

UNIVERSITÉ DE GENÈVE

FACULTÉ DE MÉDECINE
Section de Médecine dentaire
Département de Prévention et Pathologie buccale
Division de Médecine dentaire préventive

Thèse préparée sous la direction du Professeur Pierre BAEHNI

ETUDE SUR L'ETIOLOGIE DU NOMA :
ASPECTS MICROBIOLOGIQUES ET FACTEURS DE RISQUE

Thèse

présentée à la Faculté de Médecine
de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine dentaire

par

Denise Baratti Mayer

de

Meyrin / GE

Thèse no 630

Genève
2004

Table des matières

1	Introduction	p. 4
1.1	Sémiologie	p. 4
1.2	Historique	p. 5
1.3	Epidémiologie	p. 7
1.4	Histoire naturelle	p. 8
1.4.1	La gingivite nécrosante	p. 8
1.4.2	La phase d'état du noma	p. 10
1.4.3	Les séquelles	p. 12
1.5	Facteurs de risque	p. 12
1.5.1	La malnutrition	p. 14
1.5.2	L'hygiène buccale	p. 18
1.5.3	La flore bactérienne	p. 19
1.5.4	Les maladies intercurrentes	p. 20
1.5.5	La théorie vasculaire	p. 21
1.5.6	La théorie virale	p. 22
2	L'étude	p. 25
2.1	Matériel et méthodes	p. 25
2.1.1	Sujets	p. 25
2.1.2	Anamnèse et examen clinique	p. 26
2.1.3	Prélèvements	p. 27

3	Résultats	p. 31
3.1	Résultats de l'anamnèse et de l'examen clinique	p. 31
3.1.1	Groupe noma	p. 31
3.1.2	Groupe fratrie	p. 32
3.1.3	Groupe mal nourris	p. 33
3.2	Résultats bactériologiques	p. 33
3.2.1	Fond noir	p. 33
3.2.2	Immunofluorescence	p. 34
3.3	Résultats virologiques	p. 34
3.3.1	Sérologies virales	p. 34
3.3.2	Isolements viraux	p. 36
3.4	Méthodologie statistique	p. 36
4	Discussion	p. 37
5	Conclusion	p. 42
6	Références	p. 43
7	Annexes, Figures, Tableaux	

1 INTRODUCTION

Le noma, déjà connu dans l'Antiquité et décrit par Hippocrate, se référait initialement à tout processus gangreneux de la face et/ou des voies aériennes supérieures.^{1,2,3} Actuellement reconnu comme entité propre, il est défini comme une affection gangreneuse de la face, détruisant tout aussi bien les tissus mous que les tissus durs et affectant principalement des enfants en bas âge, en mauvaise santé générale et avec une hygiène buccale insuffisante. Chez l'adulte, seul un dysfonctionnement majeur du système immunitaire peut permettre l'apparition du noma.⁴ La maladie débute en général par une lésion ayant les caractéristiques d'une gingivite ulcéro-nécrotique mais qui montre une tendance particulière à s'aggraver en s'étendant au-delà de la muqueuse gingivale et des limites de la cavité buccale. Sans traitement l'issue du noma est souvent fatale.^{2,3}

1.1 Sémiologie

Actuellement le noma est clairement défini par rapport à d'autres affections gangreneuses bucco-faciales telles que le syndrome de Lemierre ou le granulome centro-facial, mais on le confond parfois encore avec le «noma neonatorum» menant, dans certains cas, à des diagnostics erronés et à la publication de cas de noma qui en réalité n'en sont pas.^{5,6,7}

En fait, noma et noma neonatorum sont deux entités bien distinctes en ce qui concerne présentation clinique, population à risque, étiologie, traitement et pronostic.^{8,9,10,11} Alors que le **noma** est caractérisé par un processus gangreneux limité à la face, le **noma neonatorum** présente des lésions semblables également dans la région ano-génitale.⁹ Par ailleurs, comme le suggère son nom, cette deuxième condition ne frappe que les nouveau-nés, plus souvent prématurés, alors que le noma concerne essentiellement la tranche d'âge de 2 à 6 ans, et ne survient jamais avant l'apparition des premières dents.

Si, sur le plan clinique, les deux pathologies peuvent à la rigueur être confondues en raison de la similitude dans le processus de destruction des tissus, cela ne peut plus être le cas lorsqu'on procède à des analyses bactériologiques. Le **noma neonatorum** est dû à la présence

de *Pseudomonas aeruginosa*, le germe responsable des graves septicémies qui caractérisent l'issue rapidement fatale de la maladie.^{8,9,10} L'étiologie du **noma** est, quant à elle, multifactorielle et, parmi les germes impliqués, on décrit essentiellement une association fuso-spirillaire.^{8,9}

1.2 Historique

Le noma, également connu sous les noms de «cancrum oris» ou «cancrum aquaticus» («Wasserkrebs» chez les auteurs allemands), était déjà connu d'Hippocrate, Galien et Celsus et c'est d'ailleurs au premier que l'on doit sa dénomination dérivant du grec «νέμειν» (dévorer, morceler).^{2,3} Pour Hippocrate, ce terme indiquait toute lésion destructive et ulcérée survenant dans la sphère bucco-faciale ou au niveau des voies aériennes supérieures; cet auteur ne la différenciait donc pas de certaines affections pharyngiennes ou de lésions granulomateuses faciales.^{1,2}

Au XVII^{ème} siècle, des descriptions plus précises reviennent à Bathus (1620) qui différenciait le noma des autres affections gangréneuses de la sphère buccale, et à Van der Voerde (1680). Plus tard, Lund (1728) et Van Swieten (1744) en donneront une description s'approchant de la définition actuelle. En Allemagne, Richter publie, en 1821, une importante monographie sous le titre «Der Wasserkrebs der Kinder» et aux Etats Unis c'est à Coates en 1826, et plus tard à Meigs en 1848, que l'on doit les descriptions du noma.^{1,12} En France, après les travaux de Rilliet et Barthez en 1843, c'est Tourdes,¹ à Strasbourg qui, en 1848, en donne la définition la plus exhaustive, et encore actuelle : «le noma est une affection gangreneuse de la bouche, attaquant plus particulièrement les enfants dont la constitution est altérée par une mauvaise hygiène et par des maladies graves, notamment par des fièvres éruptives, débutant par une ulcération de la muqueuse avec œdème de la face, marchant de dedans en dehors, détruisant avec rapidité les parties molles et les os, accompagnée le plus souvent d'hépatisation pulmonaire et presque toujours promptement mortelle».¹

Avec l'amélioration des conditions de vie et d'hygiène, la maladie a par la suite pratiquement disparu du monde occidental. Eckstein, au début du siècle, a observé un seul cas de noma sur une période de dix ans à Düsseldorf alors que ce même auteur, exerçant par la suite en Turquie, décrit, dans la seule région d'Ankara et sur une période de trois ans, 40 cas

de noma, dont plus de la moitié au cours d'une épidémie de paludisme, confirmant l'importance des facteurs de risque tels que carences alimentaires et affections intercurrentes débilitantes.¹³

Le noma fait une courte réapparition parmi les prisonniers japonais durant la seconde guerre mondiale³ ainsi qu'en Europe dans les camps de concentration nazis comme dans celui de Belsen¹⁴ ou encore à Auschwitz, où une détenue-médecin a observé et décrit la survenue de ce qu'elle définit comme une « épidémie » de noma durant l'année 1943 : la maladie affectait en grande partie des enfants, mais aussi des adultes, tous présentant un état de dénutrition avancé ainsi que, souvent, d'autres affections débilitantes.¹⁵

Ces dernières décennies, quelques rares cas de noma ont été décrits dans le monde occidental chez des enfants ou des adultes souffrant d'affections débilitantes ou soumis à des traitements susceptibles d'affaiblir le système immunitaire. Au début du siècle déjà, la survenue d'un noma a été décrite chez un enfant de 3 ans souffrant de leucémie myéloïde aiguë.¹⁶ Plus récemment, aux Etats Unis, on a décrit une lésion semblable chez une patiente traitée par chimiothérapie pour une leucémie myéloïde¹⁷ ainsi qu'une atteinte similaire chez un patient en cours de traitement pour une leucémie lymphoïde chronique.¹⁸ En Arabie Saoudite, on a reporté le cas de trois patients suivis pour des dyscrasies sanguines (respectivement : lymphome, réticulose et leucémie myéloïde) ayant développé, au cours du traitement, des lésions similaires à celles du noma.¹⁹ D'autres cas ont été décrits, en Grande Bretagne²⁰ et en Italie,²¹ toujours chez des patients affaiblis par une maladie sous-jacente ou subissant un traitement fortement immunodépresseur. Avec la survenue et la diffusion du VIH, quelques cas de noma ont été récemment décrits chez des patients adultes au stade SIDA.^{22,23,24,25}

Hormis ces exceptions, le noma reste donc actuellement limité aux enfants des pays en voie de développement, mais la maladie n'est nullement liée à des facteurs géographiques ou ethniques, mais aux conditions liées à la misère et aux facteurs qui, inévitablement, l'accompagnent.⁴

1.3 Epidémiologie

Le noma sévit essentiellement en Afrique, le continent le plus frappé, mais aussi dans certaines régions défavorisées d'Amérique latine (Argentine, Paraguay et Uruguay) et d'Asie, en particulier d'Inde ou de Chine. Quelques descriptions, plus rares, nous parviennent d'Afghanistan, Pakistan, Népal, Vietnam, Philippines, Nouvelle Guinée et République Dominicaine.^{4,26}

En Afrique, la diffusion du noma n'est pas la même dans les différents pays ni, à l'intérieur d'un même pays, entre les régions rurales, plus défavorisées, ou les villes.^{27,28} Les pays africains d'où nous parviennent le plus grand nombre de publications concernant cette maladie, sont ceux d'Afrique sub-saharienne et en particulier Nigeria et Sénégal, mais la totalité des nations africaines est touchée.

Selon des données de l'OMS publiées en 1998, la prévalence des patients survivants avec des séquelles de noma était en 1997, de 770'000 cas et l'incidence globale estimée du noma était de 140.000 nouveaux cas par année.²⁶ Dans certaines contrées où le noma sévit de manière importante, sa fréquence est estimée à 1-7 cas par 10'000 enfants âgés de 0 à 6 ans et peut arriver, dans les régions les plus défavorisées jusqu'à 12 cas par 10000.^{4,29}

Une étude rétrospective, sur 14 ans au Nigeria, relève 133 cas de noma aigu sur une population de 8481 enfants de moins de 16 ans (1,6 %).³⁰

La fréquence exacte du noma reste pourtant difficile à connaître et ceci pour de multiples raisons :

- . depuis 1991, l'OMS recense les cas de noma dans 23 pays, mais ce n'est que depuis 1994 qu'un programme d'action contre le noma a été mis au point avec comme un des buts principaux, la recherche épidémiologique,^{26,31,32}
- . la létalité étant élevée, souvent les enfants décèdent avant que la maladie puisse être connue des différents organismes compétents. En effet on sait que moins de 10 % des patients consultent durant la phase précoce de la maladie;^{26,33}
- . certains peuples considèrent cette maladie comme une malédiction ou une honte. Il arrive que les enfants qui survivent soient séparés de leur famille et du reste du village et vivent en

aparté, souvent avec les animaux, leur existence restant cachée. D'autres sont nomades ou trop éloignés de tout centre de santé et les malades sont donc difficiles à répertorier.^{26,34}

1.4 Histoire naturelle

Le noma est bien connu dès lors que ses séquelles dramatiques se font évidentes. Mais le début de la maladie et les éventuels facteurs déclenchants restent encore incertains. En effet, le noma sévissant essentiellement dans les régions les plus défavorisées du globe, l'anamnèse est difficile, voire impossible à recueillir. Les enfants atteints ne parviennent en consultation en quête d'un traitement, qu'avec un délai de plusieurs jours ou semaines. Dans ces conditions, les premiers stades sont rarement observés et leurs signes et symptômes quasiment impossibles à recueillir.^{3,33,34,35,36,37}

Parfois les parents mentionnent des douleurs et saignements gingivaux, accompagnés éventuellement de fièvre et malaise, dans les jours ou semaines précédant l'apparition de l'atteinte cutanée du noma. Les premiers auteurs qui mirent en relation le noma avec la gingivite ulcéro-nécrotique furent Eckstein,¹³ suivi de Jelliffe³⁸ et Emslie.³⁵ Ce dernier considérait l'exposition de l'os comme le passage de la gingivite ulcéro-nécrotique au noma proprement dit et cette définition était adoptée également par Pindborg en 1966.³⁹ Actuellement, la quasi-totalité des auteurs voit dans la gingivite ulcéro-nécrotique le précurseur du noma.^{40,41,42,43} L'inflammation gingivale aiguë est donc un signe précurseur important du noma et il convient d'en rappeler les caractéristiques.

1.4.1 La gingivite nécrosante aiguë ou gingivite ulcéro-nécrotique

La **gingivite nécrosante aiguë** (GNA), (anciennement gingivite ulcéro-nécrotique) est une affection amplement connue. Observée déjà en Grèce antique sous forme d'épidémie chez les soldats de Xénophon lors du retrait de ses troupes en Perse,^{42,44} elle a été par la suite décrite par Hunter en 1778, par Bergeron en 1859, toujours parmi des soldats, et enfin par Plaut en 1894 ainsi que par Vincent en 1898.⁴⁵ C'est Vincent en 1898 qui, le premier, avait découvert le rôle de bactéries fusiformes dans certaines formes d'angine diphtéroïde et qui rapprochait ces bacilles de ceux décrits par Bernheim dans certains cas de stomatite ulcéro-

membraneuse.⁴⁶ Des spirochètes, ainsi que des bactéries fusiformes, ont par la suite toujours été décrits dans cette condition, mais on tend à les considérer comme des micro-organismes envahissant secondairement une lésion gingivale préexistante, l'agent étiologique de la GNA restant encore obscur.^{47,48}

La GNA a été observée sous forme d'épidémie parmi les soldats durant les deux conflits mondiaux et, plus récemment, chez les étudiants d'une école de Kayenta (Arizona) située dans la Réserve des Indiens Navajo.⁴⁹ Vu le caractère épidémique de la maladie, de nombreuses tentatives expérimentales ont essayé de reproduire son caractère transmissible, mais sans succès.⁴⁵ L'inoculation, chez des chiens, de matériel provenant de la bouche d'autres chiens ayant spontanément développé une gingivite nécrosante n'a causé la maladie que si elle était associée à l'injection de corticostéroïdes.⁵⁰ Il semble donc préférable de voir ces épisodes isolés comme dûs à un partage des mêmes conditions de vie et facteurs de risque et non pas à une transmission infectieuse.^{44,49,51}

La GNA débute par une inflammation gingivale localisée ou généralisée, caractérisée par un œdème, rapidement suivi, en l'absence de traitement, de nécrose avec décapitation des papilles interdentaires. Les saignements spontanés ainsi que le caractère douloureux de l'affection motivent la consultation chez le médecin-dentiste. Les trois critères pathognomoniques de la GNA (nécrose aiguë de la papille, saignement gingival et douleur) sont souvent accompagnés de signes secondaires comme l'haleine fétide, la présence de pseudomembranes, une salivation excessive, de la fièvre et une lymphoadénopathie.^{51,52,53,54} Si le patient ne souffre pas d'immunosuppression et que des soins d'hygiène sont correctement appliqués, la maladie n'évolue en général pas au-delà du stade de la gingivite.

