquote non diluée et une dilution à 10^{-1} sontensemencées. Pour les autres milieux, 100 μ l du sonicat non dilué sontensemencés. Toutes les géloses sont incubées (incubateur Forma Scientific) à 37°C, 2.5 % CO₂, avec humidité, pendant 48 heures.

Le nombre d'Unités Formants des Colonies (UFC) est dénombré visuellement et les corrections sont apportées pour les facteurs de dilution et de volume. L'unité rapportée

est la concentration UFCs/ml. Le pourcentage des colonies ayant une expression phénotypique chevelue (figure 2.2) et la réponse au farnésol sont déterminés à l'œil nu et confirmés au microscope inversé (Leica, Leitz DM IL, USA).



Figure 2.2 : Colonies chevelues, sur gélose TYE

2.3.3. Identification de *Candida albicans*

Un examen microscopique des levures à l'état frais (Leica laborlux 12) nous a permis d'évaluer les critères morphologiques tels la taille et la présence d'hyphes.

Pour identifier les levures à l'espèce, des empreintes (papier filtre Whatman stérile) provenant du milieu Sabouraud –Dextrose 4% ou IMA, sont transférées sur le milieu de culture sélectif CHROMagar, lequel permet la confirmation de l'espèce *Candida albicans* et la différenciation avec trois autres types de *Candida* (*C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. krusei*).

Ce milieu contient des chromophores lesquels sont utilisés par des enzymes spécifiques aux types de *Candida* et donnent des colorations différentes aux colonies (Figure 2.3).



Figure 2.3: Levures *Candida* sur milieu CHROMagar

Tel que présenté dans la brochure commerciale de la compagnie CHROMagar, France.

Nous avons aussi utilisé 2 autres tests pour confirmer l'identité de *Candida albicans* :

1. Le test de germination en sérum confirme le dimorphisme de la levure *Candida albicans*. Pour cette méthode sont déposés 50 μ l de culture dans 500 μ l de sérum pour une incubation de 1 à 3 heures à 37°C. La présence des tubes de germination est examinée et confirmée au microscope.
2. La galerie API (ID 32 C) est un système d'identification des levures utilisant des tests d'assimilation des sucres standardisés ainsi qu'une base de données spécialement adaptée. Cette galerie comporte 32 cupules contenant une source de carbone déshydraté. La levure à tester est mise en suspension dans un milieu synthétique semi-solide et distribuée dans les cupules. Après 24-48 heures d'incubation, la croissance dans chaque cupule est notée visuellement et rapportée selon un code élaboré par la compagnie. L'identification est obtenue à l'aide d'un logiciel d'identification. D'après le code API noté nous obtenons confirmation de l'identité des levures par une évaluation indépendante de la compagnie.

2.3.4 Amplification et congélation

Préparation du milieu TYE 0.5% sucrose (par litre):

Trypticase peptone	17.0 g
Extrait de levure	3.0 g
Chlorure de sodium	5.0 g
Phosphate de sodium dibasique	2.5 g
Solution de sucrose 10% (Sigma)	50 ml

(Stérilisée par filtration et ajoutée au milieu après autoclave)

Pour l'amplification, l'équivalent d'un fil à boucle de levures, prélevées des colonies de *Candida albicans*, est déposé dans 5 ml du milieu liquide TYE avec glucose à 0.5% et incubé à 37°C, 2.5 % CO₂, avec humidité, pendant 48 heures. Les souches de *Candida albicans* sont congelées à -80°C dans le milieu d'amplification contenant 10% de glycérol.

2.4 ÉTUDE DE L'EXPRESSION PHÉNOTYPIQUE DES SOUCHES APRÈS DÉCONGÉLATION

En plus des souches de *Candida albicans* isolées des sujets de notre clinique, nous avons utilisé des souches disponibles au laboratoire de J. Barbeau, isolées lors d'études précédentes. Nous avons donc ajouté 7 souches de *Candida albicans*, provenant de sonicats de six sujets atteints de la stomatite prothétique (1 de type II de Newton et 5 de type III de Newton) et d'un sujet sain. Nous avons aussi examiné 4 souches provenant du palais de certains de ces sujets: un sujet sain et trois atteints de stomatite type III de Newton.

2.4.1 Décongélation

À l'aide d'un fil à boucle stérile, des levures de la préparation congelée, sont prélevées et inoculées dans un tube de 15mL stérile contenant 5mL du milieu TYE liquide avec glucose à 0.5%, pour incubation à 37°C, 2.5 % CO₂, avec humidité, pendant 48 heures.

2.4.2 Préparation, lavage et décompte des levures

Les cultures amplifiées ont été centrifugées à 4000 RPM (Centrifugeuse IEC Centra-8R) pour 7 minutes et le surnageant a été décanté. 5mL de salin stérile est ajouté au culot, agité au vortex et centrifugé. La procédure de lavage des levures est répétée pour une deuxième fois. Le décompte de levures est effectué avec un hémacymètre (Neubauer Improved Bright).

Une fois les levures énumérées, une suspension à concentration de 1×10^4 /ml (10,000 levures /ml) est préparée avec du salin stérile afin d'obtenir 250 cellules dans un volume de 25 μ L à étaler. Toutes les souches *C.albicans* ont ainsi été standardisées.

2.4.3 Méthode pour révéler l'expression phénotypique des levures *Candida albicans*

Un volume de 25 μ L de la suspension des levures à concentration de 1×10^4 /ml, est étalé en triplicata sur géloses TYE et TYE avec farnésol à 30 μ M. Les géloses sont incubées à 37°C avec 2,5% de CO₂ et humidité pour 48 heures. Les colonies de levures sont comptées et le phénotype des colonies est établi à l'œil nu et confirmé avec un microscope à inversion. Les phénotypes "lisse" ou "chevelu" (figure 2.4) sont ensuite compilés. Le nombre total d'UFCs, le pourcentage de colonies chevelues et le diamètre moyen des colonies des géloses sont enregistrés.

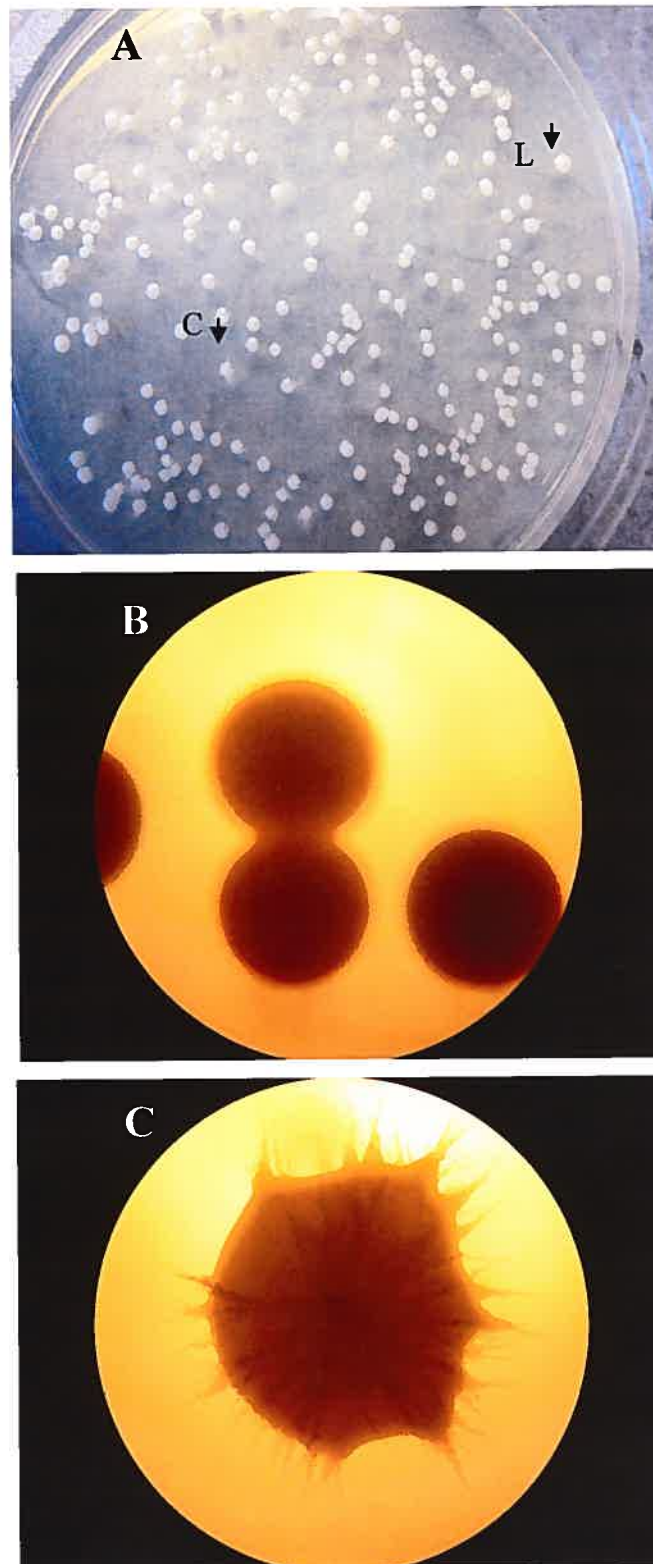


Figure 2.4: Expression phénotypique des levures *C.albicans* sur géloses TYE

A : Évaluation macroscopique : C) chevelue L) lisse
B et C: Évaluation microscopique (40 X) : B) colonie lisse C) colonie chevelue

2.4.4 Évaluation de l'expression phénotypique

Nous avons relevé :

1. Le nombre de UFCs/ 250 levures inoculées sur géloses TYE et TYE avec farnésol
2. Le pourcentage des colonies chevelues sur les géloses
3. La réponse au farnésol selon la transition de “colonie chevelue à colonie lisse ” sur gélose avec farnésol (Figure 2.5). Les souches ont été ainsi classifiées en répondeurs et faible-répondeurs suivant la réversion vers le phénotype lisse en présence de farnésol.
4. Le diamètre moyen des colonies sur géloses TYE et TYE avec farnésol, ce qui permet d'évaluer le pourcentage d'inhibition de prolifération due au farnésol selon le calcul suivant : $\text{Diamètre col TYE} - \text{Diamètre col TYE} + \text{farnésol} / \text{Diamètre col TYE} \times 100$.

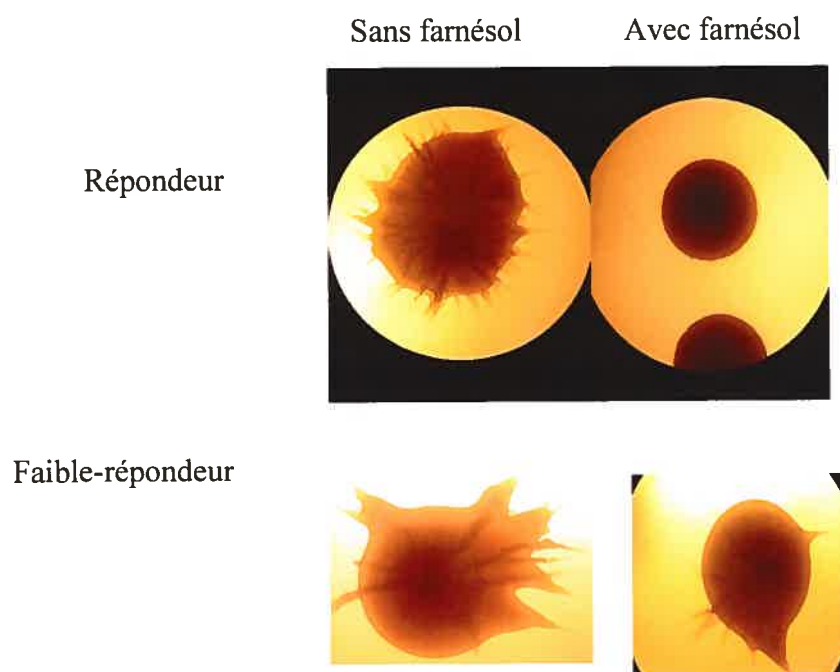


Figure 2.5 : Réponse des colonies de *C.albicans* au farnésol 30 μ M, sur géloses TYE
Les souches appelées faibles-répondeurs ne montrent pas de réversion vers le phénotype lisse en présence de 30 μ M de farnésol.

2.4.5 Vérification de la stabilité d'expression phénotypique

Afin d'évaluer la stabilité et la variabilité des souches répondant et ne répondant pas ou peu au farnésol, nous avons fait une sous-culture des souches *C.albicans* provenant des sujets EE49 (faible répondeur) et EE50 (répondeur) en prenant 5 colonies différentes de chaque type, soit chevelu et lisse, et en les amplifiant dans le milieu TYE liquide. L'expression phénotypique a été déterminée suivant la méthode mentionnée précédemment. Nous avons aussi procédé de la même façon avec 3 colonies différentes, de 8 autres isolats cliniques provenant de sonicats prothétiques.

2.5 TESTS STATISTIQUES

Le programme informatique utilisé pour la réalisation des statistiques était le Systat version 10. Pour les analyses de fréquence, les variables nominales et les tables 2X2, le test exact de Fisher (two tail) a été utilisé. Pour les tables supérieures à 2X2, un X^2 Pearson a été utilisé. De plus des rapports de cote (Odds ratio) et leur intervalle de confiance (95%) ont aussi été calculés de façon à connaître le pouvoir d'association de certains facteurs de risque potentiels à la stomatite prothétique. Pour les analyses de données ordinales ou des données ayant une distribution non normale, le Kruskal-Wallis (one-way analyses of variance) a été utilisé, suivi du test Mann-Whitney pour les mesures répétées et Wilcoxon Signed Ranks U pour les groupes parallèles. Les données ont été catégorisées selon la classification de Newton (sujets sains ou atteints de stomatite type I, type II et type III), et une deuxième fois selon les catégories sujets sains versus sujets atteints de stomatite.

Etant donné que certaines études ont mis en doute la classification de Newton (de Koninck, 1999) nous avons aussi vérifié les résultats statistiques avec une autre catégorisation en incluant le type I dans le groupe sain. Pour les tables 2X2 nous avons groupé les données en deux groupes : sains et atteints de stomatite. Une valeur de $P \leq 0.05$ a été considérée statistiquement significative.

Chapitre 3

RESULTATS

3.1 TESTS DE FIABILITÉ DES OBSERVATEURS

Le diagnostic de la stomatite prothétique a été établi cliniquement ainsi qu'à l'aide de photographies prises du palais des 40 sujets, par trois évaluateurs. Un Kappa inter-examineurs a été réalisé entre les trois observateurs. Les Kappa entre les évaluateurs (0.87-1) étaient excellents.

3.2 DISTRIBUTION DE LA COHORTE

Nous avons évalué les sujets selon la classification modifiée de Newton et nous les avons groupé en deux catégories : "Sain" pour les sujets présentant une muqueuse palatine saine et "Stomatite" pour ceux atteints de stomatite prothétique. Le tableau III.1 présente la distribution et la prévalence de la stomatite prothétique chez les 40 sujets étudiés :

77.5% des sujets présentaient un palais atteint par la stomatite prothétique. Le nombre de sujets avec stomatite type I et type II de Newton était similaire alors que deux sujets seulement étaient diagnostiqués type III. La stomatite type I ne comportait que des étendues de catégorie A. La subdivision B était plus fréquente pour la stomatite type II de Newton et la stomatite type III avait exclusivement la subdivision B.

Tableau III.1 : Prévalence de la stomatite prothétique dans une cohorte de patients de la clinique de prosthodontie de l'Université de Montréal

<i>Diagnostic clinique</i>	<i>Nombre de sujets</i>	<i>% du groupe</i>
Sain	9	22.5
Stomatite (toutes)	31	77.5
Newton type I	15	37.5
<i>Subdivision A</i>	15	37.5
<i>Subdivision B</i>	0	0
Newton type II	14	35.0
<i>Subdivision A</i>	3	7.5
<i>Subdivision B</i>	11	27.5
Newton type III	2	5.0
<i>Subdivision A</i>	0	0
<i>Subdivision B</i>	2	5.0
Total	40	100

Le tableau III.2 présente la fréquence d'isolement des espèces de *Candida* à partir des sonicats prothétiques. Nous avons identifié 13 sujets (32.5%) avec des cultures positives de *Candida*, dont 4 sujets sains et 9 sujets atteints de stomatite prothétique Newton types I et IIB. Nous n'avons pas détecté de levures chez les sujets atteints de stomatite prothétique Newton type IIA et Newton type III. Trois différentes espèces de *Candida* ont pu être identifiées chez les sujets de notre étude, soit *C.glabrata*, *C.tropicalis* et *C.albicans* laquelle a été isolée chez 61% des sujets démontrant la présence de levures. Les sujets avec stomatite démontrent un pourcentage plus élevé de porteurs de levures (69%) que les sujets sains (31%) (figure 3.1). Cependant, aucune différence statistique n'a été remarquée entre ces groupes ($P=0.65$) à l'aide des deux tests statistiques, exact de Fisher (two tail) et Odds Ratio (2.33).

Tableau III.2 : Fréquence d'isolement des espèces de *Candida* isolées de sonicats de prothèse de sujets sains et de sujets atteints de stomatite prothétique

<i>Diagnostic</i>	<i>% (n) sujets avec C.albicans</i>	<i>% (n) sujets avec C.glabrata</i>	<i>% (n) sujets avec C.glabrata et C.tropicalis</i>	<i>Total</i>
Sain	8% (1)	23% (3)	0%	31% (4)
Stomatite (toutes)	53% (7)	8% (1)	8% (1)	69% (9)
Newton type I	30% (4)	0%	8% (1)	38% (5)
Newton type II	23% (3)	8% (1)	0%	31% (4)
Subdivision A	0%	0%	0%	0%
Subdivision B	23% (3)	8% (1)	0%	31% (4)
Newton type III	0%	0%	0%	0%
Total	61% (8)	31% (4)	8% (1)	100% (13)

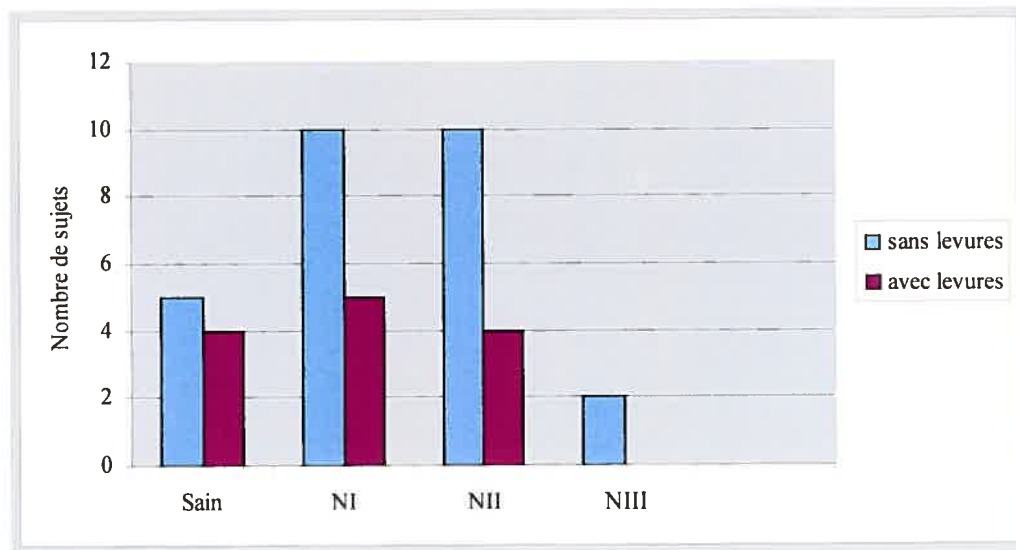


Figure 3.1 : Distribution des sujets porteurs et non porteurs de levures selon le diagnostic clinique

Bien que les sujets avec stomatite démontrent un pourcentage plus élevé de porteurs de levures (69%) que les sujets sains (31%), la différence n'est pas statistiquement significative (test Exact de Fisher, $P=0.65$).