Chez les patients HIV+, la GNA est plus fréquente que dans le reste de la population et peut être considérée comme un marqueur de la détérioration du système immunitaire.^{45,55} En effet, il semblerait que l'apparition de la GNA coïncide avec une diminution du nombre des lymphocytes CD4 circulants.^{56,57,58,59,60} Par ailleurs chez les sidéens, la GNA est souvent réfractaire au traitement habituel et évolue en stomatite nécrosante, avec résorption de l'os alvéolaire. Dans ces cas, les seuls soins d'hygiène ne sont pas suffisants et l'administration d'antibiotiques devient indispensable.⁶⁰ Par la littérature, on connaît le cas de deux patients sidéens chez lesquels la GNA a évolué jusqu'au stade du noma et ceci malgré l'instauration d'un traitement précoce aux antibiotiques.^{22,23}

Dans le monde occidental, la GNA frappe surtout des jeunes adultes, de préférence de sexe masculin, âgés entre 22 et 30 ans, en bonne santé générale, mais soumis à des facteurs de risque comme tabagisme, stress ou hygiène buccale insuffisante.^{51,52,61}

Dans le cadre de notre étude, il convient surtout de rappeler les données concernant la population infantile. Dans les pays industrialisés, la prévalence de la GNA est de 0,1% chez les enfants de moins de 12 ans,⁴⁴ alors qu'elle frappe presque la moitié de la population infantile au Nigeria.²⁸

Malberger en Gambie relevait une prévalence de 61 % de GNA chez les enfants de 3 à 4 ans.⁶² La plupart des observations concernant les enfants ont été réalisées au Nigeria. Déjà en 1965, Sheiham trouvait des lésions gingivales aiguës chez 11 % des enfants âgés de 2 à 6 ans.²⁷ Toujours au Nigeria, des études plus récentes nous permettent d'affirmer que presque tous les enfants présentent une atteinte parodontale plus ou moins grave, avec une prévalence de GNA atteignant 42 à 50 % des sujets de moins de 12 ans.²⁸ D'après Enwonwu, la GNA était présente chez 15 % des enfants nigériens en dessous de 10 ans, avec un pic situé entre 2 et 6 ans, tous présentant un état de malnutrition et une mauvaise hygiène buccale. Lorsque le degré de malnutrition était grave, Enwonwu avait constaté une prévalence de la GNA de 23%.⁴⁰

Une étude récente conduite au Sénégal pendant une année sur une population âgée de 1 à 14 ans, rapporte une prévalence de GNA de 8,8 % pour les moins de 1 an, 44 % dans la tranche d'âge de 1 à 4 ans, 36 % pour les 5 à 9 ans et 11,2 % pour les 10 à 14 ans.⁶³

Dans une autre étude très récente effectuée en Afrique du Sud portant sur 684 patients atteints de GNA, le 73% étaient âgés de 5 à 12 ans.⁶⁴

En Inde, on sait que, sur l'ensemble des individus atteints de GNA, plus de la moitié sont des enfants de moins de 10 ans.³⁹

En résumé, on peut donc affirmer que la GNA est très fréquente parmi les enfants des pays du tiers monde. Lorsqu'elle n'est pas traitée, cette maladie peut évoluer vers le noma surtout en présence de malnutrition ou de maladie intercurrente affectant le bon fonctionnement du système immunitaire.^{28,39,40,42,65}

Enfin, et comme nous l'expliquerons en détail, une primo-infection herpétique semble jouer un rôle déterminant dans l'évolution de la GNA vers le noma.^{43,65,66}

1.4.2 La phase d'état du noma

Le noma proprement dit débute avec une **phase d'œdème**, souvent en région jugale, qui s'étend rapidement. En l'espace de quelques jours la zone se nécrose en se délimitant par rapport aux tissus sains et finalement se détache. C'est cette phase que les auteurs français

appelaient la **phase du «cône gangreneux»** terme qui décrit bien comment le défaut de surface ne rend pas compte de l'étendue des dégâts internes.³

La nécrose peut intéresser exclusivement les tissus cutanés et sous-cutanés en causant une perte de substance d'importance variable, ou alors a pu s'étendre aux tissus osseux sous-jacents qui, en l'espace de deux ou trois semaines, se séquestrent et tombent spontanément. Dans les cas les plus graves, le maxillaire et/ou la mandibule peuvent se nécroser dans leur totalité. Parfois une séquestrectomie chirurgicale s'avère nécessaire afin d'éviter d'ultérieures complications infectieuses ou cicatricielles.^{34,36,67,68} L'évolution de la maladie est rapide et affaiblit ultérieurement l'enfant, dont les conditions générales étaient déjà précaires. Par ailleurs les lésions intra-orales rendent toute alimentation impossible. Parmi les symptômes d'accompagnement, les plus fréquents sont un état de prostration extrême, parfois accompagné d'une élévation de la température, déshydratation, hypersalivation et, plus rarement, lymphoadénopathie et diarrhée.^{2,3,33,37,67}

Si, comme il arrive souvent, l'enfant ne bénéficie d'aucun support nutritionnel ni de traitement antibiotique, l'issue est fatale dans des pourcentages qui varient selon les différents auteurs en relation avec l'époque ou le lieu, mais qui se situent entre 56 % et 94 %.³ L'OMS en 1999 rapportait un taux de mortalité de 90 % (WHO 1999). Les causes du décès sont en général la septicémie ou la bronco-aspiration de matériel nécrosé ou encore une complication de la maladie sous-jacente.^{3,37} Dans l'étude conduite par Tempest de 1962 à 1965 sur 250 cas de noma au Nigeria, l'administration d'antibiotiques ou sulfamidés, associée à la réhydratation et à la prise en charge en milieu hospitalier, a réduit la mortalité à 8 %. L'effet bénéfique des sulfamidés avait également été mentionné par Eckstein en 1940.^{3,13,38} Ces affirmations, non récentes, se basent sur l'observation d'un certain nombre de cas, mais aucune de ces études ne permet de faire réellement la part entre le bénéfice apporté par le support nutritionnel et la réhydratation et celui dû aux antibiotiques. Par ailleurs, si les antibiotiques sont indispensables pour prévenir les complications septiques pouvant entraîner le décès du malade, ils n'ont que peu ou pas d'influence sur la progression locale de la maladie. En effet, une fois la lésion installée, la nécrose est inévitable et même l'introduction d'un traitement antibiotique ne permet pas le retour au «status quo ante».⁴⁰

1.4.3 Les séquelles

Alors que la maladie se développe rapidement, sa guérison est longue et se solde par la présence de séquelles majeures, stigmates de la pathologie. En effet l'importante perte tissulaire et osseuse secondaire à la nécrose défigure gravement les patients. Cette phase correspond à la fermeture de la plaie grâce au processus de cicatrisation comportant la formation d'un tissu fibreux extrêmement adhérent et consistant, et menant à la contraction de la plaie. Ces adhérences cicatricielles réduisent en apparence l'importance de la perte cutanée, mais peuvent mener à d'importantes séquelles fonctionnelles, comme la constriction permanente des mâchoires. En effet, le vestibule buccal peut être complètement oblitéré et le tissu fibreux s'étend dans l'épaisseur des muscles de la mastication. Par ailleurs peuvent se développer une ossification secondaire des muscles masticatoires ou une vraie synostose maxillo-mandibulaire qui rend impossible l'ouverture de la bouche.^{33,34,67,68,69,70,71,72,73} Si le processus cicatriciel intéresse l'articulation temporo-mandibulaire elle-même, les conséquences sur la croissance mandibulaire seront inévitables.^{33,74}

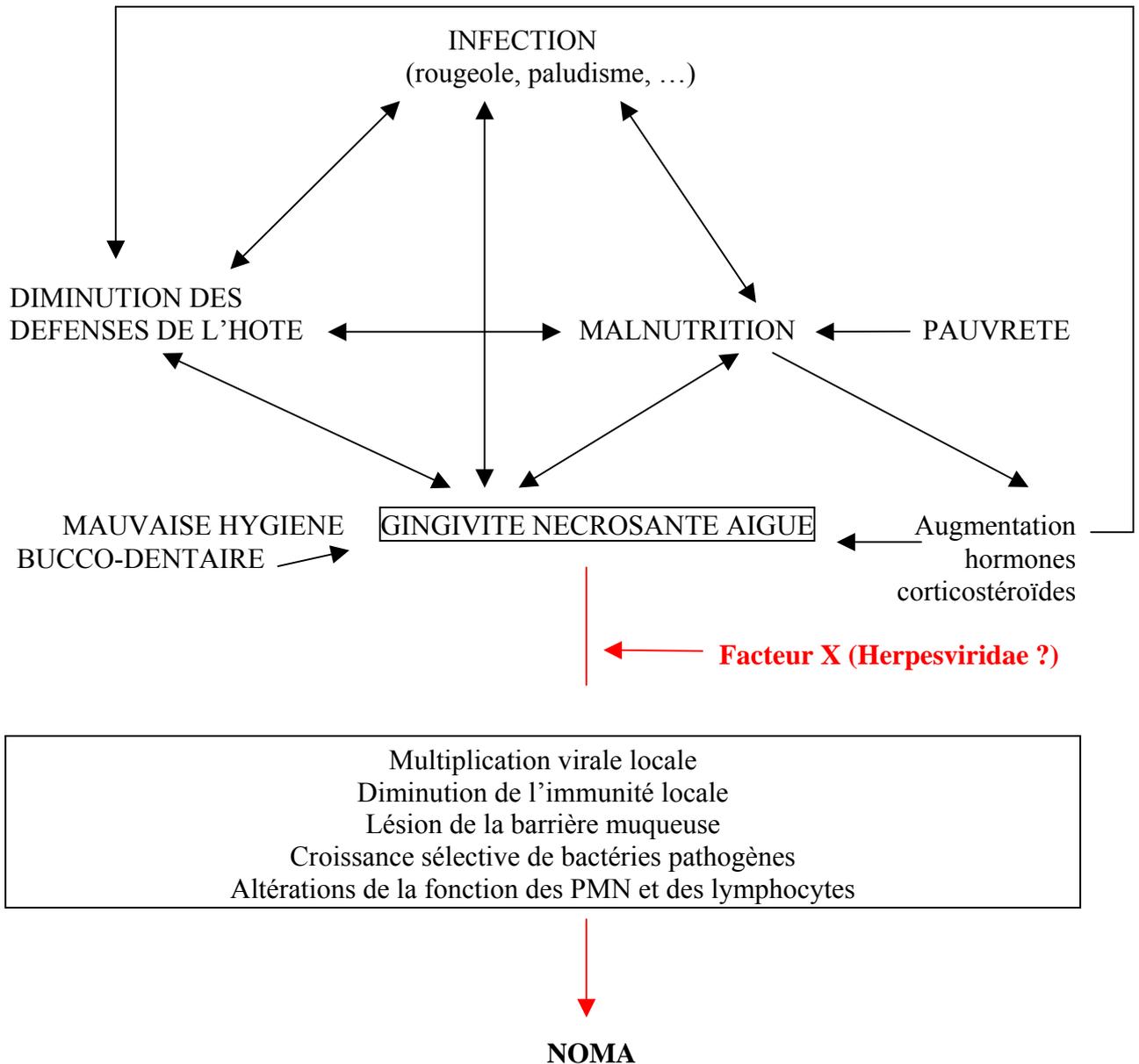
Différents auteurs ont tenté d'élaborer des classifications du noma selon l'étendue et la localisation de la perte de substance cutané-osseuse.^{7,75} Montandon a élaboré une classification plus simple, basée sur les principes de reconstruction chirurgicale et les difficultés qui y sont liées⁶⁸ (**Fig.1**) et c'est cette classification qui est actuellement utilisée par l'OMS pour décrire les séquelles de noma.⁷³

1.5 Facteurs de risque

De nombreux facteurs ont été incriminés dans l'étiologie du noma, chacun cédant, avec le temps, sa place au suivant comme élément déterminant. En réalité, tous les facteurs doivent être retenus, mais seule leur association permettra d'expliquer, dans une minorité de cas, l'apparition de la maladie. Parmi ces facteurs, nous allons tout d'abord passer en revue les carences nutritionnelles, avec leurs conséquences sur la barrière muqueuse, sur la salive et sur la sécrétion de corticoïdes et cytokines, sans oublier les aspects liés au sevrage. Le paragraphe suivant sera consacré au problème de l'hygiène bucco-dentaire et à la présence d'une flore

buccale pathogène. Nous décrivons encore le rôle des maladies intercurrentes et celui du traumatisme local. Pour finir nous aborderons la question de la théorie virale.

Le schéma suivant (modifié selon Enwonwu)³⁷ résume l'ensemble des facteurs impliqués dans la pathogenèse du noma.



On remarque que plusieurs facteurs de risque connus favorisent le développement de la GNA de manière plus ou moins directe. Ce schéma permet en outre de voir que le facteur déterminant pour le passage de la GNA au noma n'est pas encore établi. Il pourrait s'agir de l'aggravation d'un ou des facteurs favorisants ou alors de l'addition d'un facteur supplémentaire (Herpesviridae ?) qui, en intervenant à plusieurs niveaux (encadré), permettrait ainsi la progression de la lésion.

1.5.1 La malnutrition

Déjà dans les premières descriptions du noma, la malnutrition était considérée comme facteur prépondérant, ses conséquences sur le système immunitaire étant bien connues. A l'époque, on se limitait aux observations anatomiques, comme celle de Meckel (1781-1833), qui avait observé, chez les sujets mal nourris, une atrophie du thymus.⁷⁶ Rappelons que Simon en 1845, avait défini le thymus comme «le baromètre de la malnutrition».⁷⁶

On sait que la **malnutrition protéino-calorique** (protein-energy malnutrition - PEM -) cause, spécialement chez les enfants, une atrophie du tissu lymphoïde, en particulier des aires T-dépendantes de la rate, du thymus, de l'anneau de Waldeyer et des ganglions, avec une diminution du nombre de lymphocytes et, surtout, du rapport CD4+/CD8+.^{76,77} L'immunité cellulaire est donc diminuée en présence de PEM. L'immunité humorale, elle, semble conservée en ce qui concerne les immunoglobulines déjà produites, mais devient insuffisante quant à la production de nouveaux anticorps dirigés vers les antigènes présentés par les cellules de type T.^{76,77,78} Ceci est d'autant plus intéressant lorsque l'on sait que la réponse inflammatoire gingivale chez l'enfant se caractérise essentiellement par la présence de lymphocytes T, alors que chez l'adulte, les cellules les plus représentées sont les lymphocytes B.⁷⁹

Le nombre et l'activité des PMN sont diminués en cas de malnutrition et il est bien connu que les personnes avec déficit quantitatif ou qualitatif des PMN (neutropénie cyclique, agranulocytose, maladie de Chediak-Higashi) montrent souvent des lésions gingivales sévères.^{44,47,80,81}

Parmi les carences d'éléments isolés, les plus importantes pour le système immunitaire sont probablement celles en vitamines A et C ainsi qu'en fer et zinc et, bien entendu, les carences des éléments nécessaires à la synthèse des protéines.⁷⁶

Il a été démontré que la cystéine et la méthionine sont réduites de manière significative en cas de PEM. Encore plus importante serait la glycine indispensable dans tous les processus de réparation du collagène.⁸²

La carence en vitamine A cause une atrophie des tissus lymphoïdes avec diminution des lymphocytes circulants et de la production d'anticorps ainsi qu'une diminution de la mobilisation des macrophages.^{76,77} Comme preuve de la protection que confère la vitamine A envers les infections, nous citerons qu'avant l'ère antibiotique cette substance était nommée «anti-infective vitamin» et utilisée, avec un certain succès, comme moyen thérapeutique dans certaines infections à Streptocoques (pneumonie, fièvre puerpérale, scarlatine). Dans une

étude londonienne de 1932 sur 300 enfants atteints de rougeole, l'administration de vitamine A semble avoir réduit la mortalité de 8 % à 3 %.⁸³ Le succès thérapeutique de cette vitamine chez les enfants africains atteints de rougeole a été démontré par différentes études si bien qu'un tel traitement est actuellement recommandé par l'OMS.^{76,84}

La vitamine C, quant à elle, est indispensable au bon fonctionnement des neutrophiles et des macrophages (chimiotaxie et phagocytose) et sa carence augmente la susceptibilité aux infections. Elle ne semble par contre pas affecter la production d'anticorps.⁷⁷

La carence en zinc, qu'elle soit héréditaire ou acquise, mène à une atrophie des tissus lymphoïdes, avec affaiblissement de l'immunité cellulaire, une diminution de la phagocytose par les macrophages et enfin un ralentissement des processus de réparation tissulaire.⁷⁷

Le déficit en fer est le plus connu des problèmes nutritionnels. Le fer est nécessaire à l'activité des NK, des neutrophiles et des lymphocytes. La réponse aux antigènes de Herpes simplex est amoindrie en cas de déficience en fer mais s'améliore lorsqu'une thérapie martiale est instaurée.⁷⁷

Les dysfonctions immunitaires associées à la malnutrition sont donc nombreuses, à tel point que cette condition a été reconnue sous le nom de «Nutritionally Acquired Immune Deficiency Syndrom» (NAIDS).^{76,85} Les nouveau-nés mal nourris sont particulièrement à risque en raison de leur système immunitaire immature et de leurs basses réserves en protéines. Parmi eux, les enfants «low-birth-weight» dont la proportion atteint 41 % en Afrique (ce taux est de 8 % dans les pays industrialisés), montrent un risque d'infection particulièrement accru durant les deux premières années de vie.⁷⁷ L'association NAIDS et maladies communes de l'enfance est une cause majeure de mortalité infantine dans les pays en voie de développement.^{76,85} Ajoutons à cela l'étroite relation entre NAIDS et AIDS (SIDA), la malnutrition liée à l'AIDS causant fréquemment le développement de NAIDS, ce qui aggrave ultérieurement les déficiences du système immunitaire.^{76,85} Il est par ailleurs intéressant de remarquer les importantes similitudes entre AIDS et malnutrition protéino-calorique en ce qui concerne leur influence sur le système immunitaire^{76,85} (**Tab. 1**).