3.3 ANALYSE STATISTIQUE DES FACTEURS DE RISQUE POUR LA STOMATITE PROTHÉTIQUE

La stomatite prothétique et la présence de levures ont été mises en association avec certaines variables :

- Variables démographiques : sexe et âge
- État de santé du patient : allergie; prise de médicaments; présence de maladies telles que le diabète, le cancer, l'hypo et l'hyper-thyroïdie, l'arthrose et les candidoses vaginales chez les femmes; le tabagisme; la sensation de sécheresse de la bouche
- État de la prothèse : l'âge des prothèses, le nombre d'années de port de prothèse, la stabilité et la rétention de la prothèse
- Hygiène buccale et prothétique : la méthode d'entretien de la prothèse, le brossage du palais, le port nocturne de la prothèse
- Consommation d'hydrates de carbone : ingestion de sucre sous trois formes soit desserts, breuvages sucrés et friandises

Notre cohorte démontre la présence de stomatite (toutes confondues) chez 75.9% (22/29) des femmes, alors que cette proportion est de 81.8% (9/11) chez les hommes. Parmi les 13 sujets chez qui nous avons isolé des levures *Candida*, 10 étaient des femmes. Aucune différence statistique n'a été remarquée entre les sexes par rapport à la stomatite à l'aide du test Exact de Fisher ($P=1$).

L'âge moyen des sujets sains était de 64.5 ans et pour les sujets atteints de stomatite prothétique, il était de 63.5 ans. Le tableau III.3 et la figure 3.2 présentent la distribution des patients selon le groupe d'âge et la présence de la stomatite prothétique : 50% des sujets avaient entre 61 et 70 ans et ce groupe regroupait 42.5% des sujets avec stomatite. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les groupes d'âge par rapport à la stomatite ($P=0.38$).

Tableau III.3 : Distribution des sujets selon le groupe d'âge et la présence de la stomatite

<i>Diagnostic</i>	<i>Nombre de sujets (%) / groupe d'âge</i>				<i>Total</i>	<i>Âge Moyen</i>
	40-50	51-60	61-70	71-80		
Sain	2(22.2)	1(11.1)	3(33.3)	3(33.3)	9(100)	64.5
Stomatite	3(9.7)	7(22.6)	17(54.8)	4(12.9)	31(100)	63.5
Total	5(12.5)	8(20.0)	20(50.0)	7(17.5)	40(100)	64.0

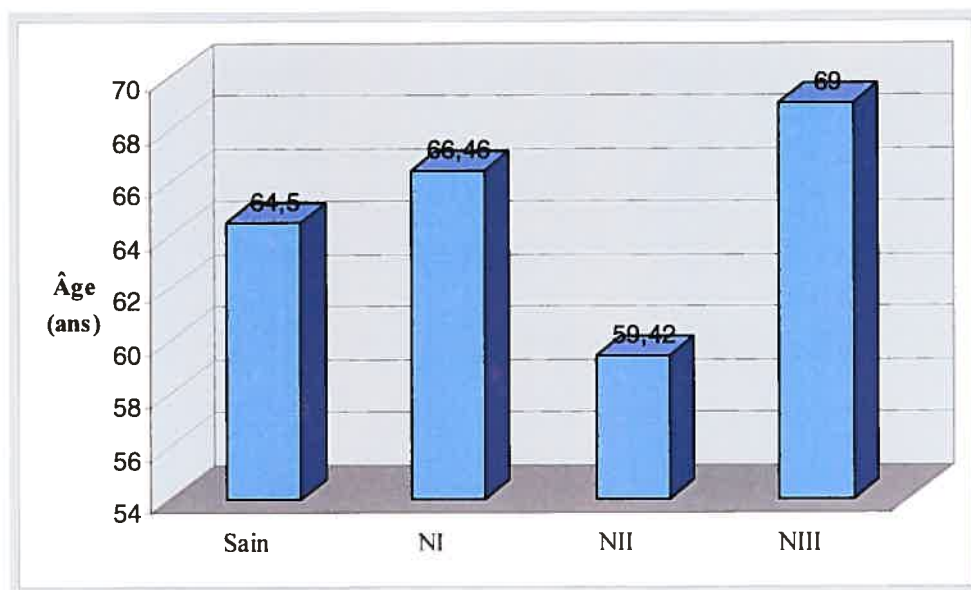


Figure 3.2 : Âge moyen des sujets selon le diagnostic clinique

Aucune différence statistique ne fut remarquée à l'aide du test Pearson Chi-Square ($P=0.38$).

Des tests statistiques exacts de Fisher (two-tail) et un Odds Ratio ont été utilisés pour évaluer la relation entre la stomatite prothétique, la présence de levures et les facteurs de risques (page 67). Il y avait une différence statistiquement significative entre le fait de porter la prothèse pendant la nuit et la présence de *C. albicans* ($P=0.02$). Les sujets qui brossaient leur palais, portaient moins (en pourcentage de fréquence) de *C. albicans* que ceux qui ne le brossaient pas, ce qui était statistiquement significatif ($P=0.03$). Un regroupement des sujets atteints de stomatite type I avec les sujets sains, a démontré une association étonnante, statistiquement significative ($P=0.02$) entre la stabilité de la prothèse du haut et la présence de la stomatite.

Nous avons observé que les sujets étaient plus susceptibles de démontrer la présence de *C. albicans* si leur prothèse avait plus de 10 ans. ($P=0.08$).

Il n'y avait aucune différence significative entre les autres facteurs de risque testés et la présence de stomatite prothétique, la présence des levures *Candida* et la présence de *Candida albicans*.

L'évaluation du questionnaire des sujets nous a permis de relever des données épidémiologiques intéressantes :

- Le nombre d'années d'édentation et d'utilisation d'une prothèse variait entre 20 à 60 ans avec une moyenne de 40.3 ans.
- 82.5 % des sujets étaient satisfaits de la stabilité de la prothèse supérieure.
- 95% des sujets utilisaient le brossage comme méthode d'entretien de la prothèse.
- Tous les sujets nettoyaient leur prothèse quotidiennement.
- 65% des sujets enlevaient leurs prothèses la nuit pour dormir.
- La moyenne d'âge des prothèses était de 9 ans.
- 35% des sujets brossaient leur palais et 32.5% utilisaient un rince-bouche de temps à autre; 20% des sujets ne brossaient pas le palais et ne rinçaient pas la bouche.

- 15 % des sujets étaient fumeurs.
- Aucune des femmes avec stomatite prothétique associée aux levures n'a déclaré avoir une candidose vaginale.

3.4 DONNÉES MICROBIOLOGIQUES

3.4.1. Évaluation des souches de *Candida albicans* isolées des sonicats frais

Le tableau III.4 présente le nombre total d'Unités Formants des Colonies (UFC) de levures *Candida albicans* ainsi que le pourcentage de colonies chevelues (avec mycélium) isolées des sonicats frais des sujets de notre cohorte. Il y avait une différence statistiquement significative ($P=0.03$) entre les types IA et IIB de Newton par rapport au nombre total de UFC *C.albicans* : ce nombre est plus élevé chez les sujets atteints de stomatite prothétique type IIB de Newton. Le pourcentage moyen de colonies chevelues varie dans chaque catégorie et il est plus élevé pour la stomatite type IA de Newton.

Tableau III.4 : Évaluation quantitative et expression phénotypique des souches de *Candida albicans* isolées des sonicats frais sur gélose TYE

<i>Sujet et diagnostic</i>	<i>Total UFCs C.albicans sonicats frais</i>	<i>% de colonies chevelues</i>
EE31 Sain	900	0
EE5 N*Type IA	3300	44.4
EE43 N Type IA	1200	75.0
EE47 N Type IA	300	0
EE49 N Type IA	600	75.0
Moyenne	1350±1352.7	48.6%±35.5
EE7 N Type IIB	20400	12.5
EE 32 N Type IIB	279000	0
EE50 N Type IIB	232800	8.7
Moyenne	177400±137914.3	7.0%±6.4

* Classification Newton de la stomatite

3.4.2. Expression phénotypique des souches de *Candida albicans* isolées des sonicats prothétiques

Les souches étudiées proviennent des sonicats des échantillons cliniques de cette étude, ainsi que des souches préalablement isolées de sonicats prothétiques d'autres cohortes étudiées au laboratoire de J. Barbeau.

Le tableau III.5 présente les résultats de l'étude par rapport à l'expression phénotypique des souches de *Candida albicans* et à l'influence du farnésol sur ces souches. Nous y avons noté le pourcentage de colonies chevelues, la réponse positive ou négative au farnésol ainsi que le pourcentage d'inhibition de prolifération par le farnésol. La présence de farnésol n'influence pas la viabilité des levures comme le démontre le nombre de UFCs lorsque l'on inocule 250 levures sur le milieu TYE, avec et sans farnésol.

Le pourcentage moyen des colonies chevelues le plus important se retrouve chez les sujets avec la stomatite de type I et le moins important chez ceux avec la stomatite de type II. Seules les souches EE 49 (NI) et EE 47 (NI), provenant des sonicats des sujets de notre étude, ne répondaient pas à 100 % au farnésol. La souche EE 47 a montré trois phénotypes différents (fig.3.3) sur gélose TYE. Le diamètre des colonies de toutes les souches sur gélose TYE avec farnésol, était plus petit d'environ 15% que celles obtenues sur gélose TYE sans farnésol.

Tableau III.5 : Expression phénotypique et influence du farnésol chez les souches de *Candida albicans* isolées des sonicats prothétiques

<i>Sujet</i>	<i>Diagnostic clinique</i>	<i>% de colonies chevelues</i>	<i>% de colonies répondant au farnésol¹</i>	<i>%Inhibition prolifération par farnésol²</i>
SP*11	Sain	40.6	100	5.2
EE**31	Sain	1.9	100	20.0
Moyenne		21.3 (±27.3)	100	12.6 (±10.5)
EE5	Newton I	67.8	100	20.0
EE35***	Newton I	74.8	100	33.3
EE43	Newton I	0.0	N/A	10.0
EE 47	Newton I	97.0	99.2	20.0
EE49	Newton I	100.0	54.4	16.7
Moyenne		67.9 (±40.4)	88.4 (±22.7)	20.0 (±8.5)
EE7	Newton II	7.30	100	0.0
SP 7	Newton II	41.0	100	20.0
EE32	Newton II	0.0	N/A	16.7
EE36***	Newton II	21.0	100	10.0
EE50	Newton II	9.9	100	16.7
Moyenne		15.8 (±16.0)	100	12.68 (±8.0)
SP 10	Newton III	3.6	100	9.0
SP18	Newton III	59.2	100	9.0
SP19	Newton III	9.0	100	16.7
SP 24	Newton III	89.8	100	20.0
CI* 27	Newton III	0.0	N/A	6.7
Moyenne		32.4 (±40.1)	100	12.28 (±5.8)

*SP et CI : souches préalablement isolées au laboratoire J Barbeau

**EE : souches isolées des sujets d'étude de Elham Emami

*** : souches provenant des sonicats de nouvelles prothèses

1 : Concentration de farnésol : 30 µM

2: % d'inhibition : diamètre colonies sur TYE - diamètre colonies sur TYE + farnésol /diamètre colonies sur TYE x 100

N/A Absence de colonies chevelues sur gélose, toutes des colonies lisses

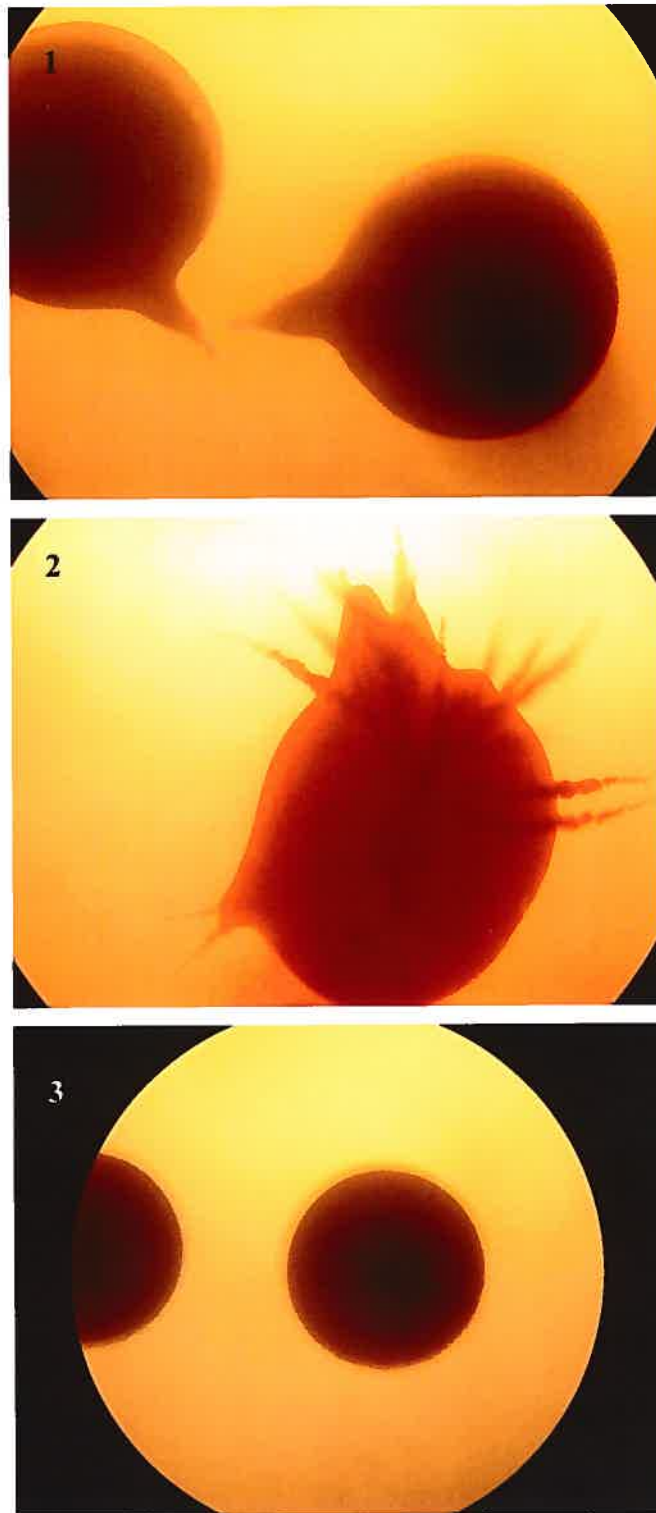


Figure 3.3 : Aspect microscopique (40 X) des différents phénotypes de la souche EE 47 sur la gélose TYE

1 : colonie irrégulière 2 : colonie chevelue 3 : colonie lisse

3.4.3 Influence du repiquage sur la stabilité de l'expression phénotypique

Le tableau III.6 met en comparaison la fréquence d'expression phénotypique des souches de *C. albicans* isolées des sonicats frais avec celles qui ont été repiquées à partir d'une colonie (souche) de *C. albicans* à l'état frais. Il y a peu de différence entre l'expression phénotypique de ces souches sauf pour celles des sujets EE43 (NI) et EE47 (NI) qui montrent des variations très importantes.

Tableau III.6 : Comparaison de la fréquence d'expression phénotypique entre des souches *Candida albicans* fraîches et repiquées

<i>Sujet et diagnostic</i>		<i>% de colonies chevelues</i>	
		<i>Souche fraîche</i>	<i>Souche repiquée</i>
EE31	Sain	0	1.9
EE5	N* Type I	44.4	67.8
EE43	N Type I	75.0	0
EE47	N Type I	0	97.0
EE49	N Type I	75.0	100.0
EE7	N Type II	12.5	7.3
EE 32	N Type II	0	0
EE50	N Type II	8.7	9.9

*Classification Newton de la stomatite

Nous avons aussi étudié l'expression phénotypique et l'influence du farnésol sur 20 colonies de *C.albicans*, de phénotypes lisse et chevelu, provenant des sonicats du sujet EE 50 (NIIB), (tableau III.7) et du sujet EE 49(NI), (tableau III.8). Le choix de ces deux sujets était basé sur la réponse des colonies de *C.albicans* au farnésol (tableau III.5).

À peu de changement près, les deux souches ont maintenu les traits de leur phénotype de départ : % des colonies chevelues, la réponse au farnésol et l'inhibition par farnésol.

Aucune différence statistique n'a été remarquée entre les fréquences d'expression chevelue des phénotypes d'origine lisse et chevelue d'une même souche, à l'aide du test Kruskal-Wallis (one way analysis of variance) suivi du test Mann-Whitney U. (sujet répondeur $P=0.3$, sujet faible répondeur $P=1$).

Le test statistique Kruskal-Wallis (one way analysis of variance) suivi du test Mann-Whitney U a montré des différences statistiquement significatives entre les sujets EE 50 et EE40 par rapport au pourcentage des phénotypes chevelus des souches qui ont été isolées ($P=0.00$), la réponse au farnésol ($P=0.0001$), et le pourcentage d'inhibition par farnésol de ces souches ($P=0.0003$) (fig. 3.5).

Tableau III.7 : Stabilité des phénotypes des souches *C.albicans* isolées de sonicats prothétiques chez le sujet EE*50 (stomatite Newton type II) avec souche répondeur au farnésol

		<i>% de colonies chevelues</i>	<i>% de colonies répondant au farnésol¹</i>	<i>% Inhibition de prolifération par farnésol²</i>
<u>Sous-culture1</u>	Colonie lisse	9.9	100	12.5
<u>Sous-culture2</u>	Col. lisses			
	1	7.0	100	16.7
	2	28.0	100	12.5
	3	6.5	100	3.0
	4	3.1	100	2.0
	5	16.1	100	12.5
	<i>Moyenne</i>	12.14 (\pm 10.08)	100	9.34 (\pm 6.48)
	Col.chevelues			
	1	14.3	100	5.0
	2	25.2	100	7.5
	3	8.9	100	5.0
	4	9.7	100	5.0
	5	17.8	100	5.0
	<i>Moyenne</i>	15.18 (\pm 6.66)	100	5.50 (\pm 1.11)

*EE : souches isolées des sujets d'étude de Elham Emami

1 : Concentration de farnésol : 30 μ M

2: % d'inhibition : diamètre colonies sur TYE - diamètre colonies sur TYE + farnésol /diamètre colonies sur TYE x 100.