La malnutrition a des effets sur l'immunité générale, mais elle influence également l'immunité locale avec des conséquences directes au niveau du parodonte, sans oublier ses répercussions sur la flore buccale : les enfants mal nourris montrent une prédominance de flore anaérobie, en particulier des bâtonnets à Gram négatif.⁸⁶ Quant aux spirochètes, ils sont présents chez 88 % des enfants nigériens mal nourris, mais ne se retrouvent chez aucun des enfants nourris normalement.⁸⁶ Rappelons à ce propos que certaines bactéries peuvent être directement responsables de résorption de l'os alvéolaire.⁸⁷ Comme nous allons le développer

dans les paragraphes qui suivent, le parodonte possède des mécanismes de défense aspécifiques (barrière muqueuse et salive), et des défenses spécifiques liées à la présence d'anticorps et de cellules immuno-compétentes.⁵⁸ Une fois la barrière muqueuse rompue, l'inflammation devient la réaction d'un organisme sain à tout facteur pathogène et c'est à travers la phagocytose, la production d'anticorps et l'activité des lymphocytes T que l'hôte va tenter d'éliminer l'agresseur. Il est par ailleurs intéressant de rappeler que les défenses du parodonte ne sont pas les mêmes chez l'enfant et chez l'adulte. En effet, alors que la réponse inflammatoire chez l'individu adulte se caractérise principalement par la présence de lymphocytes B, ce sont les lymphocytes T qui sont le plus représentés dans la réponse inflammatoire gingivale chez l'enfant^{79,88} et ce sont justement les lymphocytes T qui subissent le plus les conséquences de la malnutrition. On comprend dès lors comment le parodonte d'un enfant gravement mal nourri devient plus susceptible aux parodontopathies ou à leur évolution.

Concernant l'efficacité de la **barrière muqueuse**, on sait que certaines carences alimentaires, particulièrement un apport insuffisant en vitamines, mènent à une lésion progressive des muqueuses avec augmentation de leur perméabilité et, par conséquent, diminution de la résistance à la colonisation et à l'invasion microbienne.^{77,83,89} Il semble par ailleurs que les conséquences de la malnutrition sur l'intégrité tissulaire soient d'autant plus importantes que l'individu est jeune.⁴⁰

Quant à la **salive**, de nombreuses études ont prouvé que sa quantité, ses caractéristiques physico-chimiques et ses propriétés anti-microbiennes sont influencées par la malnutrition. La simple diminution du flux salivaire contribue à la stagnation de résidus alimentaires et à la formation de plaque. La salive des sujets présentant une malnutrition protéino-calorique montre une diminution progressive de son contenu en protéines, ferritine et arginase.⁹⁰ En l'absence de salive, on observe également un déséquilibre dans la flore bactérienne avec augmentation du nombre de bactéries potentiellement pathogènes, en particulier des anaérobies.⁸⁶ Les raisons de ce déséquilibre ne sont pas claires, mais une raison pourrait être reconnue dans le fait que l'arginine est un élément indispensable au métabolisme de certains micro-organismes et que la salive des sujets mal nourris se trouve être carentielle en arginase.^{90,91} Par ailleurs, les sujets mal nourris montrent une nette diminution des IgA et de l'amylase salivaires ainsi qu'une diminution du pouvoir d'agglutination des bactéries.^{80,92}

La malnutrition influence également **la sécrétion de corticoïdes**. Chez les sujets mal nourris on observe en effet une augmentation du cortisol sanguin par réduction du catabolisme stéroïdien sans que la synthèse en soit affectée. Ainsi, le taux plasmatique de

cortisol chez les enfants mal nourris est deux fois plus élevé que chez les enfants bien nourris du même âge.⁹³ A part son effet immunosuppresseur, il est reconnu que le cortisol cause une diminution de l'activité mytotique dans les tissus épithéliaux, une réduction de la synthèse du collagène ainsi qu'une inhibition de la prolifération et de la migration des fibroblastes. Ceci a des conséquences évidentes sur l'intégrité de la barrière muqueuse et sur les processus de guérison du parodonte.⁹⁴ Parallèlement, on remarque une augmentation du niveau sérique de hyaluronidase, un enzyme qui semble jouer un rôle dans la résorption osseuse. Par ailleurs les corticoïdes inhibent le processus de la phagocytose, qui représente un des principaux mécanismes de défense du parodonte.⁹⁴ Outre cette action directe, les corticoïdes peuvent constituer un substrat nutritionnel pour certaines bactéries. *Prevotella intermedia*, un micro-organisme fondamental dans le développement de la GNA⁹⁴ est par exemple capable de remplacer dans ses nutriments, la vitamine K par les hormones stéroïdiennes.⁸⁸ L'interaction malnutrition-corticostéroïdes peut donc être un facteur important et encore incomplètement étudié dans l'étiologie de la GNA et de la progression de celle-ci au stade du noma. A ce propos il faut signaler que Selye, en 1953, avait observé des lésions similaires au noma chez des rats soumis à l'administration de cortisone et à traumatisme mécanique répété au niveau des incisives inférieures.⁹⁵ Rappelons également que lors de tentatives de GNA expérimentale sur des chiens, Wouters et Van Campen ont pu démontrer le caractère transmissible de la GNA, seulement si le chien recevait de manière régulière, des injections de corticostéroïdes.⁵⁰

L'action des cytokines est également entravée en cas de malnutrition. Les cytokines sont des polypeptides produits par les phagocytes, les lymphocytes B et T, les fibroblastes et certaines cellules endothéliales, en réponse à un stimulus inflammatoire. Elles constituent une importante voie de défense de l'organisme. Parmi elles, on reconnaît les interleukines (Il-1 à Il-29), les interférons (IFN- α , β , γ), les «tumor necrosis factors» (TNF- α , β) et les différents «growth factors». Ces molécules agissent sur la prolifération, l'activation et la différenciation des leucocytes, fibroblastes, ostéoblastes, sur les premières phases de l'inflammation et sur les relations entre les différentes cellules immunocompétentes.^{58,82,96} Or les facteurs nutritionnels influencent la synthèse, la libération et l'action des cytokines. Ainsi, lors de carence en protéines, zinc et magnésium, les monocytes stimulés montrent une faible libération d'Il-1, qui ne provoque par ailleurs qu'une réponse insuffisante.^{82,97} La déficience en vitamine A cause une diminution de l'activité des cellules NK ainsi qu'une réduction dans la production d'IFN- γ , un facteur clé dans les processus de guérison, considéré par ailleurs comme puissant activateur des macrophages.^{58,96} On suspecte également l'IFN- γ de jouer un

rôle en limitant la résorption osseuse causée par l'Il-1 β .⁹⁸ En effet, ces interleukines, en stimulant une réponse inflammatoire importante, peuvent parfois avoir un effet négatif sur le parodonte, en particulier Il-1 β , connue, *in vitro*, pour stimuler la libération d'enzymes lytiques ainsi que la résorption osseuse.⁹⁸

Les effets négatifs des différents facteurs de risque qui viennent d'être énumérés sont encore accrus par certaines habitudes ethniques liées au **sevrage**. Il faut rappeler qu'en Afrique, les enfants, déjà «low-birth-weight» dans une proportion de 41 %, sont allaités jusqu'à l'âge de deux ans environ et bénéficient pendant cette période d'une alimentation certes déficiente, mais encore à peu près suffisante en acides aminés essentiels avec un apport d'immunoglobulines par le lait maternel.⁷⁷ Une tradition veut cependant que l'allaitement soit interrompu brusquement et les nourrissons se trouvent ainsi privés du jour au lendemain de l'apport protéique et des immunoglobulines. Ils doivent rapidement passer à une alimentation passablement déséquilibrée à prépondérance glucidique, aux dépens de vitamines, acides aminés essentiels et minéraux.^{11,37} C'est à cette époque que peut apparaître le kwashiorkor qui, dans certains dialectes africains signifie « la maladie de l'enfant sevré » ou « la maladie de l'enfant quand naît son cadet ». C'est à ce moment là que les enfants sont le plus susceptibles à toutes sortes d'infections intercurrentes. En effet, c'est bien à l'âge de deux ans environ qu'on assiste aux premières crises de malaria, à la primo-infection à CMV ou à EBV et à la rougeole.³⁴ Ces dernières infections ont, comme nous le verrons plus tard, une grande importance dans l'apparition de la plupart des cas de noma.

1.5.2 L'hygiène buccale

Le rôle d'une mauvaise hygiène buccale dans l'étiologie de la GNA est connu depuis la publication des premières descriptions de la maladie. Il a été particulièrement bien étudié parmi les enfants du tiers monde, notamment en Inde et en Afrique.^{27,28,39,40,62,99,100,101,102} Dans ces pays, la brosse à dents est très peu utilisée. Au Nigeria, par exemple, on sait qu'elle n'est employée que par un cinquième environ des enfants, principalement dans les villes du Sud du pays, alors que dans les zones au Nord, rurales et pauvres, les enfants utilisent plutôt des «chewing sticks» ou se limitent à frotter leurs dents avec les doigts et un peu d'eau.²⁸

Parmi les nombreuses études sur le sujet, celle conduite au Nigeria par Taiwo¹⁰² est significative, car elle montre de façon convainquante l'interdépendance entre les mauvaises habitudes d'hygiène et la présence de GNA chez les enfants. Dans une population de 438

enfants nigériens de moins de 12 ans, Taiwo a pu séparer trois groupes : un premier formé d'enfants ayant une bonne hygiène buccale, un second groupe avec une hygiène insuffisante et un troisième comprenant les sujets avec une très mauvaise hygiène. Dans l'ensemble du collectif, la GNA touchait environ 28 % des enfants, mais cette prévalence était très différente en fonction du degré d'hygiène buccale : elle passait de seulement 2,4 % dans le premier groupe (bonne hygiène) à 62 % dans le deuxième, pour atteindre un taux de presque 70 % chez les enfants du troisième groupe, ayant une hygiène très mauvaise.¹⁰² Par ailleurs, comme Emslie avant elle, Taiwo, a également remarqué que même parmi les enfants avec une hygiène relativement adéquate, on retrouvait des lésions aiguës chez 2 % des sujets, ce qui confirme le rôle d'autres facteurs dans l'étiologie de la maladie, comme par exemple celui de la malnutrition.^{35,102}

1.5.3 La flore bactérienne

La caractéristique haleine fétide des enfants atteints de noma a très vite suggéré la prédominance d'une flore buccale anaérobie. Il est cependant difficile de mettre en relation une symptomatologie ou un signe clinique avec une particulière espèce bactérienne parmi les centaines d'espèces bactériennes différentes que l'on trouve dans la cavité buccale. Lors des premières observations microscopiques sur la flore des marges de lésions de noma, on a pu mettre en évidence des «bacilles fusiformes et spirillaires».¹³ Des études successives ont confirmé la présence de *Bacillus fusiformis* et *Borrelia vincenti*.^{2,35} Des spirochètes accompagnés d'une flore bactérienne mixte étaient également mis en évidence par Jelliffe en 1952. Même si basées exclusivement sur des observations sous microscope et avec des moyens d'identification limités, ces premières descriptions, ont toujours suggéré la présence de fusobactéries (*Bacillus* ou *Fusiformis fusiformis*) et de bactéries pigmentées (*Bacteroides melaninogenicus*).¹⁰³

Les techniques microbiologiques actuelles ont permis de mieux identifier et typiser les germes que l'on trouve dans ces prélèvements. Ainsi, *Prevotella melaninogenica*, *Corynebacterium pyogenes*, *Fusobacterium nucleatum*, *Bacteroides fragilis*, et *Bacillus cereus* ont été mis en évidence dans les lésions de noma.²⁹ Les études plus récentes ont également montré, dans la plupart des cas, la présence de *Prevotella intermedia* et de *Fusobacterium necrophorum*, anaérobie strict, qui semble jouer un rôle fondamental dans l'étiopathogénèse du noma.^{29,37,43,103,104}

Malgré le nombre d'études relativement élevé, nous pouvons remarquer que certaines des bactéries connues comme importantes dans les cas de parodontite agressive (*Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Peptostreptococcus micros*, et *Porphyromonas gingivalis*) n'ont jamais été recherchées chez les enfants atteints de noma. Or, un des buts de notre travail a précisément été la recherche de ces bactéries chez ces enfants et la comparaison de cette flore avec celle d'enfants non atteints de noma.