Tableau III.8 : Stabilité des phénotypes des souches *C.albicans* isolées de sonicats prothétiques chez le sujet EE*49 (stomatite Newton type I) avec souche faible répondeur au farnésol

	<i>% de colonies chevelues</i>	<i>% de colonies répondant au farnésol¹</i>	<i>% Inhibition de prolifération par farnésol²</i>
<u>Sous-culture1</u> Colonie lisse	100	54.4	12.5
<u>Sous-culture2</u> Col. Lisses**			
1	100	91.8	10.0
2	100	96.0	50.0
3	100	95.4	50.0
4	100	88.8	50.0
5	100	92.5	37.5
<i>Moyenne</i>	100	92.9(±2.91)	39.5(±17.35)
Col.chevelues			
1	100	93.7	37.5
2	100	95.4	25.0
3	100	98.9	30.0
4	100	98.0	37.5
5	100	96.7	37.5
<i>Moyenne</i>	100	96.54(±2.06)	33.5(±5.75)

*EE : souches isolées des sujets d'étude de Elham Emami

** colonies lisses provenant de la gélose TYE+farnésol

1 : Concentration de farnésol : 30 µM

2: % d'inhibition : diamètre colonies sur TYE - diamètre colonies sur TYE + farnésol /diamètre colonies sur TYE x 100.

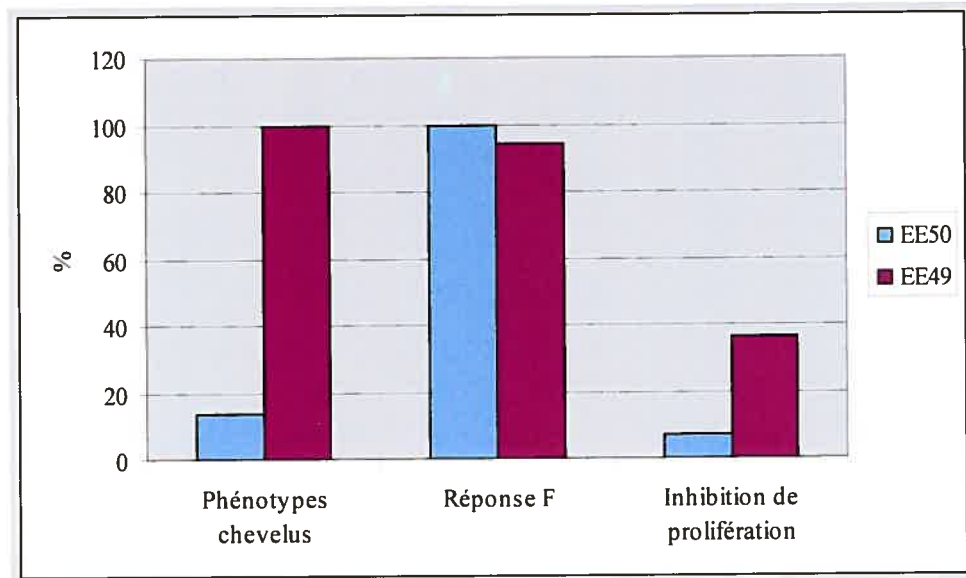


Figure 3.4 : Comparaison de l'influence du farnésol sur des souches de *C.albicans* isolées des sonicats des sujets EE 50 et EE 49

À l'aide du test Kruskal-Wallis suivi du test Mann-Whitney, une différence statistique fut remarquée entre les souches "Répondeur au farnésol" et "Répondeur faible au farnésol" par rapport à l'expression des phénotypes chevelus ($P=0.00$), à la réponse au farnésol (transition de phénotype chevelu à lisse) (0.0001) et au pourcentage d'inhibition de prolifération par farnésol (0.0003).

Le tableau III.9 montre la stabilité de l'expression phénotypique et la réponse au farnésol des colonies de *C.albicans* provenant de 8 sujets différents, après congélation des souches isolées. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative pour le nombre de UFC entre les géloses TYE et TYE + farnésol ($P=0.6$). On observe des différences entre les souches par rapport aux variables “% de colonies chevelues” et “% d'inhibition par farnésol”; cependant la réponse au farnésol est très semblable pour la majorité des souches : seules les souches EE49 et EE32 présentent un certain nombre de colonies qui ne répondent pas au farnésol. Dans l'ensemble il y a peu de différence entre les colonies d'une même souche pour les trois variables étudiées, sauf pour les souches EE43 et EE5 où on note des différences importantes par rapport au pourcentage des colonies chevelues. Les figures 3.6 et 3.7 montrent les différences entre les souches fraîches et les souches congelées par rapport aux trois variables étudiées. Toutes les souches fraîches et congelées ont été purifiées avant repiquage. En comparaison avec les souches fraîches repiquées (Tableau III.5) on remarque que le “% d'inhibition par farnésol” est plus important pour les souches congelées que pour les souches fraîches sauf pour le sujet EE50 (NIIB).

Tableau III.9 : Stabilité de la commutation phénotypique après décongélation des souches de *Candida albicans*, isolées des sonicats prothétiques

<i>Identification des colonies</i>	<i>% de colonies chevelues</i>	<i>% des colonies répondant au farnésol¹</i>	<i>% Inhibition de prolifération par farnésol²</i>
EE43 A	100	100	50
EE 43 B	55	100	50
EE 43 C	100	100	50
Moyenne	85	100	50
EE 31A	0	*	20
EE 31 B	0	*	20
EE 31 C	0	*	20
Moyenne	0	*	20
EE 5 A	19	100	28
EE 5 B	94	100	33
EE 5 C	20	100	33
Moyenne	44.3	100	31.3
EE 7 A	0	*	50
EE 7 B	0	*	67
EE 7 C	5	100	67
Moyenne	1.6	100	61.3
EE 49 A	100	97	67
EE 49 B	100	97	67
EE 49 C	100	94	67
Moyenne	100	96	67
EE 47 A	35	100	33
EE 47 B	38	100	33
EE 47 C	33	100	33
Moyenne	35.3	100	33
EE 50 A	0	*	5
EE 50 B	0	*	5
EE 50 C	10	100	10
Moyenne	3.3	100	6.7
EE 32 A	95	92	33
EE 32 B	100	92	50
EE 32 C	100	90	50
Moyenne	98.3	91.3	44.3

1 : Concentration de Farnésol : 30 µM

2: % d'inhibition : diamètre colonies sur TYE - diamètre colonies sur TYE + Farnésol /diamètre colonies sur TYE x 100.

*Absence de colonies chevelues sur géloseTYE

A, B, C réfèrent à 3 colonies différentes, isolées de la culture des souches après congélation

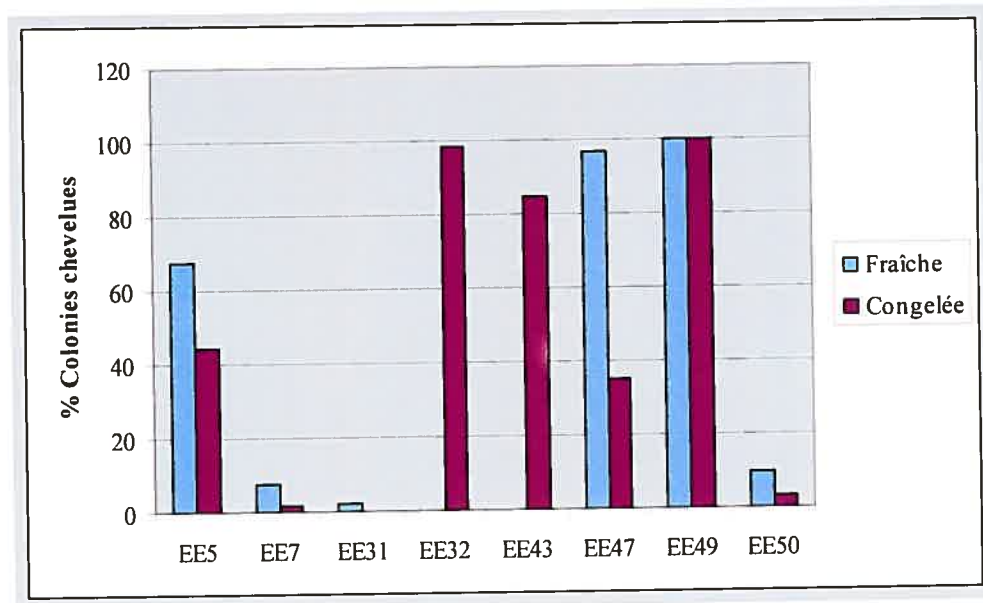


Figure 3.5 : Expression phénotypique chevelue des souches fraîches et congelées après repiquage

La fréquence de l'expression phénotypique varie entre les souches des divers sujets et entre les levures provenant soit du sonicat frais soit des isolats congelés. Toutes les souches fraîches et congelées ont été purifiées avant repiquage.

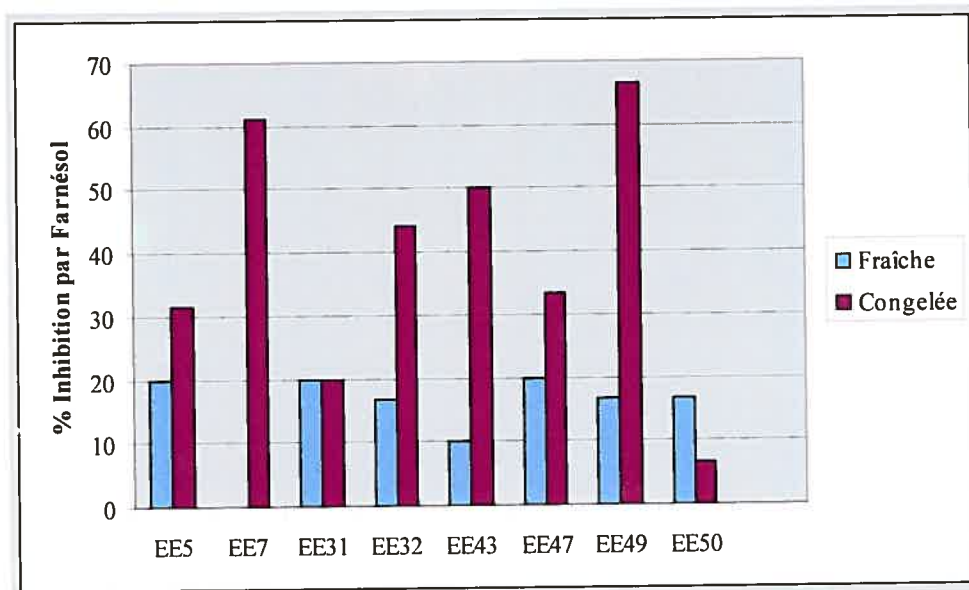


Figure 3.6 : Inhibition par le farnésol des souches fraîches et congelées après repiquage.

Après congélation, toutes les souches montrent un % d'inhibition par le farnésol plus important que pour les souches fraîches sauf pour le sujet EE50 (NIIB).

3.4.4 Comparaison entre les souches de *C.albicans* isolées du palais et du sonicat de prothèse, chez des sujets sains et des sujets atteints de stomatite prothétique (Tableau III.10)

Le pourcentage des colonies chevelues était supérieur chez les souches du palais (58.3 %) par rapport aux souches du sonicat (21.8 %) (Tableau III.10). Le test statistique Wilcoxon Signed Ranks avait une tendance à être significatif pour les différences entre les palais et sonicat pour le pourcentage des colonies chevelues ($P=0.06$). La souche SP18 provenant du palais ne répondait qu'à une fréquence de 6.7% au farnésol tandis que les autres souches répondaient à 100%.

Tableau III.10 : Comparaison de la commutation phénotypique entre les souches *C.albicans* isolées du palais et du sonicat

<i>Sujet</i> <i>Diagnostic clinique:</i>		<i>% de colonies</i> <i>chevelues</i>	<i>% de colonies</i> <i>répondant au</i> <i>farnésol</i> ¹	<i>%Inhibition de</i> <i>prolifération par</i> <i>farnésol</i> ²
SP11 Sain	Sonicat	40.6	100	5.2
	Palais	100	100	6.7
EE43 Newton I	Sonicat	0	*	0
	Palais	46	100	13.0
SP18 Newton III	Sonicat	59.2	100	9.0
	Palais	100	6.7	40.0
SP19 Newton III	Sonicat	9.2	100	16.7
	Palais	45.6	100	16.7
CI 27 Newton III	Sonicat	0	*	6.7
	Palais	0	*	0
Moyenne Tous les sujets	Sonicat	21.8	100	7.5
	Palais	58.3	76.7	15.3

1 : Concentration de farnésol : 30 µM

2: % d'inhibition : diamètre colonies sur TYE - diamètre colonies sur TYE + farnésol /diamètre colonies sur TYEx100

*Absence de colonies chevelues sur la gélose TYE

3.5 LA STOMATITE PROTHÉTIQUE ET L'EXPRESSION PHÉNOTYPIQUE DE *C. albicans*. AVEC DES NOUVELLES PROTHÈSES :

Onze sujets ont accepté de participer à la recherche après la confection des nouvelles prothèses : 4 sains, 1 NI et 5 NII. Parmi les 6 sujets avec stomatite, 2 étaient porteurs de levures *C.albicans*. Seulement un sujet a démontré l'amélioration totale de l'état de son palais après 2 semaines de mise en bouche de la nouvelle prothèse. Ce sujet avait une stomatite de type II de Newton avec les anciennes prothèses, et nous l'avons diagnostiqué "sain" après 2 semaines de la mise en bouche de la nouvelle prothèse. Chez tous les autres nous avons constaté cliniquement, une diminution de l'intensité inflammatoire. Cependant selon les classifications de Newton et Newton modifiée, le type et l'étendue de l'inflammation sont demeurés inchangés.

Les tableaux III.11 et III.12 montrent les données microbiologiques des souches fraîches et congelées de deux sujets porteurs de *C.albicans* pendant le suivi de l'étude. Nous avons constaté pour les deux sujets une disparition de *C.albicans* après un mois de mise en bouche de la nouvelle prothèse et une réinstallation de *C.albicans* après 3 mois. Le nombre total UFCs de *C.albicans* avait diminué de façon importante après 3 mois de mise en bouche des nouvelles prothèses tandis que le pourcentage de colonies chevelues avait augmenté.

Toutes les souches répondaient à 100% au farnésol. Il y avait peu de différence entre les souches provenant des anciennes et nouvelles prothèses par rapport au % d'inhibition de prolifération par farnésol.

Tableau III.11 : Détection des souches *C.albicans* isolées des sonicats frais de deux sujets avant et après les nouvelles prothèses

<i>Date de culture</i>	<i>Sujet Diagnostic</i>	<i>Prothèse</i>	<i>Total UFCs C.albicans</i>	<i>% de colonies chevelues</i>
Avril 2003		Ancienne	3300	44.4
Mai 2003	EE5-N I*	Nouvelle**	0	N/A
Août 2003		Nouvelle	1500	100
Avril 2003		Ancienne	20400	12.5
Mai 2003	EE7-NII*	Nouvelle**	0	N/A
Août 2003		Nouvelle	6600	63.6

* il n'y a pas de changement de diagnostic avec le temps

N/A non applicable

** après 2 semaines de mise en bouche

Tableau III.12 : Comparaison entre les données microbiologiques des souches *C.albicans* isolées et congelées, provenant des anciennes et nouvelles prothèses

<i>Sujet Diagnostic clinique:</i>	<i>Prothèse</i>	<i>% de colonies chevelues</i>	<i>% colonies répondant au farnésol</i>	<i>% Inhibition de prolifération par farnésol</i>
EE5 NI	Ancienne	67.8	100	20.0
	Nouvelle	74.8	100	33.3
EE7 NII	Ancienne	7.3	100	0
	Nouvelle	21.0	100	10.0

Chapitre 4

DISCUSSION

4.1 LA STOMATITE PROTHÉTIQUE

4.1.1 Diagnostic de la stomatite prothétique

Dans la présente étude, à l'aide d'un examen clinique de la bouche et de l'observation du palais à l'oeil nu, trois évaluateurs ont diagnostiqué la stomatite prothétique selon la classification modifiée de Newton en se basant sur les observations directes et sur les photographies. Bien que les indices Kappa démontrent la fiabilité des diagnostics inter-évaluateurs, nous croyons que l'utilisation des photographies peut représenter un biais parce que la lumière, la densité et la couleur des photographies peuvent influencer la réalité. Plusieurs études ont été réalisées sur la stomatite prothétique. Toutefois nous croyons que certaines de ces études ont pu introduire un biais important soit parce que le diagnostic a été établi par un seul évaluateur (Kulak- Ozkan et coll., 2002; Pires et coll., 2002; Kuc et coll., 1999) ou parce que la procédure de l'évaluation n'a pas été bien détaillée (Cumming et coll., 1990; Jeganathan et coll., 1997). Cependant l'utilisation d'un appareil capable de déterminer l'indice de l'érythème (Erythema meter) par un groupe de chercheurs (Cross et coll., 2004) a réussi à démontrer un coefficient de reproductibilité de 88% (Cross et coll., 1998).

Nous avons utilisé une modification de la classification de Newton pour avoir plus d'informations sur l'étendue de l'inflammation et non seulement sur sa présence. Exception faite des études menées au laboratoire de J. Barbeau, la plupart des autres études ont utilisé la classification de Newton (Cumming et coll., 1990; Jeganathan et coll., 1997; Kuc et coll., 1999; Pires et coll., 2002) ou ont classifié le palais par rapport à l'intensité et à la sévérité de l'inflammation (Bergendal et Isacsson, 1980; Budtz-Jørgensen et coll., 2000; Kulak- Ozkan et coll., 2002). Certaines études ne rapportent pas

leur classification (MacEntee et coll., 1998). Une étude ancienne avait utilisé les critères de Bergendal et Isacson plus une classification pour la distribution de la stomatite (Morimoto et coll., 1987) ainsi que le type de stomatite, ce qui semble le plus complet pour un diagnostic de stomatite prothétique. Le diagnostic est la partie la plus importante dans les études sur la stomatite prothétique, mais on observe souvent un manque de calibration ou de standardisation. La nécessité d'établir une classification standardisée et complète qui inclut la distribution de l'inflammation (localisée, diffuse), le type (atrophique, granulaire) et l'intensité (le degré d'érythème) de la stomatite prothétique est nécessaire pour deux raisons : premièrement aucune des classifications existantes n'est complète et pour chacune il manque un des critères mentionnés. Par exemple, dans la classification de Newton, deux stomatites de type II pourraient être complètement différentes non seulement à cause de l'étendue de l'inflammation mais aussi à cause de l'intensité de l'érythème. Deuxièmement, la classification peut influencer les études et ainsi leur application clinique comme pour le choix des traitements.