1.5.4 Les maladies intercurrentes

Toute affection débilitante affaiblit ultérieurement un système immunitaire déjà compromis par la malnutrition, et va favoriser la progression de la GNA vers le noma. De nombreuses maladies ont été de tout temps mises en relation avec cette progression : rougeole, malaria, varicelle, typhus, tuberculose^{3,13,40} et, plus récemment, le SIDA.^{11,29,42,105} Parmi ces maladies, la rougeole a été très souvent mentionnée comme ayant un rôle majeur.^{1,3,29,40,106} Au début du siècle déjà, on avait décrit chez les enfants malades de rougeole, la disparition de la réaction cutanée à la tuberculine.¹⁰⁷ *In vitro*, il a été prouvé qu'une infection des cellules mononuclées par le virus de la rougeole diminue la réponse cellulaire, la sévérité de cette immunosuppression temporaire étant comparable à celle, permanente, provoquée par le SIDA.^{108,109}

La relation entre la rougeole et le noma reste une hypothèse, mais vu que grand nombre d'auteurs du siècle passé, mais également plus récents^{1,3,29,40} retiennent qu'elle puisse jouer un rôle prépondérant dans l'étiologie du noma, il nous semble intéressant d'aborder ses mécanismes d'immunosuppression. On a décrit un effet cytotoxique direct du virus de la rougeole sur les lymphocytes T activés, mais aussi une diminution de la production et de l'activation de facteurs immunorégulateurs comme certaines interleukines, en particulier l'Il-12.^{109,110} L'immunosuppression caractérisant la rougeole intervient dès la résolution de l'exanthème et perdure en général 2 à 6 semaines, parfois jusqu'à 6 mois. Cette période est caractérisée par une forte expression de Il-10 et Il-18. Une étude *in vitro* semble attribuer à Il-10 un rôle dans cette immunosuppression à travers un dysfonctionnement des cellules dendritiques.¹¹¹ On remarquera encore que juste après l'apparition de l'exanthème, on assiste à une importante leucopénie avec disparition de près de 90% des lymphocytes circulants, ainsi qu'à une diminution d'environ 15% des monocytes. La leucopénie serait due à l'apoptose des cellules qu'elles soient infectées ou non. En ce qui concerne la mort des

cellules non infectées, celle-ci pourrait être en relation avec les taux importants de IL-18 qui semble les sensibiliser à l'apoptose.¹¹¹ La restauration du nombre de lymphocytes se prolonge sur quelques mois.¹¹¹ Par ailleurs, les enfants atteints de rougeole peuvent avoir un apport calorique ultérieurement réduit, ainsi qu'une diminution de la mobilisation de vitamine A hépatique. La maladie peut rapidement précipiter un état de malnutrition préexistant, jusqu'au stade du kwashiorkor ou du marasme avec, dans la majorité des cas, une issue fatale.⁸⁴ Il faut aussi rappeler que les enfants africains atteints de rougeole présentent fréquemment de profondes lésions ulcéreuses de la muqueuse buccale. La capacité de réparation tissulaire étant insuffisante (carence en vitamine A), ces lésions peuvent être colonisées par une flore anaérobie et progresser jusqu'à la stomatite nécrosante et au noma.^{29,37,77} Il s'agit de lésions parfois si destructives qu'elles ont été nommées «noma-like postmeasles ulcerations» tout en tenant compte que leur étiologie et parfois leur localisation ne sont pas les mêmes.¹¹²

Une étude conduite au Zaïre sur 55 enfants atteints de rougeole, dont 30 étaient, en plus, mal nourris, a montré que chez ces derniers la durée moyenne de la maladie était prolongée avec une mortalité élevée (50 %) malgré un traitement hospitalier et un support nutritionnel. Par ailleurs tous les 30 enfants ont développé une surinfection (broncho-pneumonie ou candidose buccale) et huit d'entre eux présentaient une stomatite ulcéro-nécrotique. Par contre, parmi les 25 jeunes sujets en bonnes conditions générales, la rougeole s'est résolue rapidement sans surinfections et avec un taux de mortalité nul.¹¹³ Malgré les campagnes de vaccination régulièrement entreprises par l'OMS, seulement 30 à 40 % des enfants nigériens sont au bénéfice d'une immunisation active et, au Niger, il semblerait que le taux d'enfants vaccinés contre la rougeole, ne dépasse pas 25 % (www.unicef.org/statis/country_1Page127.html, 22 March 2001). D'une façon générale, cette maladie reste la cause de décès pour plus d'un million d'enfants chaque année dans les pays du tiers monde.¹⁰⁹

1.5.5 La théorie vasculaire et le traumatisme local

Comme toute lésion buccale, les lésions traumatiques dues à l'éruption des dents pourraient déclencher le noma.^{11,29} L'âge d'apparition de la maladie correspond en effet à celui de l'éruption des molaires de lait dans les segments latéraux, là où débute précisément la nécrose. Il est cependant difficile de faire la part des choses, puisque à cet âge ces enfants sont aussi sevrés et peuvent également souffrir de malnutrition grave ou de maladies intercurrentes.¹¹

Pour expliquer la nécrose, certains auteurs ont évoqué un mécanisme ischémique par thrombose artérielle localisée ou par microthromboses capillaires. L'importance de la vascularisation de la face avec une séparation entre réseau superficiel et réseau profond, ainsi que l'existence de lésions bilatérales exclut la première hypothèse (thrombose artérielle).^{11,114,115,116} Quant à la seconde (microthromboses capillaires), elle est vraisemblablement plus plausible mais, la plupart des auteurs lui attribuent un rôle secondaire à la suite d'une infection.^{11,114,116} S'ajoute à cela l'ischémie tissulaire due à la pression continue sur la joue de l'enfant, porté durant toute la journée sur le dos de sa mère ou couché pendant la nuit sur les paillasses fermes ou à même le sol.^{3,11,33} Cette ischémie n'est certainement pas la cause du noma, mais s'ajoutant aux autres facteurs, elle peut contribuer à son extension.

L'importance de tous ces facteurs dans l'étiologie du noma fait l'unanimité dans la littérature, mais il faut remarquer que ces conditions sont communes à l'ensemble des enfants africains de cette tranche d'âge. Il nous est donc encore difficile d'expliquer pourquoi seule une minorité d'entre eux développe la maladie. Une réponse à ce problème pourrait se trouver dans les relations entre les infections virales à expression buccale et le noma. C'est ce qui va être discuté dans le prochain chapitre.

1.5.6 La théorie virale

Comme nous l'avons vu, l'étiologie et la pathogénie de la GNA dépendent de la présence de bactéries pathogènes chez un hôte aux défenses immunitaires insuffisantes. Dans une étude clinique de 1982, Loesche confirmait la présence constante de *Treponema*, *Selenomonas* sp., *B. melaninogenicus* ssp. et *Fusobacterium* sp. dans la flore pathognomonique de la GNA, leur quantité montrant une diminution drastique après traitement antibiotique. Mais cet auteur, comme Emslie³⁵ et Pindborg,³⁹ avait déjà insisté sur le fait que si ces germes sont toujours présents lors de GNA, ils n'en sont pas forcément la cause initiale. Des facteurs prédisposants doivent également être envisagés et parmi eux, une précédente infection virale.^{61,117}

Par la suite, certaines corrélations ont été mises en évidence entre GNA et infection à Cytomégalovirus (CMV)^{61,65,66,118,119}: l'âge moyen qui, dans les pays en voie de développement, est le même pour l'apparition de la GNA et pour une primo-infection à CMV

^{61,65} et le fait que la GNA et la réactivation d'une infection à CMV sont des conditions fréquemment observées chez les homosexuels masculins.⁶¹

Rappelons que l'infection à CMV est relativement fréquente, sa prévalence dans certaines contrées atteignant le 80 % de la population, alors que la maladie clinique qui en découle l'est moins, la plupart des infections étant asymptomatiques. Dans les pays industrialisés, le CMV reste cependant un agent pathogène redoutable lors des transplantations de moelle ou d'organe. Il est également une cause de retard mental en cas d'infection congénitale (1% d'enfants infectés à la naissance en France).¹²⁰ Cette infection s'avère par ailleurs dangereuse dans tout hôte immunocompromis.^{108,120,121} Le CMV appartient à la famille des *Herpesviridae* tout comme le virus *Herpes simplex de type 1 et 2*, le virus de *Epstein-Barr*, le *HHV-6*, le *HHV-8* et le virus de *Varicella-zoster*. Il se réplique dans les cellules épithéliales et endothéliales, dans les fibroblastes, dans les macrophages, mais aussi directement dans les leucocytes. Comme les autres virus du groupe *Herpes*, il persiste à l'état latent dans les cellules de l'hôte (monocytes et progéniteurs des macrophages et des granulocytes)¹²⁰ et peut se réactiver lors d'une baisse des défenses immunitaires.^{61,108,121} Lors d'infection à CMV, le rapport entre lymphocytes «T-helper» et «T-suppressor» est inversé, ce qui peut expliquer la faiblesse des réponses immunitaires ainsi que la fréquence des surinfections bactériennes ou fongiques.^{121,122} D'autre part, CMV est capable de coder pour des protéines inhibitrices du système du complément, et ainsi résister à la lyse par le complément.^{123,124} Par ailleurs, CMV pouvant infecter directement les PMN, il semblerait que leur activité puisse en être affectée (diminution de l'activité chémotactique et de la réponse phagocytaire, augmentation de l'adhérence entre PMN et endothélium d'où difficulté de migration des PMN vers les sites infectés).¹⁰⁸ Il semblerait en outre que le CMV puisse causer l'augmentation de l'IL-1 β ¹²⁵ que l'on suspecte pouvoir jouer un rôle dans les parodontopathies.⁶⁶ En ce qui concerne les interleukines, le CMV, comme le virus de la rougeole,¹¹¹ semble induire la production de IL-10, responsable en partie de cet échappement immunologique qui caractérise ces deux virus.¹²⁰

Alors que dans les pays industrialisés la séropositivité pour le CMV reste basse jusqu'à la puberté, dans les pays en voie de développement, la quasi-totalité des enfants est séropositive avant l'âge de 10 ans. L'âge de la séroconversion à CMV correspond d'ailleurs à l'âge de majeure incidence de la GNA.^{61,65}

Une étude conduite au Nigeria confirme ce qui précède. Vingt-deux enfants atteints de GNA ont été examinés, ainsi que quarante enfants sans gingivite, dont vingt mal nourris et vingt en bonnes conditions générales. Dans le premier groupe (GNA), 68 % des enfants se

sont révélés être séropositifs pour une précédente infection à *Herpesviridae* (EBV-1, CMV, HSV et HHV-6 confondus), 59 % pour le CMV et 27 % pour EBV-1. Dans le groupe sans GNA par contre, seulement 5 % des enfants montraient un précédent contact avec CMV et 10 % un contact avec tout virus du groupe *Herpes*, sans différence entre les sujets mal nourris et ceux en bonnes conditions générales. Les auteurs ont trouvé une présence significative de CMV et EBV-1 dans le fluide gingival des enfants atteints de GNA ce qui semble confirmer une relation pathogénique entre infection à CMV – ou avec d’autres virus du groupe *Herpes* – et la GNA.⁶⁵

Une infection gingivale à *Herpesviridae* peut mener à une lésion de la barrière muqueuse et à une diminution de l’immunité, avec multiplication de micro-organismes pathogènes et développement d’une GNA.^{65,66,118,126} Basées sur la même hypothèse, des études récentes ont postulé la progression de la GNA vers le noma suite à une infection virale par un virus de la famille des *Herpesviridae*.^{37,43}

Comme nous l’avons vu, les infections gingivales à CMV ou EBV, peuvent causer une diminution des défenses locales, et permettre ainsi l’évolution de la GNA vers le noma. Un des buts de notre étude était, précisément, d’établir si des sujets atteints de noma ont souffert d’une infection antécédente à *Herpesviridae* ou *Morbillivirus*, en les comparant à des enfants vivant dans des conditions semblables, mais exempts de maladie nomateuse.

Le schéma de la page 13 résume l’ensemble des facteurs de risque possibles à l’origine du noma. Les interrelations entre infection, diminution des défenses et malnutrition, sont mises en évidence par des flèches à double sens. On remarque que tous les facteurs de risque mènent à la série d’événements que l’on retrouve encadrés dans le centre du schéma. Quant à la transition de la GNA vers le noma, elle est rappelée par la flèche verticale dans la partie inférieure du schéma. Quant à la cause de cette transition, le schéma rappelle qu’elle est encore inconnue et pourrait résulter de l’aggravation de tous les facteurs cités en amont ou d’un facteur X encore méconnu.

2 L' ETUDE

Notre étude a voulu caractériser, sur le plan bactérien, viral et sérologique des enfants présentant un noma et des enfants exempts de maladie nomateuse. Il existe peu d'études scientifiques récentes visant à identifier la flore bactérienne du noma. Nous aimerions mentionner que malgré le fait que le lien étiopathogénique entre la GNA et le noma soit toujours mentionné, aucune étude n'a expressément recherché la présence des bactéries connues comme importantes dans les cas de parodontite agressive et GNA (*Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Peptostreptococcus micros*, et *Porphyromonas gingivalis*) chez des enfants atteints de noma. Un des buts de notre étude a été de rechercher la présence de sept pathogènes parodontaux connus chez des enfants atteints de noma et chez des enfants indemnes de la maladie. Par ailleurs, tenant compte de l'éventuel rôle joué par les virus du groupe *Herpes* et par le virus de la rougeole, des sérologies ont été effectuées afin de préciser un contact récent ou ancien avec ces virus. Enfin, la présence des virus de groupe *Herpes* a été recherchée dans la salive. Par ce travail, nous avons voulu vérifier si la survenue d'une infection par CMV ou EBV à un âge précoce, chez un enfant mal nourri et porteur d'une flore buccale pathogène pouvait expliquer l'apparition du noma. Nous voulions en outre vérifier l'importance de la rougeole comme facteur de risque.

Notre hypothèse de travail prévoyait l'existence d'une flore buccale pathogène à prédominance anaérobie chez des enfants présentant certains facteurs de risque et chez qui la survenue d'une primo-infection à EBV ou CMV permettrait le développement du noma.

2.1 MATERIEL ET METHODES

2.1.1 Sujets

Le collectif était composé de 28 enfants âgés de 1 à 13 ans (âge moyen 6,0). Les sujets étaient originaires des arrondissements de Magaria, Mirriah, Mataméyé, Diffa et Gouré du district de Zinder (Niger). Il s'agit de zones rurales pauvres, souvent situées à plusieurs heures

de piste de la ville de Zinder. Les sujets ont été examinés en février 1999, à Zinder avec la collaboration de l'ONG «Sentinelles» (route de Céry, CH-1008 Prilly).

Parmi les 28 enfants, 14 étaient atteints de noma et 14 autres ne présentaient pas de lésion nomateuse. Les enfants atteints de noma, 9 de sexe féminin et 5 de sexe masculin, étaient âgés de 3 à 12 ans (âge moyen 6,7). Dans ce groupe, 11 enfants présentaient des séquelles de la maladie (épisode aigu datant de plus d'un an) et 3 un noma plus récent dont le début remontait à moins de deux mois. Au moment des examens, aucun stade précoce de la maladie (stomatite nécrosante ou œdème facial) n'a pu être observé.

Parmi les enfants sans lésion de noma, il y avait un groupe de 9 enfants, 5 filles et 4 garçons, âgés de 3 à 13 ans (âge moyen 7,0) qui comprenait un frère ou une sœur de l'âge le plus proche pour chaque patient atteint de noma. Pour cinq des quatorze « patients-noma » aucun frère ou sœur n'a pu être examiné, deux étant encore fils uniques et les trois autres nomades. Le dernier groupe était constitué de 5 enfants, 4 garçons et 1 fille, âgés de 1 à 4 ans (âge moyen 2,4) sans aucun lien de parenté, gravement mal nourris et hospitalisés pour cette raison à l'hôpital de Zinder.

2.1.2 Anamnèse et examen clinique

Pour chaque enfant nous avons procédé à une anamnèse et à un examen clinique général et buccal (*annexe 1*). Dans l'anamnèse, nous avons tenu compte du paludisme et de la malnutrition ainsi que d'autres pathologies éventuelles ayant précédé l'apparition du noma. En raison de l'importance que peut avoir le sevrage récent, nous avons essayé de savoir à quel âge ce dernier avait eu lieu.

Pour l'**examen clinique général** nous avons procédé à la mesure de la taille (en cm) et du poids (en kg), ainsi qu'à l'examen des ganglions lymphatiques loco-régionaux (sous-mandibulaires, latéro-cervicaux et rétro-auriculaires) et à la mesure de la température axillaire.

L'**examen bucco-dentaire** comprenait la mesure de l'ouverture buccale à l'aide d'une règle graduée et un examen des muqueuses, avec description de l'étendue des lésions pour les enfants noma. La présence d'ulcération ou nécrose gingivale, de pseudo-membranes, ainsi

que de saignements spontanés et haleine fétide ont été également notés. L'examen parodontal comprenait la mesure de l'indice d'inflammation gingivale en utilisant le Gingival Index (GI)¹²⁷ et la mesure de la profondeur au sondage, au niveau de 4 sites (vestibulaire, lingual/palatin, mésial et distal) pour chacune des dents accessibles. En effet le sondage au niveau des faces linguales/palatines était impossible en cas de constriction permanente des mâchoires. Les résultats ont été notés sur le schéma ad hoc (*annexe I*).

2.1.3 Prélèvements

Des prélèvements de salive non stimulée, de plaque dentaire et de sang ont été effectués chez tous les enfants, sauf pour un enfant atteint de noma chez lequel nous avons renoncé au prélèvement de sang en raison de son manque de collaboration.

Prélèvement de salive

La salive a été récoltée chez tous les sujets, avec une pipette placée dans le vestibule inférieur en région prémolaire ou en région sous-linguale à proximité des canaux de Warthon, puis déposée dans un tube stérile (Nunc Cryotube™) de 3 ml contenant 2 ml d'un milieu liquide de transport pour la conservation de virus.