4.1.2 Prévalence

La prévalence de la stomatite prothétique varie entre 6.5 % et 76.6 % selon différentes études (Tableau I.1). Dans notre projet, la prévalence est de 77.5 %. Parmi les relevés de prévalence, le taux le plus similaire à notre étude, est celui de "de Koninck " qui a rapporté une prévalence de stomatite prothétique de 76.6 %. En comparant ces deux études nous remarquons que la population étudiée, la situation géographique, l'âge moyen des sujets et la méthode de l'évaluation de la stomatite prothétique sont tout à fait semblables.

Certains facteurs pourraient contribuer à cette prévalence relativement élevée dans notre étude. Les études sur la prévalence des lésions de la muqueuse buccale ont utilisé des méthodologies et des classifications différentes. Certains sujets provenaient des facultés de médecine dentaire (Axell et coll., 1990; de Koninck, 1999; Pires et coll., 2002), et certains autres vivaient dans des résidences et milieux hospitaliers (Budtz-Jørgensen et coll., 1996; Kuc et coll., 1999). En outre, l'âge des sujets peut varier considérablement

d'une étude à l'autre. Dans notre étude, seulement 5 sujets avaient moins de 51 ans, et la moyenne d'âge du groupe étudié était de 64.5 ans. Il a été proposé que la prévalence de la stomatite augmente avec l'âge. (Love et coll., 1967 ; Bergman et coll., 1971 ; Ettinger, 1995; Mikkonen et coll., 1984a). Certaines études qui avaient des sujets jeunes (I.1) présentent, une prévalence variant entre 6.5% et 43%. De plus, il convient de rappeler que pour diverses raisons, les femmes semblent avoir une prévalence de stomatite plus élevée que les hommes. Or, 29/40 de nos sujets étudiés étaient des femmes et elles avaient plus de stomatite que les hommes; cependant ce résultat ne démontre pas de différence statistiquement significative.

Mentionnons aussi que la moyenne du nombre d'années où une prothèse est portée était de 40.3 ans dans notre étude, ce qui peut favoriser le développement de la stomatite. La plupart des études ont considéré le type I de Newton comme une lésion locale atrophique (Cumming et coll., 1990; Kulak-ozakan, 2002). Donc, la distinction entre "sain et stomatite de type I" dépend de l'interprétation de la stomatite de type I de Newton. Pour notre part, nous croyons que la stomatite Newton I pourrait représenter des hyperémies localisées et ponctuelles autour des orifices excréteurs des glandes muqueuses palatines, situés dans la partie postérieure du palais, et pour cette raison, dans notre étude le type I ne comportait que la subdivision A. Certains investigateurs ont regroupé la stomatite type I de Newton avec les sujets sains (Jeganathan et coll., 1997; de Koninck, 1999) parce qu'ils jugeaient qu'une stomatite de type I de Newton représentait une entité d'origine traumatique complètement différente des types II et III. Or, si nous regroupons nos données des sujets sains et ceux présentant un Newton type I, nous aurons une prévalence diminuée à 40%, qui représente une valeur s'insérant dans la moyenne des valeurs rapportées. Nous pouvons donc voir que, dépendamment des études et des classifications utilisées (et l'interprétation de ces classifications), les prévalences rapportées peuvent varier considérablement. Il apparaît donc important de regarder les données de la littérature de façon critique.

Si nous évaluons la prévalence des différents types de stomatite prothétique, nous obtenons un ordre de : type I > type II > type III, ce qui est conforme à d'autres études

(Cumming et coll., 1990; Kuc et coll., 1999; Pires et coll., 2002). Dans notre étude les sujets atteints de stomatite de sous-catégorie B sont en majorité (étendue de l'inflammation plus grande), ce qui confirme les résultats récents de l'étude de Barbeau et coll. (2003).

4.1.3 Présence de levures *Candida* et *C.albicans*

Une relation importante entre la présence de la stomatite et la levure *Candida* a été rapportée dans la littérature (Olsen, 1974; Webb et coll., 1998 C). Toutefois, la stomatite prothétique peut apparaître chez les sujets non porteurs de *Candida*, mais les sujets porteurs de *Candida* peuvent être sans stomatite prothétique (Wilson, 1998; Blair et coll., 1995; Barbeau et coll., 2003).

Dans notre étude 13/40 sujets étaient porteurs de levures et 9 de ces sujets (69%) avaient une stomatite prothétique. Ainsi, la distribution des sujets en fonction de la stomatite prothétique et de la présence de levures *Candida* a révélé des résultats appuyés par la littérature (Dorko et coll., 2001; Kulak-Ozkan, 2002). Toutefois nous n'avons pu établir une relation statistiquement significative entre la stomatite prothétique et la présence de diverses levures *Candida* comme pour l'étude de Barbeau et coll, 2003. Ce résultat soulève un questionnement sur la classification de la stomatite prothétique sous "les candidoses orales" (Odds, 1988; Axéll et coll., 1997). *Candida* a été isolé de la plaque prothétique de 32.5% de tous nos sujets, ce qui était similaire à certains taux rapportés dans la littérature (Budtz-Jørgensen et coll., 2000) mais inférieur à certains autres (Kuc et coll., 1999 ; Pires et coll., 2002). Les divergences qui existent quant à la prévalence des levures chez les sujets porteurs de prothèse peuvent être expliquées par différentes hypothèses :

1. L'état de santé général des sujets étudiés. Les patients des milieux hospitaliers et les patients avec un système immunitaire déficient sont plus colonisés par les levures (Kuc et coll., 1999; Budtz-Jørgensen et coll., 2000; Dorko et coll., 2001).

2. Les différences dans les techniques de prélèvement. La plupart des études ont utilisé la technique de l'écouvillon et leur échantillonnage provenait soit du palais, de la prothèse ou de la langue. (Kuc et coll., 1999; Budtz-Jørgensen et coll., 2000; Dorko et coll., 2001, Kulak-Ozkan, 2002). Il semblerait que l'échantillonnage direct de la prothèse soit la technique qui permet le meilleur recouvrement des levures (Spiechowicz, 1991).
3. Le type de milieu de culture utilisé. Le milieu sélectif CHROMagar est un milieu fiable pour la détection des levures *Candida* mais probablement à cause de son coût plus élevé, son utilisation est encore peu répandue.

Aucun des sujets avec une stomatite de type II de sous-catégorie A ne portait de levures, tandis que 31 % des porteurs des levures appartenaient à la sous-catégorie B tous types confondus. Ce résultat confirme les résultats de l'étude Barbeau et coll. (2003). Ainsi, le sous-type B pourrait indiquer qu'une inflammation plus étendue amène une plus grande colonisation par les levures. Cependant, 69 % (9/13) des porteurs des levures de notre étude se trouvaient chez les sujets sains ou atteints de stomatite prothétique de type I, tel que déjà rapporté dans d'autres études (Budtz-Jørgensen et coll., 1975; Cumming et coll., 1990; Budtz-Jørgensen et coll., 2000). Ceci semble encore une fois appuyer l'hypothèse que bien que *C. albicans* puisse être associé à la stomatite, sa présence seule n'est pas suffisante pour l'induire. Il convient toutefois de rappeler que dans la majorité des études, le diagnostic repose sur une observation ponctuelle à un moment précis de la vie du patient. Un suivi longitudinal sur une période plus longue, aurait vraisemblablement une valeur clinique plus riche. Nous n'avons pas trouvé de levures chez les sujets atteints de stomatite de type III, peut-être dû au nombre limité de sujets. Toutefois selon la littérature, le taux de *Candida* détecté en stomatite type III est relativement bas (Cumming et coll., 1990). Nous n'avons pas poussé plus loin nos investigations à ce sujet car notre étude portait sur la colonisation des *Candida* associée à des facteurs de virulence de *Candida* et particulièrement *Candida albicans*, plutôt qu'à l'inflammation du palais.

Parmi les 13 sujets porteurs de levures, 8 étaient porteurs de *C. albicans*, 4 de *C. glabrata* et 1 de *C. glabrata* et *C. tropicalis*. *C. albicans* était la levure la plus commune parmi nos échantillons, ce qui confirme les résultats d'autres études (Olsen, 1974; Samaranyake et coll., 1995; Kuc et coll., 1999; Budtz-Jørgensen et coll., 2000; Dorko et coll., 2001; Pires et coll., 2002; Cross et coll., 2004). Nous n'avons pas trouvé *C. krusei* parmi les levures détectées, probablement parce que cette levure est souvent trouvée chez les sujets hospitalisés et avec une santé compromise (Kuc et coll., 1999 ; Budtz-Jørgensen et coll., 2000).

4.1.4 Facteurs de risque

Contrairement à certaines études, nous n'avons pas trouvé de relation statistiquement significative entre les facteurs de risque étudiés et la stomatite prothétique (Davenport , 1970; Dorocka-Bobkowska et coll., 1996; Garcia-Pola et coll., 2002). Il faut toutefois mentionner que l'étude de Barbeau et coll. en 2003, n'a pas non plus démontré de lien entre la stomatite prothétique et les mêmes facteurs de risque étudiés. Il est important de souligner que la petite taille de l'échantillon peut augmenter les chances de voir apparaître une erreur de type 2 (la probabilité de ne pas obtenir de différence significative lorsque la différence existe réellement), sans compter que des données ponctuelles peuvent cacher la réalité à long terme.

Un facteur jugé important dans l'étiologie des candidoses orales est le fait que la prothèse est portée pendant la nuit (Williamson, 1972; Arendorf et coll., 1979; Bergendal, 1982b; MacEntee, 1985; Jeganathan et coll., 1997). Le port nocturne et prolongé de la prothèse crée des conditions favorables (stase, macération, manque de flux salivaire pendant la nuit) à la prolifération du *C. albicans* (Akpan et Morgan, 2002). Dans notre étude nous avons pu montrer une relation statistiquement significative entre l'utilisation nocturne de la prothèse et la présence de *C. albicans*. De plus, il y avait une différence, tendant à être significative, entre cette pratique et la présence des levures *Candida*.

Les sujets qui ne brossaient pas le palais portaient plus (en fréquence) de *C. albicans* que ceux qui le brossaient, ce qui était statistiquement significatif ($P= 0.03$). On peut justifier qu'un brossage régulier du palais, non seulement contribue à une hygiène favorable, mais aide aussi à stimuler la circulation sanguine locale. Plusieurs études ont démontré l'importance de maintenir une bonne hygiène buccale et prothétique (Jeganathan et coll., 1997; Budtz-Jørgensen et coll., 2000) dans les traitements de la stomatite prothétique. Malgré le fait que nous n'ayons pu démontrer statistiquement l'association entre l'hygiène et la présence de la stomatite prothétique, nous le considérons tout de même comme un facteur de risque important.

Nous avons regroupé les sujets de la catégorie "stomatite type I" avec les sujets de la catégorie "sain" pour vérifier l'influence de différents regroupements dans les résultats statistiques. Nous avons trouvé une seule différence statistiquement significative ($P=0.02$) entre la stabilité de la prothèse du haut et la présence de la stomatite. Étonnamment, les sujets avec stomatite avaient une plus grande stabilité de la prothèse supérieure, ce qui va à l'encontre de la littérature (Carlino et Budtz-Jørgensen, 1991). Mac Entee et coll. (1998) avaient aussi discuté de l'effet d'ignorer la stomatite type I pour les résultats de la prévalence de stomatite. Les résultats de notre étude suggèrent de ne pas regrouper les sujets atteints de stomatite de type I avec les sujets sains. Malgré que les tests statistiques sont des éléments clés dans l'interprétation des résultats, certaines variables peuvent influencer la validité de ces résultats.

Les sujets dont l'âge de la prothèse dépassait 10 ans, avaient une tendance à être plus souvent porteurs de *C. albicans* ($P= 0.08$), ce qui est mentionné dans la littérature (Budtz-Jørgensen et Bertram, 1970a ; Mikkonen et coll. 1984b). On pourrait justifier la tendance de cette association à l'accumulation d'organismes et de dépôts dans les microporosités des prothèses, pendant une longue période et qui sont difficiles à éliminer mécaniquement.

4.2 DONNÉES MICROBIOLOGIQUES

4.2.1 Expression phénotypique des souches de *C.albicans* isolées des sonicats frais et congelés

Des études quantitatives sur la croissance de *C.albicans* sur les muqueuses, les prothèses dentaires et dans la salive ont été effectuées (Axéll et coll., 1985; Budtz-Jørgensen et coll., 2000; Pires et coll., 2002; Barbeau et coll.2003). Elles ont démontré que chez les sujets atteints de stomatite, le nombre de UFC des levures est supérieur en comparaison aux sujets sains. Nos résultats sont similaires aux études précédentes; nous avons aussi remarqué un nombre plus élevé de levures *C.albicans* chez les sujets atteints de stomatite type II B, ce qui confirme les résultats de l'étude Barbeau et coll. (2003). Cependant, dans notre étude, aucun des sujets ayant une stomatite associée à la levure *C.albicans*, n'appartenait aux types NIIA et NIII.

Peu d'études ont tenté de vérifier la relation entre la stomatite prothétique et la commutation phénotypique de *C.albicans* chez l'homme (de Koninck, 1999; Séguin et coll., annexe 3). Dans le cadre de notre étude, cette capacité de *C. albicans* à alterner entre la forme levure et mycéliale a été évaluée sur un milieu de culture pauvre en nutriments. Normalement, ce genre de conditions favorise la germination de *C. albicans*. Toutefois les études récentes dans le laboratoire de J. Barbeau ont démontré que les souches de *C. albicans* ne réagissent pas de façon identique et que certaines souches ont tendance à former des colonies hautement mycéliées (caractère chevelu) à des fréquences élevées.

Des études ont démontré que dans la stomatite expérimentale, chez le singe et le rat (Budtz-Jørgensen., 1971 ; Shakir et coll., 1981) l'infection est associée à la transformation de la levure *C.albicans* en pseudohyphes. De plus, le phénomène de commutation phénotypique est perçu comme un facteur de virulence permettant à *C. albicans* de contourner les défenses immunitaires (Slutsky et coll., 1985; Soll et coll., 1992). À notre connaissance, notre étude est la première qui évalue la relation entre la stomatite et la commutation phénotypique (switch) de *C.albicans*, à partir des

échantillons cliniques frais. Notre étude démontre la faisabilité d'étudier la commutation phénotypique de *C.albicans* tant chez les souches fraîches que congelées. Sauf pour les souches EE43 et la souche EE 47 qui ont montré des caractères spéciaux, le repiquage n'a pas d'influence sur l'expression phénotypique et la prévalence des colonies hautement mycéliées. La souche fraîche EE 47 de phénotype lisse, après amplification et congélation, a montré 3 phénotypes différents. Ceci pourrait s'expliquer soit par l'apparition d'une pression ou d'une dé-répression sélective lors de la culture *in vitro*, soit par la sélection de colonies lors de l'amplification ou par des fluctuations dans la production de farnésol endogène. La perte ou l'apparition de nouvelles caractéristiques phénotypiques lors de multiples passages sur milieux synthétiques a déjà été observée pour plusieurs espèces bactériennes dans la littérature (Soll et coll., 2003; Kussell et coll., 2005). Nous avons obtenu des prévalences de colonies hautement mycéliées de 0 à 100 % et la fréquence de cette expression phénotypique variait pour chaque souche, ce qui est appuyé par la littérature (Soll et coll., 2003). Les conditions expérimentales (milieu, température, humidité, CO₂) peuvent influencer le phénomène de "switch".

Nos résultats ne nous permettent pas de faire un lien entre la fréquence de commutation phénotypique des souches *C.albicans* et la stomatite prothétique. Mais selon nos résultats, la moyenne du pourcentage de colonies chevelues était plus basse pour les sujets sains et atteints de la stomatite de type II, tant pour les souches fraîches que repiquées et congelées. Les souches de *C. albicans* qui démontrent un haut taux de colonies chevelues sont plutôt associées à des candidoses systémiques ou mucocutanées (Séguin et coll. annexe 3). La littérature rapporte aussi que la commutation phénotypique est plus fréquente lorsque les souches proviennent de sujets avec une pathologie sous-jacente.

Lo et coll. (1997) ont soulevé l'hypothèse que la capacité de *C.albicans* de changer de forme, et non de présenter l'une ou l'autre de ces formes en particulier, serait un facteur de virulence important. On peut penser aussi à un autre scénario : l'inflammation plus sévère de la muqueuse palatine, facilite l'adhérence et la colonisation de *C.albicans* ainsi le nombre d'UFC augmente dans la stomatite plus sévère et plus étendue. Dans cette condition, *C.albicans* n'a plus besoin d'autres facteurs de virulence, agissant de manière

séquentielle et coopérative pour établir l'infection. L'idée que la stomatite prothétique ne soit pas véritablement reliée à la virulence de *C. albicans* peut être soulevée compte tenu des faits suivants : 1) *C. albicans* n'envahit pas la muqueuse palatine même dans les stomatites sévères (Budtz-Jørgensen, 1990a); 2) plusieurs sujets qui ne démontrent pas de *C. albicans* peuvent être atteints par une stomatite et vice et versa; 3) il n'y a pas de lien entre l'aptitude à former des hyphes et la présence des stomatites. Il convient toutefois de mentionner que d'autres facteurs de virulence pourraient être en cause, et que la fréquence de commutation phénotypique ne saurait à elle seule représenter un facteur prédictif.

In situ, la commutation est probablement le résultat de la condition locale sous la prothèse : faible pression partielle d'oxygène, pH faible, biofilm prothétique et accumulation des cellules épithéliales desquamées (Avon, 1999; Ramage et coll., 2004). On peut aussi penser que le farnésol produit par *C. albicans* inhiberait la germination et qu'il pourrait possiblement exister un lien entre l'intensité de l'inflammation et la production de farnésol par *C. albicans*. Il est aussi possible que le farnésol provoque une réaction allergique ou toxique aux tissus (Schnuch et coll., 2004). En effet, il a été démontré que le farnésol a la capacité d'induire la différenciation des cellules épithéliales (Hanley et coll., 2000), ce qui pourrait expliquer les changements dans l'épithélium palatin observés dans les stomatites. Il aurait été intéressant de suivre un nombre plus important d'échantillons pour vérifier l'influence de la sévérité de l'inflammation sur l'expression phénotypique de la levure *C. albicans*.

4.2.2 Influence du farnésol

Farnésol, la molécule impliquée dans le "Quorum sensing" de *C. albicans*, s'est révélé comme étant un inhibiteur de la transition blastospores-hyphes. Le TYE est un milieu de culture valide pour détecter la croissance ainsi que le phénomène de "switch" de *C. albicans* dans les échantillons cliniques frais et congelés (Séguin et coll. Annexe 3). Par le fait même, c'est aussi un milieu propice à la mesure de la réactivité des souches au farnésol exogène. Presque toutes les souches répondaient à 100 % au farnésol. Seules les

souches EE49, EE 47 et SP 18 (provenant du palais) ne répondaient pas complètement au farnésol. Étant donné que la souche EE47 a montré des phénotypes différents, il se pourrait qu'un phénotype particulier ne réponde pas au farnésol. Ceci pourrait être dû à un bagage génétique différent par rapport aux souches influencées par le farnésol.

Le farnésol a diminué le diamètre moyen des colonies sur gélose TYE d'environ 15 % mais il n'a pas influencé la viabilité de *C. albicans*, ce qui était mentionné dans la littérature (Shchepin et coll., 2003). En effet il n'a pas affecté la capacité des levures à former des colonies, cependant il diminue le nombre de divisions cellulaires dans ces colonies.

4.2.3 La réponse au farnésol

Nous avons démontré une différence statistiquement significative entre les colonies des souches répondeuses et répondeuses faibles au farnésol par rapport au pourcentage des colonies chevelues, la réponse au farnésol et le pourcentage d'inhibition de prolifération par farnésol. C'est la première étude qui a comparé les colonies des souches répondeuses et répondeuses faibles au farnésol. Plusieurs recherches pourraient étudier chez des souches à réponse faible au farnésol les effets biologiques tel que l'adhérence aux surfaces biologiques de l'hôte et l'immunomodulation des défenses de l'hôte, dans l'environnement buccal normal et aussi pendant l'inflammation.

4.2.4 Stabilité de l'expression phénotypique

Nous avons démontré la stabilité de la fréquence d'apparition des colonies chevelues des levures *C. albicans*, en vérifiant l'expression de 20 colonies différentes provenant de deux souches différentes; une à haute fréquence de "switch" et l'autre à basse fréquence. Nous avons obtenu des profils d'expression phénotypique qualitativement et quantitativement similaires pour les colonies de chaque groupe, quel que soit le phénotype d'origine. Tel que démontré par Soll (1992) le "switch" est un phénomène stable, héréditaire et nos résultats confirment cet énoncé.

Dans le même but, nous avons vérifié l'expression phénotypique de 24 colonies provenant de 8 souches différentes. Nous avons obtenu un phénotype chevelu des souches EE32 et EE 43 après repiquage des souches congelées, ce qui contraste avec l'absence de ce phénotype avec les souches fraîches. Ceci s'explique fort probablement par une sélection des souches au repiquage.

4.2.5 Comparaison entre les souches de *C.albicans* isolées du palais et de la plaque prothétique.

Les tests statistiques démontrent une différence ayant une tendance significative entre les souches du palais et de la plaque prothétique quant à la fréquence des colonies chevelues. Des résultats statistiquement significatifs, pourraient vraisemblablement être obtenus avec un nombre plus élevé d'échantillons.

Le pourcentage des colonies chevelues était plus élevé au palais que dans la plaque prothétique: Vargas et coll. (1994) ont rapporté que l'épithélium buccal libère une molécule spécifique qui induit la production d'hyphes chez *C. albicans*. Il semble donc y avoir une corrélation entre le site du prélèvement, soit le palais ou la prothèse et la fréquence de "switch" de *C. albicans*, indépendamment de la stomatite prothétique. Le pourcentage moyen d'inhibition du phénotype chevelu par le farnésol était presque 2 fois plus élevé pour les souches du palais que pour celles de la plaque. Il se pourrait donc qu'il existe des différences physiologiques ou génétiques entre les souches adhérant aux muqueuses et celles préférant les surfaces comme l'acrylique et que ces différences puissent être reliées au sentier métabolique du farnésol. En effet, Séguin et coll.(annexe III) ont très bien démontré que la réponse au farnésol peut différer considérablement d'une souche à une autre et que cette différence a des répercussions sur la capacité à adhérer ou à former des biofilms. Étant donné que le nombre de sujets avec des levures était limité, les résultats obtenus incitent à continuer des études dans ce domaine.

4.3 L'INFLUENCE DES NOUVELLES PROTHÈSES SUR LA STOMATITE PROTHÉTIQUE ET L'EXPRESSION PHÉNOTYPIQUE DE *C.albicans*

Dans ce second volet d'expérimentation, nous avons tenté de vérifier l'influence d'une nouvelle prothèse sur la stomatite et la présence de *C. albicans*.

Le changement de prothèse a diminué la sévérité de l'inflammation selon la classification de Bergendal et Isacsson (1980) et de Budtz-Jørgensen et Bertram (1970 a), mais, sauf pour un sujet, nous n'avons pas constaté de changement selon la classification de Newton, car cette classification ne démontre pas la différence qui existe par rapport à l'intensité de l'inflammation (ex : rougeur). C'est pourquoi nous pourrions suggérer une nouvelle classification en combinant des facteurs essentiels des classifications existantes : le type de stomatite : atrophique ou hyperplastique (I, II), la distribution : localisée ou généralisée (L, G), l'étendue de l'inflammation (A, B) et la sévérité de l'inflammation (l'indice de l'érythème + à ++++).

Un mois après la mise en bouche de la nouvelle prothèse, chez les deux sujets ayant du *C. albicans*, la levure était indétectable. Elle est réapparue après 3 mois. Nous pouvons amener l'hypothèse que la nouvelle prothèse avait changé temporairement la flore buccale, mais la réinstallation des levures suggère que la candidose était probablement due à un facteur supplémentaire à la présence de la prothèse ou que, avec la disparition du principal réservoir, le seuil de détection des levures est trop bas pour détecter les levures qui demeurent en bouche. Chez ces deux sujets, après la réinstallation de *C.albicans*, la quantité de levures avait diminué probablement parce que l'environnement buccal avec la nouvelle prothèse avait influencé l'adhérence des levures à la surface d'acrylique ou parce que la nouvelle prothèse était moins poreuse. Par contre la diminution de la sévérité de l'inflammation, évaluée selon le degré de l'érythème chez ces sujets, nous laisse croire qu'il existe un lien entre l'inflammation et la présence de *C. albicans* sans qu'il soit possible de savoir si c'est la réduction de l'inflammation qui est responsable de la disparition de *C. albicans* ou l'inverse.

Une étude récente (Cross et coll.2004) a montré un taux de prévalence de 59% de levures *Candida* chez les sujets atteints de stomatite prothétique, 3 ans après un traitement antifongique, et que les souches de *C. albicans* étaient les mêmes qu'à l'origine, laissant croire que la colonisation par une souche offre une pression contre l'installation d'autres souches.

Cette étude est la première à mettre en évidence par une étude *in vitro* et *in vivo*, l'expression phénotypique de *C.albicans* chez les souches fraîches et congelées, provenant de sujets sains et atteints de stomatite prothétique. Nous avons réussi à démontrer la stabilité de l'expression phénotypique, ainsi que la priorité de l'expression phénotypique chevelue au palais. Nous avons vérifié l'effet du farnésol chez les souches fraîches et congelées et nous avons relevé des effets plus importants sur les souches provenant du palais. Nous avons aussi trouvé des souches qui répondent faiblement au farnésol et on a pu démontrer une différence par rapport à la commutation phénotypique et la réponse au farnésol entre la souche répondeur et la souche à réponse faible au farnésol. Ces souches rares pourraient être utilisées dans les études prochaines.

Il semble y avoir une relation ambiguë entre la sévérité de l'inflammation, le nombre de levures "*in vivo*" et le % de colonies chevelues obtenues sur milieu TYE :

En présence d'une inflammation sévère, la quantité de *Candida albicans* est plus importante. Il se pourrait donc que, avec des concentrations importantes de levures, il y ait une concentration concomitante plus grande de farnésol comme ce qui est retrouvé dans la littérature (Hornby et coll., 2001). Ce phénomène amènerait une diminution du % de colonies chevelues.

Par contre avec une inflammation légère, où le nombre UFC de *Candida albicans* est moindre, l'excrétion de farnésol diminue d'autant ce qui permet à *C.albicans* d'exprimer le phénotype chevelu à plus haute fréquence.

Plusieurs projets de recherche pourraient compléter notre étude à commencer par une nouvelle classification de la stomatite prothétique, qui serait d'utilité clinique.

Peu d'études ont évalué la stomatite prothétique avec la présence et la commutation phénoypique de *C.albicans* chez les sujets porteurs de prothèse ayant une santé compromise tels que les patients atteints du SIDA et les diabétiques; ces sujets devraient être suivis à long terme. De plus, des études devraient s'intéresser à l'effet inhibiteur du farnésol sur les phénotypes de *C.albicans* et son potentiel thérapeutique, ce qui pourrait influencer l'approche préventive ou curative de la stomatite prothétique ainsi que des autres candidoses.

Chapitre 5

CONCLUSION

En conséquence, dans les limites de cette étude, différentes conclusions s'imposent :

1. Il n'y a pas de relation statistiquement significative entre la stomatite prothétique et la commutation phénotypique de *C.albicans*.
2. Il y a une relation directe et statistiquement significative entre le port nocturne de la prothèse du haut et la présence de levures *C.albicans* chez les porteurs de prothèse supérieure complète.
3. Il y a une relation inverse et statistiquement significative entre le brossage du palais et la présence de levures *C.albicans* chez les porteurs de prothèse supérieure complète.
4. Il y a une différence statistiquement significative entre les sujets atteints de stomatite prothétique de types IA et IIB de Newton par rapport au nombre total de UFC *C.albicans*, lequel est plus élevé chez les sujets atteints de stomatite prothétique type IIB.
5. La commutation phénotypique de *C.albicans* est exprimée tant chez les souches fraîches que congelées.
6. La stabilité de l'expression phénotypique de *C.albicans* pour les colonies d'une même souche ainsi que la réponse au farnésol est détectable sur un milieu de culture à faibles nutriments.
7. L'expression phénotypique varie selon la souche de *C.albicans*.

8. Le farnésol diminue le diamètre moyen des colonies de *C.albicans* sur gélose TYE mais n'a pas ou peu d'influence sur la viabilité.
9. Il y a une différence tendant à être statistiquement significative entre le pourcentage de colonies chevelues de la plaque prothétique et celui du palais, ce dernier étant plus élevé.
10. Il apparaît cliniquement favorable de pousser les traitements préventifs et d'effectuer un examen microbiologique avant tous les traitements curatifs.
11. Une révision de la classification pour le diagnostic de la stomatite prothétique s'avère nécessaire : des critères de standardisation sont proposés.

Sources documentaires

Abu-Elteen, K.H., Abu-Alteen, R.M. The prevalence of *Candida albicans* populations in the mouths of complete denture wearers. *New Microbiol.* 1998; 21(1):41-48.

Akpan, A., Morgan, R. Oral candidiasis. *Postgrad Med J.* 2002; 78(922):455-459.

Al Mosaid, A., Sullivan, D., Salkin, I.F., Shanley, D., Coleman, D.C. Differentiation of *Candida dubliniensis* from *Candida albicans* on Staib agar and caffeic acid-ferric citrate agar. *J Clin Microbiol.* 2001; 39(1):323-327.

Andersson, L., Persson, G. The treatment of stomatitis protetica granulomatosa with electrosurgery and two temporary reliners. *Sven Tandlak Tidskr.* 1973; 66(5):453-460.

Aputiunov, S.D., Ibragimov, T.I., Tsarev, V.N., Lebedenko, I.I.u., Savkina, N.I., Trefilov, A.G., Arutiunov, A.S., Klimashin, I.u.I. Microbiological validation of the choice of basic plastic for removable dentures. *Stomatologia (Mosk).* 2002; 81(3):4-8.

Arendorf, T.M., Walker, D. M. Denture stomatitis: a review. *J Oral Rehabil.* 1987; 14(3):217-227.

Arendorf, T.M., Walker, D. M. The prevalence and intra-oral distribution of *Candida albicans* in man. *Arch Oral Biol.* 1980; 25(1):1-10.

Arendorf, T.M., Walker, D. M. Oral candidal populations in health and disease. *Br Dent J.* 1979; 147: 267-272.

Arikan, A., Kulak, Y., Kadir, T. Comparison of different treatment methods for localized and generalized simple denture stomatitis. *J Oral Rehabil.* 1995; 22(5):365-369.

Axéll, T., Samaranayake, L.P., Reichart, P.A., Olsen, I. A proposal for reclassification of oral candidosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1997; 84(2):111-112.

Axéll, T., Zain, R.B., Siwamogstham, P., Tantiniran, D., Thampipit, J. Prevalence of oral soft tissue lesions in out-patients at two Malaysian and Thai dental schools. *Community Dent Oral Epidemiol.* 1990; 18(2):95-99.

Axéll, T. A prevalence study of oral mucosal lesions in an adult Swedish population. *Odontol Rev.* 1976; 27(36):1-103(suppl 36).

Axéll, T., Simonsson, T., Birkhed, D., Rosenborg, J. and Edwardsson, S. Evaluation of a simplified diagnostic aid (Oricult-N) for detection of oral candidoses. *Scand J Dent Res.* 1985; 93(1):52-5.

Axelsen, N.H. Quantitative immunoelectrophoretic method as tools for a polyvalent approach to standardisation in the immunochemistry of *Candida albicans*. *Infect Immun.* 1973; 7:949-960.

Avon, S.L. Comparaison de deux techniques de prélèvement *in vivo* et étude de la dynamique du développement de la plaque prothétique chez des porteurs de prothèse sains et atteints de stomatite prothétique associée à *Candida albicans*. Mémoire de Maîtrise. Université Laval. 1999.

Barbeau, J., Séguin, J., Goulet, J.P., de Koninck, L., Avon, S.L., Lalonde, B., Rompre, P., Deslauriers, N. Reassessing the presence of *Candida albicans* in denture-related stomatitis *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2003; 95(1):51-59.

Bastiaan, R. J., Reade, P.C. The prevalence of *Candida albicans* in the mouths of tobacco smokers with and without oral mucous membrane keratoses. *Oral Surg.* 1982; 53:148-151.

Bastiaan, R. J. Denture sore mouth. Aetiological aspects and treatment. 1976; 21(5):375-383.

Berdicevsky, I., Ben-Aryeh, H., Szargel, R., Gutman, D. Oral *candida* in children. Oral Surg. 1984; 57:37-40. .

Berdicevsky, I., Ben-Aryeh, H., Szargel, R., Gutman, D. Oral *candida* of asymptomatic denture wearers. Int J Oral Surg. 1980; 9(2):113-115.

Bergen, M.S., Voss, E., Soll, D.R. Switching at the cellular level in the white-opaque transition of *Candida albicans*. J Gen Microbiol. 1990; 136 (10):1925-1936.

Bergendal, T., Isacsson, G. A combined clinical, mycological and histological study of denture stomatitis. Acta Odontol Scand. 1983; 41, 33-44.

Bergendal, T. Treatment of denture stomatitis. A clinical, microbiological and histological evaluation. 1982a; Thesis, Stockholm, Sweden.

Bergendal, T. Status and treatment of denture stomatitis patients. Scand J Dent Res. 1982b; 90:315-322.

Bergendal, T., Isacsson, G. Effect of nystatin in the treatment of denture stomatitis. Scand J Dent Res. 1980; 88(5):446-454.

Bergman, B., Carlsson, G.E., Ericson, S. Effect of differences in habitual use of complete dentures on underlying tissues. Scand J Dent Res. 1971; 79:449-469.

Bergman, B., Carlsson, G.E., Hedegard, B. Longitudinal two-year study of a number of full denture cases. Acta Odontol Scand. 1964; 22: 3-26.

- Bensen, E.S., Filler, S.G., Berman, J. A forkhead transcription factor is important for true hyphal as well as yeast morphogenesis in *Candida albicans*. *Eukaryot Cell*. 2002; 1(5):787-798.
- Bhaskar, S.N., Beasley, J.D., Cutright, D.E. Inflammatory papillary hyperplasia of the oral mucosa: report of 341 cases. *J Am Dent Assoc*. 1970; 81(4):949-952.
- Bissell, V., Felix, D.H., Wray, D. Comparative trial of fluconazole and amphotericin in the treatment of denture stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1993; 76:35-39.
- Blair, Y., Bagg, J., MacFarlane, T.W., Chestnutt, I. Microbiological assessment of denture hygiene among patients in longstay and daycare community places. *Community Dent Oral Epidemiol*. 1995; 23(2):100-103.
- Boisvert, R., Boisclair, G., Picotte. La santé dentaire des personnes âgées hébergées :de la connaissance à l'action. *J Can Dent Assoc*. 1990; 56:223-224.
- Branting, C., Sund, M., Linder L.E. The influence of *streptococcus mutans* on adhesion of *Candida albicans* to acrylic surfaces in vitro. *Arch Oral Biol*. 1989; 34:347-353.
- Brodeur, J.M., Bennigeri, M., Olivier, M., Payette, M. Édentation complète et réhabilitation prothétique au Québec. *J D Québec*. 1996; 33:183-189.
- Brown, A.J., Gow, N.A. Regulatory networks controlling *Candida albicans* morphogenesis. *Trends Microbiol*. 1999; 7(8):333-338.
- Budtz-Jørgensen, E., Mojon, P., Rentsch, A., Deslauriers, N. Effects of an oral health program on the occurrence of oral candidosis in a long-term care facility. *Community Dentistry & Oral Epidemiology*. 2000; 28(2):141-149.

Budtz-Jørgensen, E., Mojon, P., Banon-clement, J.M., Baehni, P. Oral candidosis in long term hospital care: comparison of edentulous and dentate subjects. *Oral Dis.* 1996; 2(4): 285-290.

Budtz-Jørgensen, E. Etiology, pathogenesis, therapy and prophylaxis of oral yeast infections. *Acta Odontol Scand.* 1990; 48: 61-69.

Budtz-Jørgensen, E. Histopathology, immunology, and serology of oral yeast infections. Diagnosis of oral candidosis. *Acta Odontol Scand.* 1990a; 48: 37-43.

Budtz-Jørgensen, E., Holmstrup, P., Krogh, P. Fluconazole in the treatment of *candida*-associated denture stomatitis. *Antimicrob Agents Chemother.* 1988; 32(12):1859-1863.

Budtz-Jørgensen, E., Kaaber. Clinical effects of glazing denture acrylic resin bases using an ultraviolet curing method. *Scand J Dent Res.* 1986; 94:569-574.

Budtz-Jørgensen, E., Kelstrup, J., Poulsen, S. Reduction of formation of denture plaque by a protease (Alcalase). *Acta Odontol Scand.* 1983; 41: 93-98.

Budtz-Jørgensen, E. Oral mucosal lesions associated with the wearing of removable dentures. *J Oral Pathol.* 1981; 10(2):65-80.

Budtz-Jørgensen, E. Materials and methods for cleaning dentures. *J Prosthet Dent.* 1979; 42:619-623.