Ce milieu de transport est constitué d'un tampon salin phosphaté (solution de Hanks) mélangé à une solution de gélatine, d'hydrolysate de lactalbumine et d'extraits de levure (GLY) contenant du rouge de phénol comme indicateur de pH. Un mélange d'antibiotiques (Pénicilline, Streptomycine, Gentamycine, Fungizone), est ajouté à des doses non cytotoxiques, après stérilisation du milieu à l'autoclave.

Les échantillons de salive ont été conservés au congélateur (-5°C) pendant toute la durée du séjour en Afrique, transportés en Suisse dans un bagage thermo-isolant, puis stockés à -80°C jusqu'au moment des analyses. L'isolement de virus à partir des échantillons de salive récoltés en milieu de transport, a été effectué au Laboratoire Central de Virologie (LCV) des Hôpitaux Universitaires de Genève (HUG).

Chaque échantillon a été inoculé à 4 types de cultures cellulaires en tubes selon un protocole de cultures classiques de routine : une souche primaire / secondaire de fibroblastes humains, et trois lignées continues de cellules épithélioïdes, **A 549** d'origine humaine et **RC**

37 et **Vero 76** d'origine simienne (ATCC Cell lines and Hybridomas, 6th Ed., 1988). L'effet cytopathogène dû à la multiplication du CMV a été observé au microscope optique inversé après 48 h - 72 h (délai nécessaire à son apparition). En outre une inoculation a été faite à des fibroblastes humains en culture sur des lamelles en tubes («shell-vial coverslip monolayers») pour une détermination rapide de Cytomégalo virus (CMV) par détection d'antigène précoce («early antigen» pp65). Cet antigène apparaît au cours des 12 premières heures du cycle de réplication virale et est mis en évidence par immunofluorescence.

Prélèvement bactérien

Pour le groupe des « patients-noma », un échantillon de plaque dentaire a été prélevé dans le sillon gingival au niveau du site de lésion, lorsque celui-ci était accessible, ou dans le site qui présentait la valeur au sondage la plus profonde, ou un saignement. Dans les deux autres groupes, l'échantillon de plaque a été prélevé au niveau d'une incisive inférieure. Chez tous les sujets, les prélèvements ont été effectués à l'aide d'une curette Deppler 13/14.

Les prélèvements ont été placés dans un cryotube de 1 ml, contenant 0,5ml de NaCl 0,9 %. Les tubes ont été conservés à -5°C et transportés à Genève dans un bagage thermo-isolant comme les échantillons pour la virologie. Les analyses microbiologiques ont été effectuées dans le laboratoire de la Division de médecine dentaire préventive.

Ces analyses ont compris un examen au microscope à fond noir et une recherche par immunofluorescence indirecte de certaines espèces bactériennes particulières. L'analyse au fond noir, est considérée en médecine dentaire, une analyse « de débrouillage » qui permet rapidement de reconnaître une flore buccale pathogène par rapport à une flore « normale » et qui permet de dire si la flore pathogène est plutôt de type cariogène ou parodontal. Cette première analyse ne reconnaît que les morphotypes bactériens (Cf. plus bas). Nous avons donc également procédé par immunofluorescence indirecte afin de reconnaître si les pathogènes parodontaux « classiques » étaient présents dans les prélèvements effectués.

Pour l'**examen au fond noir**, le prélèvement a tout d'abord été homogénéisé par vortex puis une goutte a été déposée entre une lame et une lamelle et observée au microscope à fond noir à un grossissement de 1200 x. Dans des champs d'observation choisis de manière randomisée, on a compté 100 bactéries en les répartissant selon les 4 morphotypes décrits par Listgarten & Hellden : coques, bâtonnets non mobiles, bâtonnets mobiles déterminés sur la

base de la présence de flagelles et spirochètes. Les résultats pour chaque espèce bactérienne ont été exprimés en pourcentage.

L'analyse par **immunofluorescence** a été exécutée selon la méthode décrite par Gmür et coll.¹²⁸ Une quantité de 7 µl de la suspension bactérienne a été prélevée et déposée dans chacun des puits d'une lame multitest (Flow Laboratoires Ltd., Irvine, Scotland). Les lames ont ensuite été séchées puis fixées avec du méthanol pendant 2 minutes. Pour chaque puits nous avons procédé en ajoutant 5 µl d'anticorps monoclonal (IgG ou IgM) de souris ou de rat, spécifique pour les espèces bactériennes suivantes : *Campylobacter rectus* (212WR2), *Actinobacillus actinomycetemcomitans* (150AA1.1, 141AA1, 138AA1.1, 330AA3.2 et 248AA4.4 pour les 5 sérotypes a,b,c,d et e), *Porphyromonas gingivalis* (61 BG1.3), *Bacteroides forsythus* (116BF1.2), *Prevotella intermedia / nigrescens* (37B16.1 et 39B11.1 respectivement), *Peptostreptococcus micros* (326PM2) et *Actinomyces israelii* (397AN1.1, 396AN1 et 421AG2).^{128,129,130,131,132} Les lames ont ensuite été traitées avec des anticorps anti-souris (ou anti-rat) de chèvre, marqués à la biotine et enfin avec de l'avidine-fluoresceine isothiocyanate. A chaque étape, les lames ont été placées dans un incubateur à 37°C pendant 30 minutes, lavées avec une solution de NaCl 0,9%, de Tween 20 à 0,05% et de NaN₃, puis rincées avec de l'eau distillée avant d'être séchées. Les lames montées ont ensuite été examinées à l'aide d'un microscope Leica ® MDRB sous lumière ultraviolette à un agrandissement de 400 x. Les champs examinés ont été choisis au hasard, leur nombre dépendant de la densité de bactéries marquées positivement. Un minimum de 3 bactéries marquées par puits était nécessaire pour avoir un score positif.

Prélèvement de sang

Pour chaque patient une prise de sang a été effectuée au pli du coude ou sur le dos de la main. Le sang, prélevé avec une seringue à usage unique de 10 ml, a été transféré dans un tube Vacutainer stérile puis centrifugé dans les plus brefs délais. Le sérum récolté a été réparti dans deux tubes stériles (Nunc Cryotube™) et transporté à Genève dans les mêmes conditions que les autres prélèvements.

La détection d'anticorps sériques spécifiques de CMV, de HSV et du virus de la rougeole (Morbillivirus), a été effectuée par une méthode ELISA, à l'aide d'un kit commercialisé (Dade Behring AG, Dödingen), avec une séparation des classes d'anticorps

IgG et IgM. La détection d'anticorps anti-EBV et anti-HHV-6 a été faite par une technique d'immunofluorescence indirecte, avec également une distinction des anticorps IgG et IgM en utilisant des kits d'analyses (commercialisés par Viramed et distribués en Suisse par Pharma Consulting, Burgdorf, pour HHV-6 et commercialisés par Fresenius et distribués par Globopharm AG, Küssnacht, pour EBV). Le dépistage systématique d'anticorps anti-HIV 1-2 a été effectué par une technique ELISA. En cas de résultat positif ou douteux, un examen de confirmation a été fait sous forme d'un Western blot.

Un dosage des immunoglobulines (IgG, IgA, IgM) par diffusion radiale en milieu semi-solide a été effectué pour tous les sérums de cette étude avec du matériel commercialisé (Endoplate™ Gam, distribué par Beckman Coulter™, Nyon). Les résultats du dosage des immunoglobulines sériques G, A et M ont été exprimés en mg /dl. et comparés aux valeurs standards pour les enfants de cette catégorie d'âge. Tous les examens sérologiques ont été effectués au Laboratoire Central de Virologie des HUG.

3 RESULTATS

3.1 Résultats de l'anamnèse et de l'examen clinique

3.1.1 Groupe des enfants atteints de noma

L'anamnèse a révélé que les enfants atteints de noma avaient contracté la maladie entre l'âge de 2 et 5 ans d'âge (âge moyen d'apparition 3 ans) (*Fig. 2*).

Les enfants présentaient des destructions faciales d'importance variable : selon la classification de Montandon,⁶⁸ (*Fig. 1*) nous avons relevé 2 lésions de type I, 2 lésions de type II et 10 lésions de type IV. Nous n'avons trouvé aucune lésion de type III. Six patients présentaient une constriction permanente des mâchoires. En ce qui concerne les antécédents médicaux, tous les enfants avaient déjà contracté la malaria et souffraient de malnutrition à des degrés divers. Sur la base des données de poids et taille, tous les enfants malades avaient, au moment de l'examen, un BMI inférieur à la norme. Celui-ci oscillait entre 71,3 % et 98,7 % du BMI souhaité pour les âges concernés. Les données sur le BMI, au moment du développement du noma n'ont pu être obtenues que pour quelques enfants. Dans chacun de ces cas, le BMI était nettement inférieur à celui souhaité pour l'âge du patient. Aucun enfant ne présentait d'état fébrile au moment de l'examen et trois d'entre eux seulement, quelques ganglions sous-mandibulaires d'aspect banal. Les données relatives aux événements pathologiques ayant immédiatement précédé l'apparition du noma sont présentées dans le *Tab. 2*.

L'examen bucco-dentaire dans ce groupe de patients, a été difficile à réaliser en raison des destructions faciales et de la constriction des mâchoires. En effet, parmi ces 14 enfants, 6 présentaient une constriction des mâchoires avec des valeurs d'ouverture buccale allant de 0 mm à 10 mm (moyenne = 2 mm) ; 3 enfants présentaient une mobilité mandibulaire réduite, mais une ouverture buccale située entre 25 mm et 28 mm et 5 n'avaient aucune limitation des valeurs, l'ouverture buccale, allant de 35 mm à 45 mm. En ce qui concerne l'examen parodontal, la majorité des enfants présentait une gingivite légère à modérée avec un indice GI compris entre 1 et 2. Quatre enfants présentaient une inflammation gingivale marquée : il

s'agissait de deux enfants présentant un noma récent et deux enfants avec séquelle de noma, mais qui présentaient, en même temps, un site atteint de GNA avec ulcération et décapitation des papilles. Le pourcentage de sites présentant un saignement spontané (GI = 3) était respectivement de 50% et de 20% pour les deux premiers sujets et de 7% et 5% pour les sujets présentant en plus une GNA. Chez l'un de ces derniers on relevait également la présence de pseudomembranes. L'haleine fétide, qui est classiquement décrite chez les noma, a été relevée chez les trois enfants présentant une lésion récente. Quant aux valeurs de la profondeur au sondage, elles se situaient dans des valeurs normales comprises entre 1 mm et 3 mm, avec quelques poches de 5 mm.

3.1.2 Groupe fratrie

En ce qui concerne les antécédents de ces neuf enfants, hormis chez deux d'entre eux pour lesquels une anamnèse complète n'a pu être recueillie, on a relevé la malaria et la malnutrition. Le BMI était inférieur à la norme chez tous ces frères et sœurs et oscillait entre 57,3 % et 99,3 % du BMI souhaité. Aucun enfant ne présentait d'état fébrile ni de ganglions significatifs.

Tous les enfants de ce groupe présentaient une inflammation gingivale avec un indice compris entre 1 et 3. La fréquence des sites GI = 3 était cependant plus élevée que dans le groupe noma. En fait, tous avaient au moins deux sites avec un saignement spontané, le pourcentage de sites GI = 3 allant de 4,2 % à 22,2 % des sites examinés. Aucun enfant ne présentait d'ulcération ou nécrose gingivale ni d'haleine fétide ou pseudomembranes. On n'a pas non plus observé de poches parodontales, les profondeurs de sondage oscillant entre 1 et 3 mm.

3.1.3 Groupe mal nourris

Malgré leur très jeune âge, tous les enfants de ce groupe avaient déjà contracté la malaria. Leur degré de malnutrition était grave et le BMI ne se situait qu'entre 32,6% et 76,2 % du BMI souhaité pour leur âge et sexe.

Du point de vue parodontal ces enfants présentaient tous une gingivite marginale avec un indice compris entre 1 et 2, ainsi que d'abondants dépôts de plaque, mais aucun ne présentait de saignements spontanés. Aucune ulcération, nécrose gingivale ou décapitation

des papilles n'a été observée dans ce groupe. En raison de leur bas âge et de leurs mauvaises conditions générales, nous avons renoncé au sondage de poche chez ces enfants.

3.2 Résultats bactériologiques

Comme nous l'avons décrit sous « Matériel et Méthode », la plaque prélevée a été analysée par fond noir et par immunofluorescence.

3.2.1 Fond noir

Les résultats obtenus par l'analyse au fond noir sont rapportés sur les *Fig. 3, 4 et 5*. On constate que le groupe des enfants mal nourris présentait en moyenne une répartition bactérienne considérée dans les limites de la norme. Dans les deux autres groupes, on a relevé une dérive dans la composition bactérienne avec une augmentation de la proportion des spirochètes et bâtonnets mobiles (flagellés) (*Fig 3*). La *Fig. 5* présente les valeurs médianes et extrêmes des différents morphotypes bactériens dans les trois groupes de sujets.

La prévalence des spirochètes variait considérablement entre les trois groupes : on constate que ces micro-organismes étaient présents chez 11 des 14 enfants atteints de noma (78,6 %), chez la totalité de leurs frères et sœurs (100 %), mais seulement chez un des cinq enfants gravement mal nourris (20 %) (*Fig. 4*). La comparaison globale des trois groupes montre qu'il existe une association statistiquement significative entre les groupes et la présence de spirochètes ($p=0,006$). Cette différence nous autorise à procéder avec la comparaison des sous-groupes. Nous constatons alors qu'il n'existe pas de différence entre les enfants atteints de noma et leurs frères en ce qui concerne la présence de spirochètes ($p=0,253$). En revanche, une différence existe lorsqu'on compare les « enfants-noma » avec les enfants mal nourris ($p=0,038$) ou les frères des « enfants-noma » avec les enfants mal nourris ($p=0,005$).

3.2.2 Immunofluorescence

Dans l'analyse par immunofluorescence, nous avons recherché la présence de pathogènes parodontaux spécifiques. Sur la **Fig. 6** sont représentés, pour chacune des 7 bactéries testées, les pourcentages de sujets positifs dans chacun des trois groupes.

L'analyse statistique pour ces sept espèces bactériennes montre une différence statistiquement significative entre les trois groupes de sujets ce qui nous autorise à une comparaison entre sous-groupes. Lorsqu'on compare le groupe des « enfants-noma » au groupe de leurs frères, on remarque que la différence entre ces deux groupes est dûe exclusivement à trois espèces bactériennes : *Actinobacillus actinomycetemcomitans* ($p=0,013$), *Bacteroides forsythus* ($p=0,023$) et *Actinomyces israelii* ($p=0,003$) qui sont nettement moins représentées chez les enfants atteints de noma que chez leurs frères. Les résultats statistiques de toute l'analyse figurent sur le tableau en annexe.

3.3 Résultats virologiques

3.3.1 Sérologies virales

Notre collectif comprenait au total 28 enfants, mais rappelons que un des 14 enfants noma ayant refusé la prise de sang, les sérologies n'ont été effectuées que sur 27 sujets, dont 13 avec noma.

Les dosages d'immunoglobulines étaient dans la norme pour tous les enfants.

Tous étaient HIV-négatifs.

En ce qui concerne la rougeole, les sérologies pour IgG ont montré que dix-sept d'entre eux avaient souffert de la maladie. Comme on peut le voir, parmi ces dix-sept enfants figuraient deux des cinq mal nourris (40 %) et cinq des neuf frères et sœurs (55 %). Parmi les enfants atteints de noma, 10 sur 13 (76,9 %) avaient déjà contracté la rougeole. Aucun des enfants n'avait de IgM pour la rougeole (**Fig. 7**). L'analyse globale n'a pas montré de différence statistiquement significative entre les trois groupes et nous ne sommes donc pas autorisés à une comparaison des sous-groupes. Nous devons donc conclure qu'il n'existe pas d'association entre la rougeole et l'appartenance à un de ces trois groupes de sujets. Il faut

cependant être prudent dans l'interprétation des résultats statistiques vu le petit nombre de sujets.