Budtz-Jørgensen, E., Kelstrup, J. Enzymes as denture cleansers. *Scand J Dent Res.* 1977; 85:209-215.

Budtz-Jørgensen, E., Stenderup, A., Grabowski, M. An epidemiologic study of yeast in elderly denture wearers. *Community Dent Oral Epidemiol.* 1975; 3(3):115-119.

Budtz-Jørgensen, E. The significance of *Candida albicans* in denture stomatitis. Scand J Dent Res. 1974; 81:360-371.

Budtz-Jørgensen, E. Immune response to *C. albicans* in monkeys with experimental candidiasis in the palate. Scand J Dent Res. 1973a; 81(5):360-371.

Budtz-Jørgensen, E. Cellular immunity in acquired candidiasis of the palate. Scand J Dent Res. 1973b; 81(5):372-382.

Budtz-Jørgensen, E., Loe, H. Chlorhexidine as a denture disinfectant in the treatment of denture stomatitis. Scand J Dent Res. 1972; 80:457-464.

Budtz-Jørgensen, E. Denture stomatitis v *candida* agglutinins in human sera. Acta Odontol Scand. 1972; 30(3):313-325.

Budtz-Jørgensen, E. Denture stomatitis. IV. An experimental model in monkeys. Acta Odontol Scand. 1971; 29(5):513-526.

Budtz-Jørgensen, E. Denture stomatitis. 3. Histopathology of trauma and *candida* induced inflammatory lesions of the palatal mucosa. Acta Odontol Scand. 1970; 28(5):551-579.

Budtz-Jørgensen, E., Bertram, U. Denture stomatitis. I. The etiology in relation to trauma and infection. Acta Odontol Scand. 1970a; 28:71-92.

Budtz-Jørgensen, E., Bertram, U. Denture stomatitis. II. The effect of antifungal and prosthetic treatment. Acta Odontol Scand. 1970b; 28:283-304.

Bulad, K., Taylor, R.L., Verran, J., McCord, J.F. Colonization and penetration of denture soft lining materials by *Candida albicans*. Dent Mater. 2004; 20(2):167-175.

Cahn, L.R. The denture sore mouth. *Ann.Dent.* 1936; 3:33-36.

Calderone, R.A, Fonzi, W.A. Virulence factors of *Candida albicans*. *Trends Microbiol.* 2001; 9(7):327-35.

Callar, D. Moniliasis. *Dental Dig.* 1945; 51:439.

Carlino, P., Budtz-Jørgensen, E. Denture stomatitis. *Schewiz Monatsschr.* 1991; 101(2):217-223.

Carlsson, J., Soderholm, G., Almfeldt, I. Prevalence of *Streptococcus sanguis* and *Streptococcus mutans* in the mouth of persons wearing full-dentures. *Arch Oral Biol.* 1969; 14(3):243-249.

Cawson, R.A. Symposium on denture sore mouth. II. The role of *Candida*. *Dent Pract Dent Rec.* 1965; 16(4):138-142.

Cawson, R.A. Denture sore mouth and angular cheilitis. *Br Dent J.* 1963; 115:441-449.

Cernéa, P., Crépy, C., Rouchon, C., Kuffer, R., Badillet, G. Un cas de géotrichose aiguë de la muqueuse buccale. *Rev Stomatol Chir Maxillofac.* 1967; 68:277-284.

Chaffin, W.L., Lopez-Ribot, J.L., Casanova, M., Gozalbo, D., Martinez, J.P. Cell wall and secreted proteins of *Candida albicans*: identification, function, and expression. *Microbiol Mol Biol Rev.* 1998; 62(1):130-180.

Chen, H., Fujita, M., Feng, Q., Clardy, J., Fink, G.R. Tyrosol is a quorum-sensing molecule in *Candida albicans*. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004; 101(14):5048-5052.

Cheng, M.F., Yu, K.W., Tang, R.B., Fan, Y.H., Yang, Y.L., Hsieh, K.S., Ho, M., Lo, H.J. Distribution and antifungal susceptibility of *Candida* species causing candidemia from 1996 to 1999. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2004; 48(1):33-37.

Cumming, C.G., Wight, C., Blackwell, C.L., Wray, D. Denture stomatitis in the elderly. *Oral Microbiol Immunol*. 1990; 5(2):82-85..

Cutler, J.E. Putative virulence factors of *Candida albicans*. *Annu Rev Microbiol*. 1991; 45:187-218.

Cole, H.N. Stomatitis and chelitis due to dental plates. *Arch.Derm.Syph*. 1938; 37:338.

Collis, J.J., Stafford, G.D. A survey of denture hygiene in patients attending Cardiff Dental Hospital. *Eur J Prosthodont Restor Dent*. 1994; 3(2):67-71.

Crissey, J.T. Stomatitis, dermatitis, and denture materials. *Arch. Derm*. 1965; 92:45-49.

Crockett, D.N., O'Grady, J.F., Reade, P.C. *Candida* species and *Candida albicans* morphotypes in erythematous candidiasis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1992; 73(5):559-563.

Cross, L.J., Williams, D.W., Sweeney, C.P., Jackson, M.S., Lewis, M.A., Bagg, J. Evaluation of the recurrence of denture stomatitis and *Candida* colonization in a small group of patients who received itraconazole. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2004; 97(3):351-358.

Cross, L.J., Bagg, J., Moseley, H. Evaluation of an optical instrument for objective assessment of oral mucosal erythema. *J Oral Rehabil*. 1998; 25(7):496-501.

Dar-Odeh, N.S., Shehabi, A.A. Oral candidosis in patients with removable dentures. *Mycoses*. 2003; 46(5-6):187-191.

Darwazeh, A.M., Al-Refai, S., Al-Mojaiwel, S. Isolation of *Candida* species from the oral cavity and fingertips of complete denture wearers. J Prosthet Dent. 2001; 86(4):420-423.

Davenport, J.C. . The oral distribution of *candida* in denture stomatitis. Br Dent J. 1970; 18; 129(4):151-156.

Dehusses, A. Étude de la glossite losangique médiane et des candidoses buccales en foyers. Thèse 417, Université de Genève. 1984.

De Koninck, L.A. Étude multiparamétrique de la stomatite prothétique chez une population adulte ambulatoire du Québec. Mémoire de Maîtrise. Université de Montréal. 1999.

Donlan, R.M, Costerton, J.W. Biofilms: survival mechanisms of clinically relevant microorganisms. Clin Microbiol Rev. 2002; 15(2):167-193.

Dorey, J., Blasberg, B., MacEntee, M., Conklin, R. Removable mucosal disorders in denture wearers. J Prosthet Dent. 1985; 53:210-213.

Dorko, E., Jenca, A., Pilipcinec, E., Danko, J., Svicky, E., Tkacikova, L. *Candida*-associated denture stomatitis. Folia Microbiol (Praha). 2001; 46(5):443-446.

Dorocka-Bobkowska, B., Budtz-Jorgensen, E., Wloch, S. Non-insulin-dependent diabetes mellitus as a risk factor for denture stomatitis. J Oral Pathol Med. 1996; 25(8):411-415.

Dotto, M. L'ouranite sous prothétique. Thèse 412, Université de Genève. 1984.

Dupont, B., Graybill, J.R., Armstrong, D., Laroche, R., Touze, J.E., Wheat, L.J. Fungal infections in AIDS patients. J Med Vet Mycol. 1992; 30 Suppl 1:19-28.

Edgerton, M., Levine, M.J. Characterization of acquired denture pellicle from healthy and stomatitis patients. *J Prosthet Dent.* 1992; 68:683-691.

Liasson, L., Dahlen, G., Heyden, G., Moller, A. The predominant microflora of the palatal mucosa in an elderly island population. *Acta Odontol Scand.* 1992; 50(3):163-169.

Ellepola, A.N., Samaranayake, L.P. Adhesion of oral *Candida albicans* isolates to denture acrylic following limited exposure to antifungal agents. *Arch Oral Biol.* 1998; 43(12):999-1007.

Epstein, J.B., Freilich, M.M., Le, N.D. Risk factors for oropharyngeal candidiasis in patients who receive radiation therapy for malignant conditions of the head and neck. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1993; 76(2):169-174.

Epstein, J.B., Pearsall, N.N., Truelove, E.L. Oral candidiasis: effects of antifungal therapy upon clinical signs and symptoms, salivary antibody, and mucosal adherence of *Candida albicans*. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1981; 51(1):32-36.

Ernst, J. F. Regulation of dimorphism in *Candida albicans*. *Contrib. Microbiol.* 2000a; 5:98-111.

Ernst, J. F. Transcription factors in *Candida albicans* - environmental control of morphogenesis. *Microbiology.* 2000b; 146 (8):1763-1774.

Estes, G., Munoz, M., Burdash, N., Virella, G. The serology of candidiasis: advantages of quantitative approaches using defined antigens. *Clin Immunol Newslett.* 1980; 1:1-5.

Ettinger, R.L. The etiology of inflammatory papillary hyperplasia. *J Prosthet Dent.* 1975; 34: 254-261.

Fenlon, M.R., Sherriff, M., Walter, J.D. Factors associated with the presence of denture related stomatitis in complete denture wearers: a preliminary investigation. *Eur J Prosthodont Restor Dent.* 1998; 6(4):145-147.

Fisher, B.M., Lamey, P.J., Samaranayake, L.P., Macfarlane, T.W., Frier, B.M. Carriage of *Candida* species in the oral cavity in diabetic patients. Relationship to glycaemic control. *J Oral Pathol.* 1987; 16:282-284.

Fisher, A.A. Allergic sensitization of the skin and oral mucosa to acrylic resin denture materials. *J Prosthet Dent.* 1956; 6:593-602.

Fisher, A.K., Rashid, P.J. Inflammatory papillary hyperplasia of the palatal mucosa. *Oral.Med.Oral Path.* 1952; 5(2): 191-198.

Fletcher, J., Mather, J., Lewis, M.J., Whiting, G. Mouth lesions in iron-deficient anemia: relationship to *Candida albicans* in saliva and to impairment of lymphocyte transformation. *J Infect Dis.* 1975; 131:44-45.

Fotos, P.G., Hellstein, J.W. *Candida* and candidosis: epidemiology, diagnosis, and therapeutic management. *Top Oral Diagn.* 1992a; 36(4):857-878.

Fotos, P.G., Hellstein, J.W. *Candida* and candidosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1992b; 74:41-49.

Ghannoum, M.A., Abu-Elteen, K.H. Pathogenicity determinants of *Candida*. *Mycoses.* 1990; 33(6):265-282.

Ghannoum, M.A., Radwan, S.S. *Candida* adherence to epithelial cells. 1990; Boca Raton, FL: CRC Press.

Garcia-Pola Vallejo, M.J, Martinez Diaz-Canel, A.I, Garcia Martin, J.M, Gonzalez Garcia, M. Risk factors for oral soft tissue lesions in an adult Spanish population. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2002; 30(4):277-285.

Georgopapadakou, N.H., Walsh, T.J. Human mycoses: drugs and targets for emerging pathogens. *Science.* 1994; 264(5157):371-373.

Girard, B., Landry, R., Gaisson, L. Denture stomatitis: etiology and clinical considerations. *J Can Dent Assoc.* 1996; 62(10):808-812.

Gonzales, J.B. Use of tissue conditioners and resilient liners. *Dent Clin North Am.* 1977; 21:249-259.

Guelfand, L., Grisolia, P., Bozzano, C., Kaufman, S. Comparison of methods for the identification of the most common yeasts in the clinical microbiology laboratory. *Rev Argent Microbiol.* 2003; 35(1):49-53.

Guernsey, L.H. Reactive inflammatory papillary hyperplasia of the palate. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1965; 20(6):814.

Guggenheimer, J., Moore, P.A., Rossie, K., Myers, D., Mongelluzzo, M.B., Block, H.M., Weyant, R., Orchard, T. Insulin-dependent diabetes mellitus and oral soft tissue pathologies: II. Prevalence and characteristics of *Candida* and Candidal lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2000; 89(5):570-576.

Hanley, K., Komuves, L.G., Ng, D.C., Schoonjans, K., He, S.S., Lau, P., Bikle, D.D., Williams, M.L., Elias, P.M., Auwerx, J., Feingold, K.R. Farnesol stimulates

differentiation in epidermal keratinocytes via PPARalpha. J Biol Chem. 2000 Apr 14; 275(15):11484-11491.

Hecht, S.S. Chronic irritation of the epithelial tissues of the mouth associated with dentures. Am J Orthod. Oral surg. 1939; 25:574-585.

Hermann, P., Forgacs, K., Gal, E., Lenkey, B., Nagy, G., Rozgonyi, F. Effects of alkali metal ions on some virulence traits of *Candida albicans*. Folia Microbiol (Praha). 2003; 48(2):173-176.

Hoad-Reddick, G., Grant, A.A., Griffiths, C.S. Investigation into the cleanliness of dentures in an elderly population. J Prosthet Dent. 1990; 64(1):48-52.

Holbrook, W.P., Hjorleifsdottir, D.V. Occurrence of oral *Candida albicans* and other yeast-like fungi in edentulous patients in geriatric units in Iceland. Gerodontics. 1986; 2(5):153-156.

Holmstrup, P., Axéll, T. Classification and clinical manifestations of oral yeast infections. Acta Odontol Scand. 1990; 48(1):57-59.

Holmstrup, P., Bessermann, M. Clinical, therapeutic, and pathogenic aspects of chronic oral multifocal candidiasis. Oral Surg. 1983; 56:388-395.

Holti, G. *Candida* allergy. In, Symposium on *Candida* infections. Edit. Winner, H.I., Hurely, R. Edinburgh, S.Livingstone Ltd. 1966, 73.

Hornby, J.M., Kebaara, B.W., Nickerson, K.W. Farnesol biosynthesis in *Candida albicans*: cellular response to sterol inhibition by zaragozic acid B. Antimicrob Agents Chemother. 2003; 47(7):2366-2369.

Hornby, J.M., Jensen, E.C., Lisec, A.D., Tasto, J.J., Jahnke, B., Shoemaker, R., Dussault, P., Nickerson, K.W. Quorum sensing in the dimorphic fungus *Candida albicans* is mediated by farnesol. *Appl Environ Microbiol.* 2001; 67(7):2982-2992.

Jainkittivong, A., Aneksuk, V., Langlais, R.P. Oral mucosal conditions in elderly dental patients. *Oral Dis.* 2002; 8(4):218-223.

Jeganathan, S., Payne J.A., Thean, H.P.Y. Denture stomatitis in an elderly Asian population. *J Oral Rehabil.* 1997; 24:468-472.

Jeganathan, S., Chew Chong Lin. Denture stomatitis- a review of the aetiology, diagnosis and management. *Aust Dent J.* 1992; 37(2):107-114.

Jeganathan, S., Ufomata, D., Hobrick, J.A., Ivanyi, L. Immunoglobulin A1 and A2 subclass of salivary antibodies to *Candida albicans* in patients with oral candidosis. *Clin Exp Immunol.* 1987; 70: 316-321.

Jennings, K.J., MacDonald, D.G. Histological, microbiological and haematological investigations in denture-induced stomatitis. *J Dent.* 1990; 18(2):102-106.

Johnson, G.H., Taylor, T.D., Heid, D.W. Clinical evaluation of a nystatin pastille for treatment of denture-related oral candidiasis. *J Prosthet Dent.* 1989; 61:699-703.

Jones, S., White, G., Hunter, P.R. Increased phenotypic switching in strains of *Candida albicans* associated with invasive infections. *J Clin Microbiol.* 1994; 32(11):2869-2870.

Jorge, A.O., Totti, M.A., de Almeida, O.P., Scully, C. Effect of sialoadenectomy on the carriage of *Candida albicans* in the mouths of rats. *J Oral Pathol Med.* 1993; 22(3):138-140.

Jorge Junior, J., de Almeida, O.P., Bozzo, L., Scully, C., Graner, E. Oral mucosal health and disease in institutionalized elderly in Brazil. *Community Dent Oral Epidemiol.* 1991; 19(3):173-175.

Kim, M.S., Rjngsdorf, W.M., Cheraskin, E. Factors in denture tolerance. *P.D.M.* 1962; 3-64.

Kimura, L.H., Pearsall, N.N. Relationship between germination of *Candida albicans* and increased adherence to human buccal epithelial cells. *Infect Immun.* 1980; 28:464-468.

Kimura, L.H., Pearsall, N.N. Adherence of *Candida albicans* to human buccal epithelial cells. *Infect Immun.* 1978; 21:64-68.

King, R.D., Lee, J.C., Morris, A.L. Adherence of *Candida albicans* and other *Candida* species to mucosal epithelial cells. *Infect Immun.* 1980; 27(2):667-674.

Klotz, S.A., Drutz, D.J., Zajic, J.E. Factors governing adherence of *Candida* species to plastic surfaces. *Infect Immun.* 1985; 50:97-101.

Kolnick, J.R. Oral candidosis. Report of a case implicating *Candida parapsilosis* as a pathogen. *Oral Surg.* 1980; 50:411-415.

Könsberg, R., Axéll, T. Treatment of *Candida*-infected denture stomatitis with a miconazole lacquer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1994; 78:306-311.

Koopmans, A.S., Kippuw, N., de Graaff, J. Bacterial involvement in denture-induced stomatitis. *J Dent Res.* 1988; 67(9):1246-1250.

Kostiala, I., Kostiala, A.A.I., Kahanpää, A. Oral mycoses and their treatment. *Acta Odontol Scand.* 1979; 37:87-101.

Kreher, J.M., Graser, G.N., Handelman, S.L. Oral yeast, mucosal health, and drug use in an elderly denture-wearing population. *Spec Care Dentist*. 1991; 11:222-226.

Kuc, I.M., Samaranayake, L.P., van Heyst, E.N. Oral health and microflora in an institutionalised elderly population in *Canada*. *Int Dent J*. 1999; 49(1):33-40.

Kuffer, R., Badillet, G. Mycoses bucco-faciales. *Encycl Med Chir Paris, Stomatologie*, 1981a, 22o62B10.

Kuffer, R., Badillet, G. Étude particulière des différentes mycoses. *Encycl MED Chir Paris, Stomatologie*. 1981 b; 22062 C10

Kulak-Ozkan, Y., Kazazoglu, E., Arikan, A. Oral hygiene habits, denture cleanliness, presence of yeasts and stomatitis in elderly people. *J Oral Rehabil*. 2002; 29(3):300-304.

Kulak-Ozkan Y., Arikan, A., Kazazoglu, E. Existence of *Candida albicans* and microorganisms in denture stomatitis patients. *J Oral Rehabil*. 1997; 24(10):778-790.

Kulak-Ozkan Y., Arikan, A., Delibalta, N. Comparison of three different treatment methods for generalized denture stomatitis. *J Prosthet Dent*. 1994; 72(3):283-288.

Kurtz, M. B., Kelly, R., Kirsch, D.R. Overview of *Candida* physiology, pathogenicity and new anticandidal agents. *The genetics of Candida*. CRC press, Boca Raton, Florida, PP 1-19.