Tous les sujets examinés ont montré la présence de IgG pour EBV (100 %). Par contre, comme on peut le constater sur la **Fig. 8**, les IgM pour ce virus ont été mises en évidence chez seulement 2 des enfants noma (15 %) et chez 3 des 9 frères et sœurs (33 %). Quant aux 5 enfants gravement mal nourris, 4 d'entre eux (80 %) présentaient des IgM pour EBV. Globalement il existe une association entre le taux d'IgM pour EBV et l'appartenance à un des groupes ($p=0,049$). En comparant les sous-groupes, on constate qu'il existe une différence statistiquement significative entre le groupe atteint de noma et le groupe des enfants mal nourris ($p=0,022$). La différence n'est par contre pas significative entre le groupe des « enfants-noma » et leurs frères ($p=0,609$) ni entre ces derniers et les enfants mal nourris ($p=0,266$). En considérant qu'il existe une progression dans la présence d'IgM pour EBV entre les trois groupes (15% - 33% - 80%) nous pouvons procéder à un test de tendance de Cuzik qui nous montre qu'il existe une tendance significative à une augmentation du taux des IgM à mesure que l'on s'éloigne du groupe des malades ($p=0,010$). En tenant compte que l'âge moyen des « enfants-noma » et de leurs frères est comparable, le test de Cuzik nous laisse supposer que le contact avec EBV a eu lieu à un âge plus précoce chez les noma que chez leurs frères.

Pour le CMV, tous les enfants noma sauf un étaient positifs pour IgG-CMV (92 %). Les IgM pour ce virus ont été mises en évidence chez seulement 2 des enfants noma (16 %). Les frères et sœurs étaient tous positifs pour IgG-CMV (100 %). Les IgM étaient quant à elles retrouvées chez 5 des 9 frères et sœurs (55 %). Quant aux 5 enfants gravement mal nourris, 4 d'entre eux (80 %) présentaient des IgG et 2 des IgM pour CMV (40 %) (**Fig. 9**). Ici l'analyse globale ne montre pas de différence entre les groupes en ce qui concerne la présence de IgM pour CMV ($p=0,151$).

On constate que des IgG pour *Herpes simplex* étaient présentes chez 2 des treize enfants noma, chez cinq des neuf frères et deux des cinq mal nourris ; on n'a par contre jamais trouvé de IgM. Il n'y a pas de résultat statistiquement significatif en ce qui concerne la présence de HSV et un des trois groupes de sujets.

En ce qui concerne le HHV-6, des IgG étaient présentes chez huit des treize enfants atteints de noma et huit de leurs frères et sœurs alors que des IgM n'étaient présentes que chez ces derniers (4/9). Aucun des enfants mal nourris n'avait eu de précédent contact avec HHV-6. L'analyse globale en ce qui concerne les IgG montre une relation entre la présence

de HHV-6 et l'appartenance à l'un des trois groupes de sujets ($p=0,005$). Encore une fois, c'est le groupe des mal nourris qui se différencie des deux autres groupes ($p=0,036$ et $0,030$) qui, eux, ne montrent pas de différence statistiquement significative entre eux. En ce qui concerne les IgM, l'analyse globale montre une différence ($p=0,013$) et cette différence réside entre le groupe des « enfants-noma » et leurs frères ($p=0,017$) où l'on constate que les enfants atteints de noma semblent avoir rencontré HHV-6 à un âge inférieur que leurs frères.

3.3.2 Isolements viraux

Aucun virus n'a été détecté dans la salive des enfants atteints de noma ainsi que chez leurs frères ou sœurs. En revanche, parmi les cinq enfants du groupe des enfants mal nourris, le CMV a été isolé de la salive de quatre d'entre eux, (trois par culture rapide et quatre par culture classique). Dans la salive du cinquième enfant a été mis en évidence un HSV-1 (**Fig. 10**). L'analyse globale nous montre qu'il existe une relation entre l'appartenance à l'un des groupes et la présence de virus dans la salive ($p<0,001$). En procédant par sous-groupes et en comparant le groupe des enfants mal nourris avec celui des « enfants noma » ou de leurs frères, la différence est statistiquement significative ($p<0,001$). Tenant compte que le groupe des enfants mal nourris se compose d'enfants plus jeunes, ce résultat confirme encore une fois que la primo-infection à CMV survient à un âge très précoce, âge qui se trouve être l'âge à risque pour l'infection nomaieuse.

3.4 Méthodologie statistique

Les proportions entre groupes ont été réalisées à l'aide de tests exacts de Fischer. A une occasion, nous avons utilisé le test de Cuzik qui mesure de façon non paramétrique la tendance existant entre des groupes ordonnés. Il faut cependant être prudent dans l'interprétation des résultats statistiques vu le petit nombre de sujets (**annexe 2**).

4 DISCUSSION

Les facteurs de risque incriminés dans le noma sont le bas âge, la malnutrition, les maladies intercurrentes dont la rougeole, et l'absence d'hygiène bucco-dentaire. Leur rôle a été le plus souvent étudié en comparant des groupes formés, certes, de nombreux enfants, vivant cependant dans des lieux ou des familles différentes. Dans notre recherche nous avons choisi, avec les deux premiers groupes, de comparer des sujets atteints de noma à leurs frères et sœurs du même âge et vivant dans des conditions semblables. Ce choix a cependant limité le nombre de sujets étudiés.

Par ailleurs, le nombre de cas de noma est également limité en raison de la rareté de la maladie. De plus, pour les raisons liées aux difficultés de diagnostic précoce dans les régions où sévit cette maladie, nous n'avons pas eu la possibilité d'examiner des cas aigus de noma durant notre bref séjour.

L'âge moyen d'apparition du noma chez nos sujets est de 3 ans (médiane = 2). L'OMS, dans une étude au Sénégal, révélait un âge moyen d'apparition de la maladie de 3,4 (médiane = 3,0).³²

La malnutrition a, depuis toujours, été considérée comme déterminante dans l'étiologie du noma et toutes les études publiées sur le sujet confirment son importance. Nos observations malheureusement, ne peuvent que confirmer la présence de malnutrition chez la plupart des enfants africains, sans pour autant la mettre en relation avec le noma. En effet notre court séjour ne nous a pas permis d'observer de cas aigus, ni d'en apprécier le degré de malnutrition. Lors de notre examen, tous les enfants noma ainsi que leurs frères et sœurs, montraient un BMI inférieur à la norme, sans pour autant atteindre des degrés très sévères; les frères étaient parfois moins bien nourris que les malades. La malnutrition n'est donc qu'un des facteurs importants dans la pathogenèse.

Parmi les maladies intercurrentes, nos résultats confirment que **la malaria** ne semble pas constituer un élément distinctif. Tous les enfants examinés avaient précédemment contracté cette maladie, avec un âge d'apparition de la première crise de paludisme aux environs de 2 ans et ceci dans les trois groupes de sujets.

La rougeole est considérée comme un facteur de risque important, à cause du degré d'immunosuppression qu'elle entraîne. Aucun des enfants de notre collectif n'avait été vacciné et la majorité d'entre eux avaient contracté la maladie déjà à un âge très jeune. En effet, comme on peut le constater sur la **Fig. 7**, presque la moitié des enfants du groupe des gravement mal nourris, ayant un âge moyen de 2,4 ans, présentaient des IgG pour la rougeole. Parmi les trois groupes, celui du noma comprenait le plus haut pourcentage de sujets positifs (77 %). Chez leurs frères et sœurs du même âge, mais exempts de maladie nomateuse, les sujets positifs représentaient le 55 %. Le nombre de sujets est trop petit pour tirer des conclusions statistiquement significatives mais, l'âge moyen des deux groupes étant le même, ces différences laissent supposer que les enfants atteints de noma pourraient avoir contracté la rougeole plus précocement que leurs frères et sœurs. L'immunosuppression engendrée par la rougeole chez des sujets très jeunes serait alors aggravée par les atteintes ultérieures dues au sevrage et/ou au paludisme et créer les conditions idéales pour la prolifération de bactéries pathogènes, susceptibles de causer le noma.

Cette hypothèse semble être en accord avec les observations de Enwonwu^{40,80} et Barnes.⁴

Quant à l'**hygiène buccale**, notre étude confirme son absence quasi totale chez les enfants nigériens. Les sujets que nous avons examinés étaient tous originaires de régions rurales et nos observations sont en accord avec celles de Sheiham,²⁷ qui a décrit une totale absence d'hygiène buccale chez les enfants de ces régions. Rappelons par ailleurs que le niveau d'hygiène était tout aussi insuffisant chez les enfants du groupe noma que chez leurs frères et sœurs du même âge. Une telle observation, en accord avec celle de Enwonwu,⁴⁰ confirme que l'hygiène buccale ne peut pas être considérée comme le seul élément dans l'étiologie de cette maladie.

Parmi les facteurs étiologiques du noma, la présence de certaines **espèces bactériennes pathogènes** mérite une attention particulière. Une association fuso-spirillaire a été longtemps incriminée, sans pour autant que des preuves concrètes soient apportées. En effet, la plupart des études microbiologiques concernant le noma, se limitent à observer la flore mise en évidence dans les lésions nomateuses, sans la comparer avec celle d'enfants non atteints. Par ailleurs, la présence d'un germe dans une lésion ne signifie pas forcément que ce germe en est la cause.^{133,134} Mac Donald, Socransky et Gibbons¹³⁴ dans leur étude concernant la pathogenèse des infections anaérobies, ont constaté que ce qui différenciait les sujets sains des

sujets malades, n'était pas l'aspect qualitatif, mais l'aspect quantitatif de la flore.¹³⁴ Dans notre étude, par analyse au fond noir, nous avons remarqué que plus de la moitié des enfants atteints de noma, ainsi que la totalité de leurs frères et sœurs, présentaient une répartition bactérienne manifestement pathologique. Par ailleurs, dans les deux groupes, les spirochètes étaient présents avec un taux relativement élevé, atteignant près de 15 % de la flore chez les enfants noma et près de 10 % chez leurs frères. Des résultats différents ont été mis en évidence chez les enfants mal nourris, 4 des 5 enfants de ce groupe présentant une répartition bactérienne tout à fait dans la norme et l'absence complète de spirochètes. Même en tenant compte du petit nombre de sujets, nos observations au fond noir semblent indiquer que ce n'est qu'après l'âge de 2 ou 3 ans que la flore buccale devient pathologique en virant en faveur des bâtonnets, ce déséquilibre favorisant peut-être la colonisation par les spirochètes. Cette constatation est en accord avec celles de Listgarten¹³⁵ et de Könönen¹³⁶ qui ont constaté que les germes Gram-négatifs n'apparaissent dans la cavité buccale qu'avec l'éruption des premiers éléments dentaires. Les bactéries anaérobies strictes et les spirochètes, elles, ne font normalement apparition qu'entre 5 et 7 ans.¹³⁶ L'éruption des dents sur l'arcade fournit en effet une niche optimale pour la croissance d'espèces anaérobies.^{137,138} Nous constatons également une similitude de résultats entre les « noma » et leurs frères. Tenant compte du fait que la transmission des différentes espèces bactériennes se fait à l'intérieur de la même famille, cette similitude ne devrait pas nous surprendre. Il est par contre intéressant de constater que les spirochètes sont quasiment absents chez les sujets mal nourris, ceci étant vraisemblablement dû à leur plus jeune âge.

Si l'analyse au fond noir ne différencie que des morphotypes, l'immunofluorescence, elle, permet d'identifier les espèces bactériennes. Avec cet examen, la plupart des pathogènes parodontaux connus ont été retrouvés chez les enfants atteints de noma et, en nombre encore plus élevé, chez leurs frères et sœurs. Par contre, ces germes étaient peu représentés dans le groupe des enfants gravement mal nourris.

Notre étude semble donc exclure tout rôle majeur des pathogènes parodontaux classiques dans l'étiologie du noma. Comme plusieurs travaux récents le laissent supposer,^{103,104} d'autres agents bactériens non encore étudiés doivent certainement jouer un rôle dans l'étiologie de cette maladie. D'autre part, le fait que les pathogènes parodontaux, dont trois d'entre eux de manière statistiquement significative (*Actinobacillus actinomycetemcomitans* (p=0,013), *Bacteroides forsythus* (p=0,023) et *Actinomyces israelii* (p=0,003)) soient plus représentés chez les frères que chez les noma, pourrait même laisser supposer un rôle protecteur de leur part. L'interaction entre les différentes espèces peut

inhiber ou, au contraire promouvoir la croissance d'espèces ultérieures et déterminer ainsi la composition finale de la plaque dentaire et, par conséquent un état de santé ou de maladie du parodonte.^{134, 139,140}

Par ailleurs, on sait maintenant qu'une grande majorité de bactéries, n'est pas cultivable en laboratoire. Par des techniques génétiques moléculaires, il a été estimé que 60 à 80% de la flore microbienne humaine n'a jamais été cultivée.¹⁴¹ Par séquençages génétiques¹⁴² ou par des techniques d'amplification¹⁴³ il a été confirmé que 50-60% des bactéries présentes au niveau du sillon gingival, étaient distinctes de toutes celles précédemment décrites.

En utilisant des techniques moléculaires phylogénétiques, Paster et al¹⁴⁴ ont investigué la flore présente au niveau des lésions de noma de 4 enfants nigériens. Ils rapportent une grande diversité bactérienne (67 espèces bactériennes différentes, dont 16 jamais décrites). Les fusobactéries et les spirochètes, jusqu'à présent considérés comme agents déterminants dans l'étiologie du noma étaient des constituants mineurs de cette population bactérienne et *F. necrophorum* quant à lui, n'a pas été retrouvé.¹⁴⁴

Cette technique demandant un grand investissement en laboratoire a permis un large inventaire de bactéries, mais ceci chez un petit nombre de sujets.¹⁴² Il serait souhaitable qu'un tel investissement soit appliqué à une plus grande population de cas de noma ainsi qu'à des cas contrôle.

Les travaux les plus récents concernant l'étiologie du noma, semblent attribuer un rôle important à certains virus du groupe Herpes et en particulier à **CMV** et **EBV**. Nos résultats ne sont que partiellement en accord avec cette hypothèse. En effet, en ce qui concerne EBV, tous les enfants étaient positifs, mais lorsque l'on considère les IgM et que l'on compare le groupe des enfants noma avec les autres enfants, on constate qu'il existe une tendance à ce que les IgM soient plus représentées chez ces derniers. Ceci peut laisser supposer que les enfants noma aient eu un contact avec EBV à un âge plus précoce que les autres, à un moment donc, où plusieurs facteurs de risque auraient pu se superposer. Nous n'avons par contre trouvé aucune relation entre l'appartenance à l'un des trois groupes et la présence de IgG ou IgM pour CMV. Les sérologies concernant les autres virus du groupe Herpes, n'ont pas montré de résultats significatifs.

Chez des individus plus âgés, une réactivation du virus latent, stocké au niveau du réservoir naturel (glandes salivaires, surtout parotide), pourrait être la cause de sa présence dans la salive. Cela est cependant difficilement envisageable chez des enfants aussi jeunes où il devient le signe d'une primo-infection. Nos résultats à ce propos sont significatifs car CMV

n'a été retrouvé que dans la salive des très jeunes enfants mal nourris. Lorsqu'on compare ces derniers aux nomas ou aux frères des nomas, le résultat est statistiquement significatif.

5 CONCLUSION

La rareté de la maladie, son évolution très rapide et le diagnostic tardif, expliquent le nombre limité de sujets examinés. Sur la base de notre collectif, il est difficile de tirer des conclusions. Cependant, ces trois étapes semblent importantes dans la pathogenèse de la maladie :

1. L'éruption d'éléments dentaires dans les segments latéraux, pourvoit les niches écologiques nécessaires au développement d'une flore buccale à prédominance anaérobie, entretenue par une mauvaise hygiène buccale.
2. Les mauvaises conditions générales de l'enfant favorisent la survenue d'une infection à *Herpesviridae* (EBV) avec atteinte de la muqueuse buccale.
3. L'effet immunosuppresseur local de cette infection virale, va permettre aux anaérobies d'éluder les défenses éventuelles de l'organisme et de continuer à se multiplier à travers les couches plus profondes des tissus.

Par ailleurs, malgré ses limites, ce travail confirme l'utilité d'études ultérieures conduites, cette fois, sur une longue durée de temps et incluant des cas aigus de noma. Des investigations microbiologiques utilisant des méthodes d'ingénierie génétique permettraient en outre la mise en évidence de nouvelles espèces bactériennes pouvant jouer un rôle dans l'étiologie de la maladie.

6 REFERENCES

1. Tourdes J. Du noma ou du sphacèle de la bouche chez les enfants: Faculté de Médecine de Strasbourg, 1848.
2. Agnew RG. Cancrum oris. *J Periodont* 1947;**18**:22-33.
3. Tempest MN. Cancrum oris. *Br J Surg* 1966;**53**:949-69.
4. Barmes DE, Enwonwu CO, Leclercq MH, Bourgeois D, Falkler WA. The need for action against oro-facial gangrene (noma). *Trop Med Int Health* 1997;**2**:1111-4.
5. Griffin JM, Bach DE, Nespeca JA, Marshall KJ. Noma. Report of two cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1983;**56**:605-7.
6. Rotbart HA, Levin MJ, Jones JF, et al. Noma in children with severe combined immunodeficiency. *J Pediatr* 1986;**109**:596-600.
7. Marck KW, de Bruijn HP, Schmid F, Meixner J, Van Wijhe M, R.H.M. VP. Noma: the Sokoto approach. *Eur J Plast Surg* 1998;**21**:277-281.
8. Ghosal SP, Sen Gupta PC, Mukherjee AK, Choudhury M, Dutta N, Sarkar AK. Noma neonatorum: its aetiopathogenesis. *Lancet* 1978;**2**:289-91.
9. Borle RM, Agrawal M. Noma neonatorum. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1987;**16**:626-9.

10. Lin JY, Wang DW, Peng CT, Tsai FJ, Chiou YM, Tsai CH. Noma neonatorum: an unusual case of noma involving a full-term neonate. *Acta Paediatr* 1992;**81**:720-2.
11. Costini B, Larroque G, Duboscq JC, Montandon D. Noma ou cancrum oris: aspects étiopathogéniques et nosologiques. *Med Trop (Mars)* 1995;**55**:263-73.
12. Weaver GH. Noma. *J Infect Dis* 1907;**4**:8-36.
13. Eckstein A. Noma. *Am J Dis Children* 1940;**59**:219-237.
14. Dawson J. Cancrum oris. *Br Dental J* 1945;**79**:11-17.
15. Adelsberger L. Medical observations in Auschwitz concentration camp. *Lancet* 1946;**1**:317-319.
16. Hicken NF, Eldredge RB. Acute myelogenous leukemia complicated by noma and acute streptococcic dermatitis. *Am J Dis Children* 1935;**50**:1455-1464.
17. Weinstein RA, Choukas NC, Wood WS. Cancrum oris-like lesion associated with acute myelogenous leukemia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1974;**38**:10-4.
18. Limongelli WA, Clark MS, Williams AC. Nomalike lesion in a patient with chronic lymphocytic leukemia. Review of the literature and report of a case. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1976;**41**:40-51.
19. Bendl BJ, Padmos A, Harder EJ, McArthur PD. Noma: report of three adult cases. *Australas J Dermatol* 1983;**24**:115-21.

20. Stassen LF, Batchelor AG, Rennie JS, Moos KF. Cancrum oris in an adult Caucasian female. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1989;**27**:417-22.
21. Longo G, Vanzanelli P, Bevini M, et al. Noma in paziente con leucemia acuta allergica alla penicillina. *Recenti Prog Med* 1993;**84**:272-5.
22. Barrios TJ, Aria AA, Brahney C. Cancrum oris in an HIV-positive patient. *J Oral Maxillofac Surg* 1995;**53**:851-5.
23. Akula SK, Creticos CM, Weldon-Linne CM. Gangrenous stomatitis in AIDS. *Lancet* 1989;**1**:955.
24. Darie H, Cautoclaud A, Lajaunie C, Millet P. Aspects dermatologiques du SIDA en Afrique de l'Ouest. A propos de 140 observations. *Bull Soc Pathol Exot* 1994;**87**:176-80.
25. Chidzonga MM. Noma (cancrum oris) in human immunodeficiency virus/acquired immune deficiency syndrome patients: report of eight cases. *J Oral Maxillofac Surg* 1996;**54**:1056-60.
26. Bourgeois DM, Leclercq MH. The World Health Organization initiative on noma. *Oral Dis* 1999;**5**:172-4.
27. Sheiham A. The epidemiology of chronic periodontal disease in Western Nigerian schoolchildren. *J Periodontal Res* 1968;**3**:257-67.
28. Idigbe EO, Enwonwu CO, Falkler WA, et al. Living conditions of children at risk for noma: Nigerian experience. *Oral Dis* 1999;**5**:156-62.

29. Enwonwu CO. Noma: a neglected scourge of children in sub-Saharan Africa. *Bull World Health Organ* 1995;**73**:541-5.
30. Oginni FO, Oginni AO, Ugboko VI, Otuyemi OD. A survey of cases of cancrum oris seen in Ile-Ife, Nigeria. *Int J Paediatr Dent* 1999;**9**:75-80.
31. WHO. Le noma, une maladie qui ne devrait pas exister. *Noma contact* 1997;**October**:1-8.
32. Bourgeois DM, Diallo B, Friehe C, Leclercq MH. Epidemiology of the incidence of oro-facial noma: a study of cases in Dakar, Senegal, 1981-1993. *Am J Trop Med Hyg* 1999;**61**:909-13.
33. Adolph HP, Yugueros P, Woods JE. Noma: a review. *Ann Plast Surg* 1996;**37**:657-68.
34. Adekeye EO, Ord RA. Cancrum oris: principles of management and reconstructive surgery. *J Maxillofac Surg* 1983;**11**:160-70.
35. Emslie RD. Cancrum oris. *The Dental Practitioner* 1963;**13**:481-495.
36. Chindia ML, Guthua SW, Kimaro SS, Moshy J. Gangrenous stomatitis (cancrum oris): clinical features, etiologic factors, and complications. *Quintessence Int* 1997;**28**:277-81.
37. Enwonwu CO, Falkler WA, Jr., Idigbe EO, Savage KO. Noma (cancrum oris): questions and answers. *Oral Dis* 1999;**5**:144-9.
38. Jelliffe DB. Infective gangrene of the mouth (cancrum oris). *Pediatrics* 1952;**9**:544-550.

39. Pindborg JJ, Bhat M, Devanath KR, Narayana HR, Ramachandra S. Occurrence of acute necrotizing gingivitis in South Indian children. *J Periodontol* 1966;**37**:14-9.
40. Enwonwu CO. Epidemiological and biochemical studies of necrotizing ulcerative gingivitis and noma (cancrum oris) in Nigerian children. *Arch Oral Biol* 1972;**17**:1357-71.
41. Menezes DM, Orth D. The etiology and effects of cancrum oris in children. *ASDC J Dent Child* 1976;**43**:92-5.
42. Horning GM. Necrotizing gingivostomatitis: NUG to noma. *Compend Contin Educ Dent* 1996;**17**:951-4.
43. Falkler WA, Jr., Enwonwu CO, Idigbe EO. Microbiological understandings and mysteries of noma (cancrum oris). *Oral Dis* 1999;**5**:150-5.
44. Melnick SL, Roseman JM, Engel D, Cogen RB. Epidemiology of acute necrotizing ulcerative gingivitis. *Epidemiol Rev* 1988;**10**:191-211.
45. Holmstrup P, Westergaard J. Necrotizing Periodontal Disease. In: Lindhe J, ed. *Clinical Periodontology and Implant Dentistry*. 3 ed. Oxford: Blackwell, 1997: 258-78.
46. Vincent MH. Sur une forme particulière d'angine diphtéroïde. *Archives Internationales de laryngoscopie, d'otologie et de bronco-oesophagoscopie* 1898;**11**:44-48.
47. Cogen RB, Stevens AW, Jr., Cohen-Cole S, Kirk K, Freeman A. Leukocyte function in the etiology of acute necrotizing ulcerative gingivitis. *J Periodontol* 1983;**54**:402-7.

48. Falkler WA, Jr., Martin SA, Vincent JW, Tall BD, Nauman RK, Suzuki JB. A clinical, demographic and microbiologic study of ANUG patients in an urban dental school. *J Clin Periodontol* 1987;**14**:307-14.
49. Mills LF. Epidemic in a Navajo school. *Bull Menninger Clin* 1962;**26**:189-194.
50. Wouters SLJ, Van Campen GJ, Mikx FHM, Van der Hoeven JS. Experimental induced ANUG in Beagle dogs. *J of Dental Res* 1977;**56**(suppl A, abs13):46.
51. Goldhaber P, Giddon DB. Present concepts concerning the etiology and treatment of acute necrotizing ulcerative gingivitis. *International Dental Journal* 1964;**14**:468-496.
52. Barnes GP, Bowles WFr, Carter HG. Acute necrotizing ulcerative gingivitis: a survey of 218 cases. *J Periodontol* 1973;**44**:35-42.
53. Stevens AW, Jr., Cogen RB, Cohen-Cole S, Freeman A. Demographic and clinical data associated with acute necrotizing ulcerative gingivitis in a dental school population (ANUG-demographic and clinical data). *J Clin Periodontol* 1984;**11**:487-93.
54. Rowland RW. Necrotizing Ulcerative Gingivitis. Oak Brook, Illinois: The American Academy of Periodontology, 1999.
55. Horning GM, Cohen ME. Necrotizing ulcerative gingivitis, periodontitis, and stomatitis: clinical staging and predisposing factors. *J Periodontol* 1995;**66**:990-8.
56. Dennison DK, Smith B, Newland JR. Immune responsiveness and ANUG. *J of Dental Res* 1985;**64**(supp, abs 204).

57. Giovannini M, Zuccotti GV, Fiocchi A. Gangrenous stomatitis in a child with AIDS. *Lancet* 1989;**2**:1400.
58. Genco RJ. Host responses in periodontal diseases: current concepts. *J Periodontol* 1992;**63**(Suppl):338-55.
59. Glick M, Muzyka BC, Salkin LM, Lurie D. Necrotizing ulcerative periodontitis: a marker for immune deterioration and a predictor for the diagnosis of AIDS. *J Periodontol* 1994;**65**:393-7.
60. Muzyka BC, Glick M. HIV infection and necrotizing stomatitis. *Gen Dent* 1994;**42**:66-8.
61. Sabiston CB, Jr. A review and proposal for the etiology of acute necrotizing gingivitis. *J Clin Periodontol* 1986;**13**:727-34.
62. Malberger E. Acute infectious oral necrosis among young children in the Gambia, West-Africa. *J Periodontal Res* 1967;**2**:154-62.
63. Ndiaye FC, Bourgeois D, Leclercq MH, Berthe O. Noma: public health problem in Senegal and epidemiological surveillance. *Oral Dis* 1999;**5**:163-6.
64. Arendorf TM, Bredekamp B, Cloete CA, Joshipura K. Seasonal variation of acute necrotising ulcerative gingivitis in South Africans. *Oral Dis* 2001;**7**:150-4.
65. Contreras A, Falkler WA, Jr., Enwonwu CO, et al. Human Herpesviridae in acute necrotizing ulcerative gingivitis in children in Nigeria. *Oral Microbiol Immunol* 1997;**12**:259-65.

66. Contreras A, Slots J. Active cytomegalovirus infection in human periodontitis. *Oral Microbiol Immunol* 1998;**13**:225-30.
67. Sawyer DR, Nwoku AL. Cancrum oris (noma): past and present. *ASDC J Dent Child* 1981;**48**:138-41.
68. Montandon D, Lehmann C, Chami N. The surgical treatment of noma. *Plast Reconstr Surg* 1991;**87**:76-86.
69. Dijkstra R, Abate-Green C, Yoo MC. Noma. *Eur J Plast Surg* 1986;**9**:46-51.
70. Adams-Ray WE, James JH. Cancrum oris: functional and cosmetic reconstruction in patients with ankylosis of the jaws. *Br J Plast Surg* 1992;**45**:193-8.
71. Ginisty D, Piral T, Adamsbaum C, Camara A, Rak-Merkin H. Les constrictions permanentes des mâchoires de l'enfant. Trois cas d'étiologie extra-articulaire. *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 1996;**97**:47-52.
72. Marck KW, de Bruijn HP. Surgical treatment of noma. *Oral Dis* 1999;**5**:167-71.
73. Pittet B, Jaquinet A, Montandon D. Clinical experience in the treatment of noma sequelae. *J Craniofac Surg* 2001;**12**:273-83.
74. Nath S, Jovic G. Cancrum oris: management, incidence, and implications of human immunodeficiency virus in Zambia. *Plast Reconstr Surg* 1998;**102**:350-7.
75. Cariou JL. Le noma dans la corne d'Afrique. Approche thérapeutique. *Ann Chir Plast Esthet* 1986;**31**:374-380.

76. Beisel WR. Historical overview of nutrition and immunity, with emphasis on Vitamin A. *J Nutr Immunol* 1996;**4**:1-16.
77. Chandra RK. 1990 McCollum Award lecture. Nutrition and immunity: lessons from the past and new insights into the future. *Am J Clin Nutr* 1991;**53**:1087-101.
78. Mason JB, Rosenberg IH. Protein-energy malnutrition. In: Isselbacher, Braunwald, Wilson, Martin, Fauci, Kasper, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. New York: Mc Graw-Hill, 1994: 440-46.
79. Moore WE, Holdeman LV, Smibert RM, et al. Bacteriology of experimental gingivitis in children. *Infect Immun* 1984;**46**:1-6.
80. Enwonwu CO. Cellular and molecular effects of malnutrition and their relevance to periodontal diseases. *J Clin Periodontol* 1994;**21**:643-57.
81. Daniel MA, Van Dyke TE. Alterations in phagocyte function and periodontal infection. *J Periodontol* 1996;**67**(Supp):1070-5.
82. Grimble RF. Nutrition and cytokine action. *Nutrition Research Reviews* 1990;**3**:193-210.
83. Ellison JB. Intensive vitamin therapy in measles. *Br Med J* 1932;**2**:708-711.
84. Bhaskaram P. Measles & malnutrition. *Indian J Med Res* 1995;**102**:195-9.
85. Beisel WR. Nutrition in pediatric HIV infection: setting the research agenda. Nutrition and immune function: overview. *J Nutr* 1996;**126**(Suppl):2611-2615.

86. Sawyer DR, Nwoku AL, Rotimi VO, Hagen JC. Comparison of oral microflora between well-nourished and malnourished Nigerian children. *ASDC J Dent Child* 1986;**53**:439-43.
87. Frank RM. Apposition et résorption de l'os alvéolaire. *Rev Orth Dent Fac* 1972;**6**:201-220.
88. Van Oosten MA, Mombelli A, Gusberti FA, Lang NP. Black-pigmented Bacteroides and spirochetes in the subgingival microbiota of prepubertal schoolchildren. *J Periodontal Res* 1988;**23**:199-203.
89. Frank RM, Voegel JC. Bacterial bone resorption in advanced cases of human periodontitis. *J Periodontal Res* 1978;**13**:251-61.
90. Agarwal PK, Agarwal KN, Agarwal DK. Biochemical changes in saliva of malnourished children. *Am J Clin Nutr* 1984;**39**:181-4.
91. Levy RD, Eisenberg AD. Effects of arginine and arginyl-L-arginine on the glucose-mediated pH fall of *Streptococcus rattus* and *Streptococcus milleri* (short communication). *Caries Res* 1992;**26**:142-5.
92. Reddy V, Raghuramulu N, Bhaskaram C. Secretory IgA in protein-calorie malnutrition. *Arch Dis Child* 1976;**51**:871-4.
93. Alleyne GAO, Hay RW, Picou DI, Stanfield JP, Whitehead RG. Protein-energy malnutrition. London: Edward Arnold, 1977: 54-103.