Kussell, E. L., Kishony, R., Balaban, N.Q., Leibler, S. Bacterial Persistence: A Model of Survival in Changing Environments. *Genetics*. 2005; Jan 31.

Lai, C.P., Tsai, M.H., Chen, M., Chang, H.S., Tay ,H.H. Morphology and properties of denture acrylic resins cured by microwave energy and conventional water bath. *Dent Mater*. 2004; 20(2):133-141.

Lambson, G.O., Anderson, A.A. Palatal papillary hyperplasia. *J Prosthet Dent.* 1967; 18(6): 528.

Landa, J.S. Burning mouth and dry mouth. Prosthodontist's view. *D.Items Interest.* 1945; 67(5): 470-478.

Leduc, J., Gauthier, C., Barbeau, J. Comparaison de l'efficacité nettoyante et désinfectante de nettoyeurs à prothèses dentaires grâce à un système de culture continue. *J D Québec.* 1999; 24: 289-295.

Lehner, T. Symposium on denture sore mouth. III. Immunofluorescent investigation of *Candida*. *Dent Pract Dent Rec.* 1965; 16(4):142-146.

Lehner, T. Oral candidosis. *Dent Pract dent Rec.* 1967; 17:209

Lehner, T. Classification and clinico-pathological features of *Candida* infections in the mouth. In *Symposium on Candida Infections*, edited by H.Winner and Hurley, 1966; Edinburgh: Livingstone. 119-137

Lo, H.J., Kohler, J.R., DiDomenico, B., Loebenberg, D., Cacciapuoti, A., Fink, G.R. Nonfilamentous *C. albicans* mutants are avirulent. *Cell.* 1997; 5; 90(5):939-949.

Love, W., Goska, F., Mixon, R. The etiology of mucosal inflammation associated with dentures. *J prosthet Dent.* 1967; 17:515-527.

Lucas, R.B. Pathology of tumors of the Oral tissues. Churchill Livingstone, Edinburg. 1972; 121.

Lucas, V.S. Association of psychotropic drugs, prevalence of denture-related stomatitis and oral candidosis. *Community Dent Oral Epidemiol.* 1993; 21(5):313-316.

Lyon, D.G., Chick, A.O. Denture sore mouth and angular cheilitis. A preliminary investigation into their possible association with *candida* infection. Dent. Pract Dent Rec. 1957; 7(8):212-217.

MacEntee, M.I., Glick, N., Stolar, E. Age, gender, dentures and oral mucosal disorders. Oral disease. 1998; 4:32-36.

MacEntee, M.I., Scully, C. Oral disorders and treatment implications in people over 75 years. Community Dent Oral Epidemiol. 1988; 16(5):271-273.

MacEntee, M.I. The prevalence of edentulism and disease related to dentures-a literature review. J Oral Rehab. 1985; 12:195-207.

MacLeod, R.I., Bird, A.G. Chronic mucocutaneous candidosis in monozygotic twins. J Oral Maxillofac Surg. 1987; 45(7):616-618.

Mähönen, K., Virtanen, K., Larmas, M. The effect of prosthesis disinfection on salivary microbial levels. J Oral Rehabil. 1998; 25(4):304-310.

Mäkilä, E. Prevalence of angular cheilitis. Correlation with composition of food and metabolism of vitamins and iron. Acta Odontol Scand. 1969; 27:655-680.

Maleville, J. Mycoses cutanées superficielles et facteurs d'environnement. Med Hyg. 1982; 40:1600-1602.

Manning, D.J., Coughlin, R.P., Poskitt, E.M. *Candida* in mouth or on dummy? Arch Dis Child. 1985; 60(4):381-382.

Markow, N.J. Cytologic study of the effect of some biomechanical principles of complete denture construction on keratinization of the mucosa of the edentulous ridge. *J Prosth Dent.* 1969; 21:132.

Martin, M.V., Craig, G.T, Lamb, D.J. An investigation ,of the role of true hypha production in the pathogenesis of experimental oral candidosis. *Sabouraudia.* 1984; 22(6):471-476.

Martin, M.N., Lamb, D.J. Frequency of *Candida albicans* serotypes in patients with denture –induced stomatitis and in normal denture wearers. *J Clin Pathol.* 1982; 35:888-891.

McCullough, M.J., Ross, B.C., Reade, P.C. *Candida albicans*: a review of its history, taxonomy, epidemiology, virulence attributes, and methods of strain differentiation. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 1996; 25(2):136-144.

McCullough, M.J., Ross, B.C., Dwyer, B.D., Reade, P.C. Genotype and phenotype of oral *Candida albicans* from patients infected with the human immunodeficiency virus. *Microbiology.* 1994; 140 (5):1195-1202.

McIntyre, G.T. Oral candidosis. *Dent Update.* 2001; 28(3):132-139.

McKendrick, A.S.W. Denture stomatitis and angular cheilitis in patients receiving long term tetracycline therapy .*Br Dent J.* 1968; 124(9):412-417.

McLain, N., Ascanio, R., Baker, C., Strohaber, R.A, Dolan, J.W. Undecylenic acid inhibits morphogenesis of *Candida albicans*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2000; 44(10):2873-2875.

Mikkonen, M., Nyyssönen, V., Paunio, I., Rajala, M. Prevalence of oral mucosal lesions associated with wearing removable dentures in Finnish adults. *Community Dent Oral Epidemiol.* 1984a; 12:191-194.

Mikkonen, M., Nyyssönen, V., Paunio, I., Rajala, M. Oral hygiene, dental visits and age of denture for prevalence of denture stomatitis. *Community Dent Oral Epidemiol.* 1984b; 12(6):402-405.

Miles, M.R., Oslen, L., Rogers, A. Recurrent vaginal candidiasis: importance of an intestinal reservoir. *J Am Med Assoc.* 1977; 238:1836-1837.

Morgan, R., Tsang, J., Harrington, N., Fook, L. Survey of hospital doctors' attitudes and knowledge of oral conditions in older patients. *Postgrad Med J.* 2001; 77(908):392-394.

Morimoto, k. Kihara, A., Suetsugu, A. Clinico-pathological study on denture stomatitis. *J Oral Rehabil.* 1987; 14(6):513-522.

MosKona, D., Kalan, I. Oral lesions in elderly denture wearers. *Clin Prevent Dent* 1992; 14:11-14.

Negróni P. Variation bacia et tipo R de *Mycotorula albicans*. *Rev Soc Argent Biol*; 1935.

Newton, A. V. Denture Sore Mouth: A possible Aetiology. *Br Dent J.* 1962; 357-360.

Nikawa, H., Jin, C., Makihiro, S., Egusa, H., Hamada, T., Kumagai, H. Biofilm formation of *Candida albicans* on the surfaces of deteriorated soft denture lining materials caused by denture cleansers in vitro. *J Oral Rehabil.* 2003; 30(3):243-250.

Nikawa, H., Hamada, T., Yamamoto, T. Denture plaque--past and recent concerns. *J Dent.* 1998; 26(4):299-304.

Nikawa, H., Iwanaga, H., Hamada, T. An in vitro evaluation of simplified quantitative diagnostic aids for detection of *Candida albicans*. J Prosthet Dent. 1992; 68(4):629-633.

Nyquist, G. A study of denture sore mouth: an investigation of traumatic, allergic and toxic lesions of the oral mucosa arising from the use of full denture. Acta Odontol Scand. 1952; suppl.9:10.

Odds, F.C. *Candida* and Candidosis. 2nd ed. London: Baillière Tindall.1988. Chapitre: 1-14.

O'Driscoli, P.M. Papillary hyperplasia of the palate. Br Dent J. 1965; 118:177.

Öhman, S.C., Osterberg, T., Dahlen, G., Landahl S. The prevalence of *Staphylococcus aureus*, *Enterobacteriaceae* species, and *Candida* species and their relation to oral mucosal lesions in a group of 79-year-olds in Goteborg. Acta Odontol Scand. 1995; 53(1):49-54.

Öhman, S.C., Jontell, M., Dahlen, G. Recurrence of angular cheilitis. Scand J Dent Res. 1988; 96(4):360-365.

Öhman, S.C, Dahlen, G., Moller, A. Angular cheilitis: a clinical and microbial study. J Oral Pathol. 1986; 15(4):213-217.

Oksala, E. Factors predisposing to oral yeast infections. Acta Odontol Scand. 1990; 48:71-74.

Olsen, I. Oral adhesion of yeasts. Acta Odontol Scand. 1990; 48(1):45-53.

Olsen, I., Stenderup, A. Clinical-mycologic diagnosis of oral yeast infections. Acta Odontol Scand. 1990; 48(1):8-11.

Olsen, I. Dentures stomatitis. Effects of chlorhexidine and amphotericin B on the mycotic flora. *Acta Odontol Scand.* 1975; 33:41-46.

Olsen, I. Dentures stomatitis: occurrence and distribution of fungi. *Acta Odontol Scand.* 1974; 32:329-334.

Östland, S.G. The effect of complete dentures on the gum tissues. *Acta Odontol Scand.* 1958; 16:1-43.

Panagoda, G.J., Ellepola, A.N., Samaranayake, L.P. Adhesion of *Candida parapsilosis* to epithelial and acrylic surfaces correlates with cell surface hydrophobicity. *Mycoses.* 2001; 44(1-2):29-35.

Phan, Q.T., Belanger, P.H., Filler, S.G. Role of hyphal formation in interactions of *Candida albicans* with endothelial cells. *Infect Immun.* 2000; 68(6):3485-3490.

Pires, F.R., Santos, E.B., Bonan, P.R., De Almeida, O.P., Lopes, M.A. Denture stomatitis and salivary *Candida* in Brazilian edentulous patients. *J Oral Rehabil.* 2002; 29(11):1115-1119.

Pizzo, G., Giuliana, G., Milici, M.E., Giangreco, R. Effect of dietary carbohydrates on the in vitro epithelial adhesion of *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, and *Candida krusei*. *New Microbiol.* 2000; 23(1):63-71.

Pomes, R., Gil, C., Nombela, C. Genetic analysis of *Candida albicans* morphological mutants. *J Gen Microbiol.* 1985; 131 (8):2107-2113.

Ramage, G., Tomsett, K., Wickes, B.L., Lopez-Ribot, J.L., Redding, S.W. Denture stomatitis: a role for *Candida* biofilms. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2004; 98(1):53-59.

Ramage, G., Saville, S.P., Wickes, B.L., Lopez-Ribot, J.L. Inhibition of *Candida albicans* biofilm formation by farnesol, a quorum-sensing molecule. *Appl Environ Microbiol.* 2002; 68(11):5459-63.

Renner, R.P., Lee, M., McNamara, T.F., Brook, S. The role of *C.albicans* in denture stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1979; 47(4):323-328.

Rattner, H. stomatitis due to sensitization to dental plates. *J Am Dent Assoc.* 1936; 106:2230-2232.

Riber, E., Kaaber, S. Barrier properties of inflamed denture loaded mucosa to water. *Scand J Dent Res.* 1978; 86:386-391.

Richtie, GM., Fletcher, A.M., Main, D.M.G., Prophet, A.S. The aetiology, exfoliative cytology and treatment of denture stomatitis. *J Prosthet Dent.* 1969; 22:185-200.

Robin, C.P. Histoire naturelle des végétaux. Parasites qui croissent sur l'homme et sur les animaux vivants. Paris, Ballière. 1853.

Rodu, B., Carpenter, J.T., Jones, M.R. The pathogenesis and clinical significance of cytologically detectable oral *Candida* in acute leukemia. *Cancer.* 1988; 62(9):2042-2046.

Rowat, A.C., Davis, J.H. Farnesol-DMPC phase behaviour: a (2)H-NMR study. *Biochim Biophys Acta.* 2004; 1661(2):178-187.

Ruby, J., Barbeau, J. The buccal puzzle: The symbiotic nature of endogenous infections of the oral cavity. *Can J Infect Dis.* 2002; 13(1):34-41.

Salonen, M.A., Raustia, A.M., Oikarinn. Effect of treatment of palatal inflammatory papillary hyperplasia with local and systemic antifungal agents accompanied by renewal of complete dentures. *Acta Odontol Scand.* 1996; 54(2):87-91.

Samaranayake, Y.H., Samaranayake, L.P. Experimental oral candidiasis in animal models. *Clin Microbiol Rev.* 2001; 14(2):398-429.

Samaranayake, L.P., Wilkieson, C.A., Lamey, P.J., MacFarlane, T.W. Oral disease in the elderly in long-term hospital care. *Oral Dis.* 1995; 1(3):147-151.

Samaranayake, L.P. Oral mycoses in HIV infection. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1992; 73(2):171-180.

Samaranayake, L.P., Yaacob, H.B. Classification of oral candidosis. *Oral candidosis.* First ed., Wright, England. 1990, 125-132.

Samaranayake, L.P. Nutritional factors and oral candidosis. *J Oral Pathol.* 1986; 15:61-65.

Samson, J. Candidoses buccales: Épidémiologie, Diagnostic et traitement. *Rev Mens Suisse Odontostomatol.* 1990; 100:548-559.

Sen ,B.H., Safavi, K.E., Spangberg, L.S. Colonization of *Candida albicans* on cleaned human dental hard tissues. *Arch Oral Biol.* 1997; 42(7):513-520.

Schneid, T.R. An in vitro analysis of a sustained release system for the treatment of denture stomatitis. *Spec Care Dentis.* 1992; 12:245-250.

Schou, L., Wright, C., Cumming C. Oral hygiene habits, denture plaque, presence of yeast and stomatitis in institutionalized elderly in Lothian, Scotland. *Community Dent Oral Epidemiol.* 1987; 15:85-89.

Schnuch, A., Uter, W., Geier, J., Lessmann, H., Frosch, P.J. Contact allergy to farnesol in 2021 consecutively patch tested patients. Results of the IVDK. *Contact Dermatitis.* 2004; 50(3):117-121.

Schuttleworth, C.W., Gibbs, F.J. The etiological of *Candida albicans* in chronic angular cheilitis and its treatment with nystatin. Br Dent J. 1960; 108:354-357.

Shakir, B.S, Martin, M.V, Smith, C.J. Induced palatal candidosis in the Wistar rat. Arch Oral Biol. 1981; 26(10):787-793.

Shchepin, R., Hornby, J.M., Burger, E., Niessen, T., Dussault, P., Nickerson, K.W.. Quorum sensing in *Candida albicans*: probing farnesol's mode of action with 40 natural and synthetic farnesol analogs. Chem Biol. 2003; 10(8):743-750.

Sherman, R.G., Prusinski, L., Ravenel, M.C., Joralmon, R.A. Oral candidosis. Quintessence Int. 2002; 33(7):521-532.

Silva, J. O., Franceschini, S.A., Lavrador, M.A., Candido, R.C. Performance of selective and differential media in the primary isolation of yeasts from different biological samples. Mycopathologia. 2004; 157(1):29-36.

Slutsky, B., Buffo, J., Soll, D.R. High-frequency switching of colony morphology in *Candida albicans*. Science. 1985; 230(4726):666-669.

Sobel, J.D., Myers, P.G., Levison, M.E. Adherence of *Candida albicans* to human vaginal and buccal epithelial cells. J Infect Dis. 1981; 143:76-82.

Sobel, J.D., Muller, G., Buckley, H.R. Critical role of germ tube formation in the pathogenesis of candidal vaginitis. Infect Immun. 1984; 44(3):576-580.

Soll, D.R., Lockhart, S.R., Zhao, R. Relationship between switching and mating in *Candida albicans*. Eukaryot Cell. 2003; 2(3):390-397.

Soll, D.R. High-frequency switching in *Candida albicans*. Clin Microbiol Rev. 1992; 5(2):183-203.

Soll, D.R., Galask, R., Isley, S., Rao, T.V., Stone, D., Hicks, J., Schmid, J., Mac, K., Hanna, C. Switching of *Candida albicans* during successive episodes of recurrent vaginitis. J Clin Microbiol. 1989; 27(4):681-690.

Soll, D.R., Langtimm, C.J., McDowell, J., Hicks, J., Galask, R. High-frequency switching in *Candida* strains isolated from vaginitis patients. J Clin Microbiol. 1987; 25(9):1611-1622.

Spreng, M. Problems of allergy dentistry in relation to dental materials. Rev Fr Odontostomatol. 1954; 1(7):931-939.

Spreng, M. Side-effects of substances used in dental therapy. Bull Schweiz Akad Med Wiss. 1963; 18:319-328.

Spiechowicz, E., Renner, P.R., Pollock, J.J., Santarpia, R.P., Ciechowicz, B., Kowalczyk, W., Niesluchowska, M. Sensivity of the replica method in the detection of candidal infection among denture wearers with clinically healthy oral mucosa. Quintessence Int. 1991; 22(9):753-755.

Stafford, G.D., Arendorf, G.D., Huggett, R. The effect of overnight drying and water immersion on candidal colonisation and properties of complete dentures. J Dent. 1986; 14:52-56.

Sternberg, S. The emerging fungal threat. Science. 1994; 266(5191):1632-1634.

Stevens, P., Hueng, S., Young, L.S., Berdinchewsky, M. Detection of *Candida* antigenaemia in human invasive candidiasis by a new solide phase radioimmunassay. Infection. 1980; 8:S334-338.

Stickle, D., Kaufman, L., Blumer, S.O., McLaughlin, D.W. Comparison of a newly developed latex agglutination test and immunodiffusion test in the diagnosis of systemic Candidiasis. *Appl Microbiol.* 1972; 23:490-499.

Sullivan, D.J., Westerneng, T.J., Haynes, K.A., Bennett, D.E., Coleman, D.C. *Candida dubliniensis* sp. nov.: phenotypic and molecular characterization of a novel species associated with oral candidosis in HIV-infected individuals. *Microbiology.* 1995; 141 (7):1507-1521.

Syrjala, A.M., Knuutila, M.L. Gastroenterological drugs and denture stomatitis. *Spec Care Dentist.* 1999; 19(2):79-83.

Theilade, J., Budtz-Jørgensen, E. Predominant cultivable microflora of plaque on removable dentures in patients with denture-induced stomatitis. *Oral Microbiol Immunol.* 1988; 3(1):8-13.

Theilade, J., Budtz-Jørgensen, E. Electron microscopic study of denture plaque. *J Biol Buccale.* 1980; 8(4):287-297.

Torres, S.R., Peixoto, C.B., Caldas, D.M., Silva, E.B., Magalhaes, F.A., Uzeda, M., Nucci, M. Clinical aspects of *Candida* species carriage in saliva of xerostomic subjects. *Med Mycol.* 2003; 41(5):411-415.

Truhlar, M.R., Shay, K., Sohnle, P. Use of a new essay technique for quantification of antifungal activity of nystatin incorporated in denture liners. *J Prosthet Dent.* 1994; 71:517-524.

Turrell, A.J.W. Aetiology of inflamed upper denture-bearing tissues. *Br Dent J.* 1966; 188:542-546.

Van Reenan, J.F. Microbiologic studies on denture stomatitis. *J Prosthet Dent.* 1973; 30(4):493-505.

Vargas, K., Wertz, P.W., Drake, D., Morrow, B., Soll, D.R. Differences in adhesion of *Candida albicans* 3153A cells exhibiting switch phenotypes to buccal epithelium and stratum corneum. *Infect Immun.* 1994; 62(4):1328-1335.

Vasconcelos, L.C., Sampaio, M.C., Sampaio, F.C., Higino, J.S. Use of *Punica granatum* as an antifungal agent against candidosis associated with denture stomatitis. *Mycoses.* 2003; 46(5-6):192-6.

Vasilas, A., Molina, L., Hoffman, M., Haidaris, C.G. The influence of morphological variation on *Candida albicans* adhesion to denture acrylic *in vitro*. *Arch Oral Biol.* 1992; 37(8):613-622.

Vickers, H. Sensitization to dental materials as a cause of angular stomatitis. *Br Med J.* 1949; 2: 1091-1092.

Vigild, M. Oral mucosal lesions among institutionalized elderly in Denmark. *Community Dent Oral Epidemiol.* 1987; 15:309-313.

Vitkov, L., Weitgasser, R., Lugstein, A., Noack, M.J., Fuchs, K., Krautgartner, W.D. Glycaemic disorders in denture stomatitis. *J Oral Pathol Med.* 1999; 28(9):406-409.

Vudhichamnong, K., Walker, D.M., Ryley, H.C. The effect of secretory immunoglobulin A on the *in vitro* adherence of the yeast *Candida albicans* to human oral epithelial cells. *Arch Oral Biol.* 1982; 27:617-621.

Walker, D.M., Stafford, G.D., Hugget, R., Newcombe, R.G. The treatment of denture induced stomatitis. Evaluation of two agents. *Br Dent J.* 1981; 151:416-419.

Waltimo, T., Vallittu, P., Haapasalo, M. Adherence of *Candida* species to newly polymerized and water-stored denture base polymers. *Int J Prosthodont.* 2001; 14(5):457-460.

Webb, B.C., Thomas, C.J., Harty, D.W., Willcox MD. Effectiveness of two methods of denture sterilization. *J Oral Rehabil.* 1998a; 25(6):416-423.

Webb, B.C., Thomas, C.J., Willcox, M.D., Harty, D.W., Knox, KW. *Candida*-associated denture stomatitis. Aetiology and management: a review. Part 1. Factors influencing distribution of *Candida* species in the oral cavity. *Aust Dent J.* 1998b; 43(1):45-50.

Webb, B.C., Thomas, C.J., Willcox, M.D., Harty, D.W., Knox, KW. *Candida*-associated denture stomatitis. Aetiology and management: a review. Part 2. Oral diseases caused by *Candida* species. *Aust Dent J.* 1998c; 43(3):160-166.

Webb, B.C., Thomas, C.J., Willcox, M.D., Harty, D.W., Knox, KW. *Candida*-associated denture stomatitis. Aetiology and management: a review. Part 3. Treatment of oral candidosis. *Aust Dent J.* 1998d; 43(4):244-249.

Wictorin, L., Anneroth, G., Frithiof, L. Denture stomatitis. A clinical, electron-microscopic, microradiographic and light-microscopic study. *Acta Odontol Scand.* 1975; 33(5):299-311.

Williamson, J.J. Diurnal variation of *Candida albicans* counts in saliva. *Aust. Dent. J.* 1972; 17(1): 54-60.

Wilson, J. The aetiology, diagnosis and management of denture stomatitis. *Br Dent J.* 1998; 24; 185(8):380-384.

Wright, W.H. The importance of tissue changes under artificial dentures. *J.A.D.A.* 1929, 16:6, 1027-1031.

Yucesoy, M., Marol, S. Performance of CHROMAGAR *candida* and BIGGY agar for identification of yeast species. Ann Clin Microbiol Antimicrob. 2003; 29; 2(1):8.

Zopf, w. Die Pilz in morphologischer, physiologischer, biologischer. Beziehung. Breslau: Trewendt, 1890.

Annexe I

RENSEIGNEMENTS AUX PARTICIPANTS

ET

FORMULAIRE DE CONSENTEMENT

Dre Elham Emami

Dr Jean Barbeau

Dr Louis de Koninck

Hiver 2003

Titre de l'étude

Relation entre la commutation phénotypique de *Candida albicans* et la stomatite prothétique

Chercheur responsable

Dre Elham Emami, DDS (U de Téhéran), résidente en réhabilitation prosthodontique

Faculté de médecine dentaire, Université de Montréal
C.P.6128 Succursale Centre-Ville
Montréal, H3C 3J7
(514) 343-6111 poste 3404
Courriel : [REDACTED] [REDACTED]

Chercheur directeur

Dr Jean Barbeau, BSc (U laval), PhD (U laval)

Faculté de médecine dentaire, Université de Montréal
C.P. 6128 Succursale Centre-Ville
Montréal, H3C 3J7
(514) 3432366
Courriel : [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]

Chercheur co- directeur

Dr Louis de Koninck, DMD, MSc, FRCD(C)

Faculté de médecine dentaire, Université de Montréal
C.P. 6128 Succursale Centre-Ville
Montréal, H3C 3J7
(514) 343-6111 poste 6438
Courriel : [REDACTED] [REDACTED]

Chercheur collaborateur

Mme Jacynthe Séguin, assistante de recherche

Faculté de médecine dentaire, Université de Montréal
C.P. 6128 Succursale Centre-Ville
Montréal, H3C 3J7
(514) 3432274
Courriel : [REDACTED] [REDACTED]

Introduction

Vous êtes invité à prendre part à un projet de recherche qui inclura environ 40 sujets. Avant de décider de participer ou non à ce projet, il est important que vous compreniez le but de cette étude et son déroulement. S'il vous plaît veuillez lire attentivement les renseignements ci-dessous et écouter les explications données par le chercheur de l'étude. Merci de prendre le temps de lire ce document.

Objectif de l'étude

L'objectif de cette étude est d'analyser les levures qui sont attachées à vos prothèses, et de mettre ces informations en comparaison avec la présence ou non de stomatite prothétique (inflammation du palais chez les porteurs de prothèse supérieure complète).

Procédure

- Un (e) dentiste regardera l'état de santé de votre bouche.
- Nous remplirons avec vous un questionnaire sur votre état de santé général et sur votre hygiène buccale.
- Des photographies de votre bouche seront prises (avec permission du patient)
- Vous nous laissez votre dentier pour environ 15 minutes.
- Votre prothèse sera déposée dans un sac de plastique stérile auquel on ajoutera une solution saline et sera portée au bain à ultra-sons pour 5 minutes.
- Votre dentier sera nettoyé et nous gardons le liquide de nettoyage pour notre recherche.

Bienfaits potentiels et participation volontaire

Votre participation est volontaire. Vous ne bénéficierez pas directement des résultats de cette étude, mis à part un nettoyage des prothèses aux ultra-sons. Vous devez comprendre que toutes les données relatives à votre participation à cette étude seront strictement confidentielles.

Les résultats pourront aider à développer des mesures de prévention dans un futur proche.

Inconvénients

Un examen du palais ne provoque en général aucun problème ou inconfort. Les prothèses seront mises dans une solution de sel et nettoyées aux ultrasons qui ne compromettent pas le matériel de la prothèse, ni sa couleur et ni sa texture.

Il est bien entendu que vous ainsi que le dentiste chercheur pourrez décider de mettre fin à la procédure, à n'importe à quel moment, sans que cela nuise à votre traitement.

Confidentialité

Vous devez comprendre que toutes les données relatives à votre participation à cette étude seront strictement confidentielles et recevront un code. Les résultats de ces

recherches peuvent toutefois être publiées dans des revues scientifiques, mais aucune information pouvant vous identifier ne sera dévoilée ni dans les présentations, ni dans les publications.

Compensation financière

La participation à cette étude ne prévoit aucune compensation financière.

Personnes à contacter

Pour plus d'information concernant cette recherche, contacter le chercheur responsable de cette étude à l'université de Montréal, le Dr Jean Barbeau au téléphone (514) 343-2366. Pour tout problème éthique concernant les conditions dans lesquelles se déroule votre participation à ce projet, vous pouvez, après en avoir discuté avec le responsable du projet, expliquer vos préoccupations à la présidente du Comité d'éthique de la recherche des Sciences de la santé de l'Université de Montréal, Mme Jocelyne St- Arnaud au numéro de téléphone suivant : 514- 343-7619.

FORMULAIRE DE CONSENTEMENT

Je,déclare
avoir pris connaissance des documents ci-joints, en avoir discuté avec Dr Elham Emami
et comprendre le but, la nature, les avantages, les risques et les inconvénients de l'étude.

Après réflexion et un délai raisonnable, je consens librement à prendre part à cette étude.
Je sais que je peux me retirer en tout temps sans préjudice.

Signature du participant.....date.....

Je, Elham Emami, déclare avoir expliqué le but, la nature, les avantages, les risques et les
inconvénients de l'étude à

Signaturedate.....

Témoin autre qu'un individu associé au projet.

Signaturedate.....

Annexe II

QUESTIONNAIRE MÉDICAL

Nom:..... N.I.P Date.....

Âge: Sexe F M

Ethnie: Caucasien Africain Asiatique Amérindien Autre

1- HISTOIRE MÉDICALE

a. Diriez-vous qu'en général votre santé est :

Excellente Très bonne Bonne Passable Mauvaise

b. De façon générale comment évaluez-vous la façon avec laquelle vous prenez soin de votre santé ?

Excellente Très bonne Bonne Passable Mauvaise

c. Est-ce que votre état de santé a changé au cours de la dernière année?

Non Oui

Si OUI, précisez:

d. Êtes-vous présentement sous les soins d'un médecin ? Non Oui

e. Date de votre dernière visite chez votre médecin:/...../.....

Raison de cette visite:.....

f. Date de votre dernier examen médical:/...../.....

Résultats:.....

h: Allergies ou réactions secondaires à l'une de ces substances?

Cochez ici si aucune allergie ____

___ Pénicilline

___ Sulfamidés

___ Aspirine

___ Codéine/opiacés

___ Iode

___ Latex

___ Anesthésie locale

Autres médicaments: Faire la liste des autres allergies

1.

2.

3.

i: Prise de médicamentsFaites la liste des médicaments prescrits que vous prenez présentement.NomCombienDepuis quandPar jour

1.

.....

.....

2.

.....

.....
3.

.....

.....
4.

.....

.....
5.

.....

.....
6.

.....

.....

Faites la **liste** des médicaments achetés sans prescription que vous prenez
présentement.

Nom

Combien

Depuis quand

Par jour

1.

.....

.....

2.

.....

.....

3.

.....

.....

4.

.....

.....

5.

.....

.....
6.

.....

.....

j. Groupe sanguin:

A ____ B ____ O ____
AB ____
+ ou -

2- BILAN DE SANTÉ

Oui	Non		Passé	Présent	Si présent :
					Depuis combien
					d'années

___	___	Cancer (type):	_____		

___	___	Maladie héréditaire:	_____		

___	___	Angine	_____		

___ ___ Infarctus

___ ___ Insuffisance cardiaque

___ ___ Hypertension

___ ___ Hypotension

___ ___ Accident vasculaire cérébral

___ ___ Asthme

___ ___ Emphysème

___ ___ Tuberculose

___ ___ Anémie

___ ___ Problème de saignements

___ ___ Problème de thyroïde

___ ___ Diabète

___ ___ Hypoglycémie

___ ___ Ulcères d'estomac

___ ___ Hépatite

___ ___ Cirrhose du foie

___ ___ SIDA

___ ___ Insuffisance rénale

___ ___ Arthrite rhumatoïde

___ ___ Arthrose

___ ___ Dépression

___ ___ États de panique/anxiété

___ ___ États suicidaires

___ ___ Autre(s), précisez: _____

3-BILAN DE SANTÉ

Questions limitées aux sujets féminins

Êtes-vous présentement sous les soins d'un gynécologue? Non Oui

Dates de votre dernier examen:/...../...../

Souffrez-vous d'une vaginite? Non Oui

Est-ce que vous utilisez des médicaments anti-fongiques pour votre vaginite?

___ Non

___ Oui

Précisez le type de votre médicament?

<u>Nom</u>	<u>Mode d'utilisation</u>	<u>Depuis quand</u>
------------	---------------------------	---------------------

1.
---------	-------	-------

2.
---------	-------	-------

QUESTIONNAIRE D'AUTO-ÉVALUATION

(Encerclez la réponse appropriée)

1. À quelle fréquence nettoyez-vous votre ou vos prothèses?

- a) Après chaque repas
- b) Matin et soir
- c) Une fois /jour
- d) Trois fois et moins par semaine
- e) Une seule fois par semaine
- f) Autre fréquence (précisez):

2. Comment nettoyez-vous votre ou vos prothèses?

- a) Rinçage à l'eau du robinet seulement sans brossage
- b) Rinçage à l'eau du robinet avec brossage
- c) Brossage avec eau et savon
- d) Brossage avec eau et pâte dentifrice
- e) Autre (précisez):

3. Enlevez-vous votre ou vos prothèses la nuit pour dormir ?

Prothèse du haut :

- a)Oui

b) Non

Prothèse du bas:

a) Oui

b) Non

- Si oui, dans quoi gardez-vous votre ou vos prothèses?

a) À l'air libre sec

b) Mouillée(s), à l'air libre

c) Dans un contenant rempli d'eau seulement

d) Dans un contenant rempli d'eau avec un agent nettoyant (type effervescent)

e) Dans un contenant rempli de rince-bouche

f) Autre (précisez):

4. Brossez-vous votre palais ? a) Non

b) Oui

- Si oui, à quelle fréquence ?

a) Tous les jours

b) Deux à trois fois par semaine

c) Une fois par semaine

d) De temps à autre mais pas à toutes les semaines

e) Jamais

5. Utilisez-vous un rince-bouche? a) Non b) Oui

- Si oui, à quelle fréquence?

- a) Tous les jours
- b) Deux à trois fois par semaine
- c) Une fois par semaine
- d) De temps à autre mais pas à toutes les semaines

- Nom du rince-bouche: _____

6. Depuis combien d'années portez-vous une ou des prothèses ?

_____ années

7. Depuis combien d'années sont fabriquées votre ou vos prothèses actuelles ?

Prothèse du haut: _____ années

Prothèse du bas: _____ années

8. Portez-vous votre ou vos prothèses pour dormir?

Haut: a) Non

b) Oui toujours

c) Oui à l'occasion

Bas: a) Non

b) Oui toujours

c) Oui à l'occasion

9. Votre ou vos prothèses bougent-elles en mangeant ?

Haut : a) Pas du tout

b) Un peu

c) Assez

d) Complètement

Bas: a) Pas du tout

b) Un peu

c) Assez

d) Complètement

10. Êtes-vous satisfait (e) de la stabilité de votre ou vos prothèses ?

Haut : a) Pas du tout

b) Un peu

c) Assez

d) Complètement

Bas: a) Pas du tout

b) Un peu

c) Assez

d) Complètement

11. Éprouvez-vous des sensations de brûlure sous votre ou vos prothèses ?

Haut: a) Jamais

b) Rarement

c) À l'occasion

d) Souvent

e) Très souvent

Bas: a) Jamais

b) Rarement

c) À l'occasion

d) Souvent

e) Très souvent

- Si oui, depuis combien de temps ?

Haut:

a) Moins de 3 mois

Bas:

a) Moins de 3 mois

b) Entre 3 mois et 1 an

b) Entre 3 mois et 1 an

c) Entre 1 et 2 ans

c) Entre 1 et 2 ans

d) Entre 2 et 3 ans

d) Entre 2 et 3 ans

e) Plus de 3 ans

e) Plus de 3 ans

12. Éprouvez-vous une sensation de sécheresse de bouche ?

a) Jamais

b) Rarement

c) À l'occasion

d) Souvent

e) Très souvent

- Si oui, depuis combien de temps ?

a) Moins de 3 mois

b) Entre 3 mois et 1 an

c) Entre 1 et 2 ans

d) Entre 2 et 3 ans

e) Plus de 3 ans

- À quel (s) moment (s) cela se fait-il le plus sentir ? (S'il y a lieu, cochez plus d'un choix)

a) Le jour sauf durant les repas

b) Durant les repas

c) En soirée

- d) Durant la nuit
 - e) Au réveil le matin
 - f) Autre (précisez):
- Que faites-vous pour remédier à ce problème (S'il y a lieu, cochez plus d'un choix)?
- a) Je bois souvent de l'eau .
 - b) J'ai toujours une bouteille d'eau avec moi
 - c) Je garde un verre d'eau sur ma table de nuit
 - d) J'utilise de la salive artificielle
 - e) Ça ne me dérange pas et donc, je ne fais rien
 - f) Autre:

13. Pour quelle(s) raison(s) voulez vous faire refaire votre ou vos prothèses ?

(s'il y a lieu, cochez plus d'un choix):

- a) Inconfortable
- b) Pas assez stable
- c) Trop vieille
- d) Bris
- e) Apparence
- f) Autre, (précisez):

14. Combien de fois consommez-vous un dessert?

- a) Un repas par jour
- b) Deux repas par jour
- c) Plus de 2 repas par jour
- d) Autre fréquence (précisez):

- Si vous consommez du dessert à tous les jours, cochez dans la liste qui suit vos types de desserts :

- a) Gâteaux b) Tarte c) Beignets d) Crème glacée e) Yogourt
 f) Biscuits g) Jell-O h) Fruits en conserve i) Tartine + confiture
 j) Barre tendre k) Barre granola l) Pouding m) Autre (précisez):

15. Dans la liste qui suit, cochez les breuvages sucrés que vous consommez au moins une fois par jour :

- a) Café sucré b) Chocolat chaud c) Thé sucré
 d) Boissons gazeuses ordinaires

16. À quelle fréquence consommez-vous des friandises sucrées (toutes formes) ?

- a) À tous les jours et plus d'une fois
 b) Une fois à tous les jours
 c) Trois à cinq fois par semaine
 d) Une à deux fois par semaine
 e) Rarement
 f) Jamais
 g) Autre fréquence (précisez)

- Dans la liste qui suit, cochez les friandises sucrées que vous avez l'habitude de consommer entre les repas:

- a) Bonbons durs b) Gomme sucrée c) Chocolat d) Bonbons mous
 e) Pastilles f) Rafraîchisseur d'haleine g) Autre (précisez):

17. Fumez-vous la cigarette ? a) Non b) Oui

- si oui: - Depuis combien d'années
 - Nombre de cigarettes par jour
 - Si pas à tous les jours, nombre par semaine

18. Fumez-vous la pipe ? a) Non b) Oui

- si oui: - Depuis combien d'années

- Nombre de pipée par jour

- Si pas à tous les jours, nombre de fois par semaine.

Annexe III