94. Loesche WJ, Syed SA, Laughon BE, Stoll J. The bacteriology of acute necrotizing ulcerative gingivitis. *J Periodontol* 1982;**53**:223-30.
95. Selye H. Effects of cortisone and somatotrophic hormone upon the development of a noma-like condition in the rat. *Oral Surg* 1953;**6**:557-561.
96. Rees RC. Cytokines as biological response modifiers. *J Clin Pathol* 1992;**45**:93-8.
97. Bhaskaram P, Sivakumar B. Interleukin-1 in malnutrition. *Arch Dis Child* 1986;**61**:182-5.
98. Lamster IB, Novak MJ. Host mediators in gingival crevicular fluid: implications for the pathogenesis of periodontal disease. *Crit Rev Oral Biol Med* 1992;**3**:31-60.
99. Pindborg JJ, Bhat M, Roed-Petersen B. Oral changes in South Indian children with severe protein deficiency. *J Periodontol* 1967;**38**:218-21.
100. Sawyer DR, Nwoku AL. Malnutrition and the oral health of children in Ogbomosho, Nigeria. *ASDC J Dent Child* 1985;**52**:141-5.
101. Osuji OO. Necrotizing ulcerative gingivitis and cancrum oris (noma) in Ibadan, Nigeria. *J Periodontol* 1990;**61**:769-72.
102. Taiwo JO. Oral hygiene status and necrotizing ulcerative gingivitis in Nigerian children. *J Periodontol* 1993;**64**:1071-4.
103. Falkler WA, Jr., Enwonwu CO, Idigbe EO. Isolation of *Fusobacterium necrophorum* from cancrum oris (noma). *Am J Trop Med Hyg* 1999;**60**:150-6.

104. Falkler WA, Enwonwu CO, Ewell AJ, Idigbe EO. Isolation of fusobacteria from the oral cavities of malnourished Nigerian children living in agricultural and herding villages. *Oral Dis* 2000;**6**:103-5.
105. Mamadou S, Kaka M, Montavon C, et al. A propos d'une association VIH et noma au Niger. *Bull Soc Pathol Exot* 2002;**95**:76-77.
106. Enwonwu CO. Infectious oral necrosis (cancrum oris) in Nigerian children: a review. *Community Dent Oral Epidemiol* 1985;**13**:190-4.
107. Von Pirquet C. Das Verhalten der kutanen Tuberkulinreaktion während der Masern. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 1908;**34**:163.
108. Abramson JS, Wheeler JG. Virus-induced neutrophil dysfunction: role in the pathogenesis of bacterial infections. *Pediatr Infect Dis J* 1994;**13**:643-52.
109. Salmi AA. Suppression of T-cell immunity after measles infection: is the puzzle solved? *Trends Microbiol* 1997;**5**:85-6.
110. Karp CL, Wysocka M, Wahl LM, et al. Mechanism of suppression of cell-mediated immunity by measles virus. *Science* 1996;**273**:228-31.
111. Laine D, Valentin H, Servet-Delprat C, Vidalain P-O, Zaffran Y, Rabourdin-Combe C. Infection par le virus de la rougeole: modèle d'une immunosuppression généralisée viro-induite. *Virologie* 2002;**6**:353-361.

112. Kozminska-Kubarska A, Talleyrand D, Bakatubia M. Cutaneous complications during measles in Zairian children: noma-like postmeasles ulcerations. *Int J Dermatol* 1982;**21**:465-9.
113. Dossetor J, Whittle HC, Greenwood BM. Persistent measles infection in malnourished children. *Br Med J* 1977;**1**:1633-5.
114. Reynaud J, Garand G, Ployet MJ, Robier A. Du noma au syndrome de Silvermann: une pathogénie à discuter. *Ann Chir Plast* 1978;**23**:227-30.
115. Le Coustour E. Etiopathogénie du noma. *Médecine d'Afrique Noire* 1980;**27**:497-498.
116. Ellouz M, Adouani A, Seghir M. A propos d'une maladie africaine: le noma. *Ann Chir Plast Esthet* 1989;**34**:334-8.
117. Jimenez M, Baer PN. Necrotizing ulcerative gingivitis in children: a 9 year clinical study. *J Periodontol* 1975;**46**:715-20.
118. Contreras A, Slots J. Herpesviruses in human periodontal disease. *J Periodontal Res* 2000;**35**:3-16.
119. Slots J, Contreras A. Herpesviruses: a unifying causative factor in periodontitis? *Oral Microbiol Immunol* 2000;**15**:277-80.
120. Drouet E, Gafa V, Le Roy E, Davignon J-L. L'immunosubversion liée au cytomégalo virus humain. *Virologie* 2002;**6**:417-430.

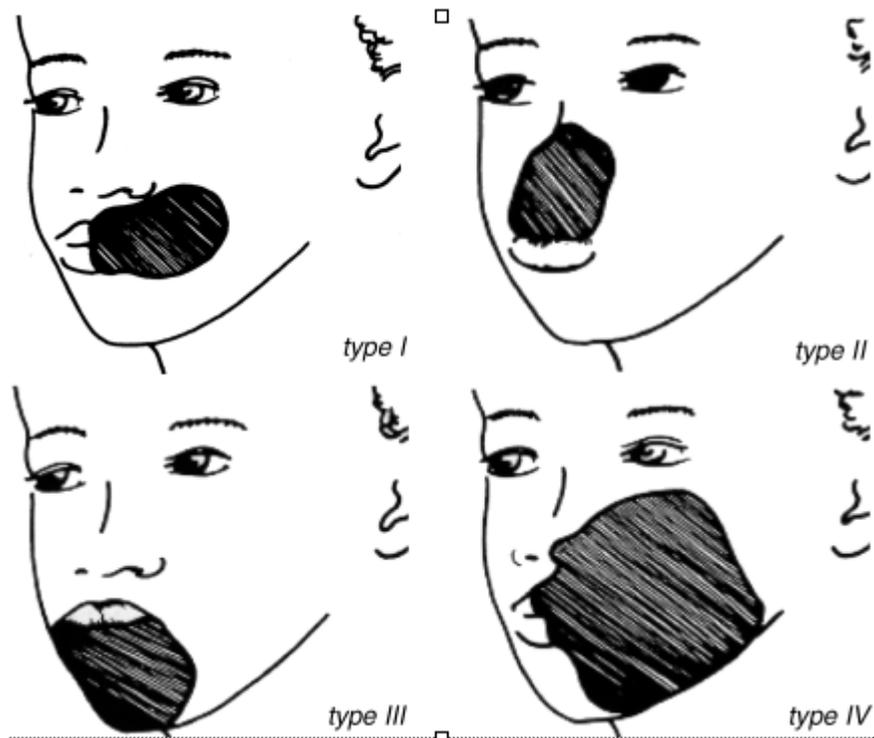
121. Waner JL. Cytomegalovirus. In: N.R. Rose ECdM, J.L. Fahey, H. Friedman, G.M. Penn, ed. Manual of clinical laboratory. Immunology. Washington D.C.: American Society for Microbiology, 1992: 563-567.
122. Carney WP, Rubin RH, Hoffman RA, Hansen WP, Healey K, Hirsch MS. Analysis of T lymphocyte subsets in cytomegalovirus mononucleosis. *J Immunol* 1981;**126**:2114-6.
123. Spear GT, Lurain NS, Parker CJ, Ghassemi M, Payne GH, Saifuddin M. Host cell-derived complement control proteins CD55 and CD59 are incorporated into the virions of two unrelated enveloped viruses. Human T cell leukemia/lymphoma virus type I (HTLV-I) and human cytomegalovirus (HCMV). *J Immunol* 1995;**155**:4376-81.
124. Spiller OB, Morgan BP, Tufaro F, Devine DV. Altered expression of host-encoded complement regulators on human cytomegalovirus-infected cells. *Eur J Immunol* 1996;**26**:1532-8.
125. Iwamoto GK, Monick MM, Clark BD, Auron PE, Stinski MF, Hunninghake GW. Modulation of interleukin 1 beta gene expression by the immediate early genes of human cytomegalovirus. *J Clin Invest* 1990;**85**:1853-7.
126. Ting M, Contreras A, Slots J. Herpesvirus in localized juvenile periodontitis. *J Periodontal Res* 2000;**35**:17-25.
127. Løe H, Silness J. Periodontal disease in pregnancy. 1.Prevalence and severity. *Acta Odont Scand* 1963;**21**:533-551.

128. Gmür R, Guggenheim B. Interdental supragingival plaque--a natural habitat of *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Bacteroides forsythus*, *Campylobacter rectus*, and *Prevotella nigrescens*. *J Dent Res* 1994;**73**:1421-8.
129. Gmür R, Guggenheim B. Antigenic heterogeneity of *Bacteroides intermedius* as recognized by monoclonal antibodies. *Infect Immun* 1983;**42**:459-70.
130. Gmür R. Applicability of monoclonal antibodies to quantitatively monitor subgingival plaque for specific bacteria. *Oral Microbiol Immunol* 1988;**3**:187-91.
131. Gmür R, McNabb H, van Steenberg T, et al. Seroclassification of hitherto nontypeable *Actinobacillus actinomycetemcomitans* strains: evidence for a new serotype e. *Oral Microbiol Immunol* 1993;**8**:116-20.
132. Werner-Felmayer G, Guggenheim B, Gmür R. Production and characterization of monoclonal antibodies against *Bacteroides forsythus* and *Wolinella recta*. *J Dent Res* 1988;**67**:548-53.
133. Rosebury T, MacDonald JB, Clark AR. A bacteriologic survey of gingival scrapings from periodontal infections by direct examination, guinea pigs inoculation, and anaerobic cultivation. *J Dent Res* 1950;**29**:718-731.
134. MacDonald JB, Socransky SS, Gibbons RJ. Aspects of the pathogenesis of mixed anaerobic infections of mucous membranes. *J Dent Res* 1963;**42**:529-544.
135. Listgarten MA. The structure of dental plaque. *Periodontol 2000* 1994;**5**:52-65.

136. Könönen E, Asikainen S, Jousimies-Somer H. The early colonization of gram-negative anaerobic bacteria in edentulous infants. *Oral Microbiol Immunol* 1992;**7**:28-31.
137. Könönen E, Asikainen S, Saarela M, Karjalainen J, Jousimies-Somer H. The oral gram-negative anaerobic microflora in young children: longitudinal changes from edentulous to dentate mouth. *Oral Microbiol Immunol* 1994;**9**:136-41.
138. Kamma JJ, Diamanti-Kipiotti A, Nakou M, Mitsis FJ. Profile of subgingival microbiota in children with mixed dentition. *Oral Microbiol Immunol* 2000;**15**:103-111.
139. Loesche WJ. Importance of nutrition in gingival crevice microbial ecology. *Periodontics* 1968;**6**:245-9.
140. Socransky SS, Haffajee AD, Dzink JL, Hillman JD. Associations between microbial species in subgingival plaque samples. *Oral Microbiol Immunol* 1988;**3**:1-7.
141. Langendijk PS, Schut F, Jansen GJ, et al. Quantitative fluorescence in situ hybridization of *Bifidobacterium* spp. with genus-specific 16S rRNA-targeted probes and its application in fecal samples. *Appl Environ Microbiol* 1995;**61**:3069-75.
142. Paster BJ, Boches SK, Galvin JL, et al. Bacterial diversity in human subgingival plaque. *J Bacteriol* 2001;**183**:3770-83.
143. Kroes I, Lepp PW, Relman DA. Bacterial diversity within the human subgingival crevice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;**96**:14547-52.

144. Paster BJ, Falkler WAJ, Enwonwu CO, et al. Prevalent bacterial species and novel phylotypes in advanced noma lesions. *Journal of Clinical Microbiology* 2002;**40**:2187-2191.

Figure 1 : Classification des séquelles de noma.
Selon Montandon, 1991.



Lésion de type I : défaut jugal localisé

Lésion de type II : amputation du nez et de la lèvre supérieure

Lésion de type III : amputation de la mandibule et de la lèvre inférieure

Lésion de type IV : défaut massif de la joue, du nez, des lèvres et de la structure osseuse

Tableau 1 : Similitudes entre les effets de la malnutrition protéino-énergétique (PEM) et du SIDA sur le système immunitaire.

Adapté de Chandra, 1991.

Paramètres immunitaires	PEM	SIDA
--------------------------------	------------	-------------

1. Immunité cellulaire

Lymphocytes T	Diminués ++	Diminués ++
Lymphocytes T-helper	Diminués ++	Diminués +++
Rapport T-helper / T suppr.	Inversé	Inversé
Hypersensibilité cutanée retardée	Anergie ++	Anergie +
Lymphocytes T immatures	Augmentés ++	Augmentés ++
Production de lymphokynes	Diminuée +	Diminuée +
Lymphocytes T cytotoxiques	? ?	Diminués +
Activité des lymphocytes T-helper	Diminuée +	Diminuée +++

2. Immunité humorale

Immunoglobulines sériques	Augmentées ++	Augmentées ++
Complexes immuns sériques	Présents +	Présents +++
Réponse anticorpale primaire	Diminuée +	Diminuée ++
Lymphocytes B-Ig sécréteurs circulants	Augmentés ++	Augmentés +++
Affinité des anticorps	Diminuée ++	Diminuée ++

3. Divers

Hormones du thymus	Variable	Variable
Complément	Diminué ++	Normal
Facteurs inhibiteurs sériques	Présents ++	Présents ++
Barrières anatomiques	Affectées	Affectées
Immunité des muqueuses	Affectée	Affectée

+ : léger ; ++ : moyen ; +++ : sévère ; ? : pas de données valables disponibles

Tableau 2 : Evénements ayant immédiatement précédé l'apparition du noma

	Malaria	Rougeole	Sevrage	Fièvre (hors malaria)	GNA
Patient 1	x				
Patient 2					x
Patient 3			x		
Patient 4		x			
Patient 5	x				x
Patient 6 *					
Patient 7					x
Patient 8 *					
Patient 9	x		x		
Patient 10		x			
Patient 11				x	x
Patient 12	x				
Patient 13	x				x
Patient 14	x				x

** pour ces 2 patients aucun événement n'était mentionné à l'anamnèse.*

Annexe I

CODE IDENTIFICATION _____

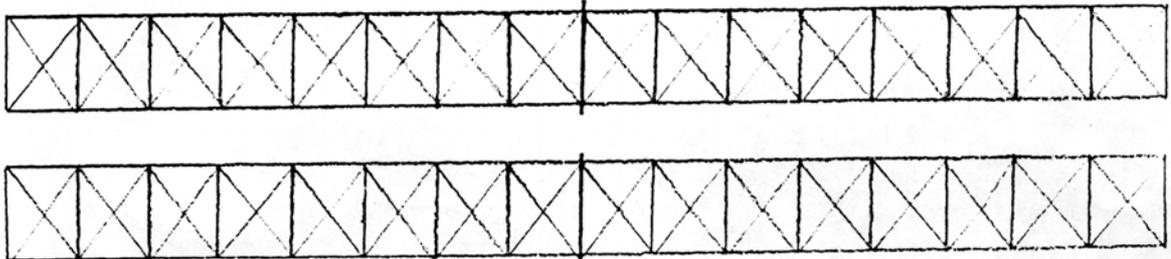
Nom et prénom
Code Sentinelles Sexe
Date et lieu de naissance Age

Séq. Noma -SN- date du noma aigu
Noma aigu -N- date d'apparition
Contrôle -C...- descr. (âge, lien de parenté,...)
Autre lésion -A- description

Schéma des lésions au verso ou Photos n°

Taille Poids Durée de l'allaitement T°
EG et antécédents Ganglions
Episode X avant l'apparition de la lésion

Constriction des mâchoires: oui / non Ouverture buccale
Schéma des dents présentes, profondeur de poche et présence de saignements (spontané en rouge, au sondage en vert)



Indice gingival:
Sites d'oedème: Pseudomembranes:
Ulcération gingivale ou nécrose: oui / non sites:
Décapitation des papilles: oui / non sites:
Douleur: oui / non Haleine fétide: oui / non Mauvais goût: oui / non

Diagnostic: gingivite / parodontite / ANUG / Noma a. / Noma s. / Autre

Prélèvements de plaque en vue analyse bactériologique le sites
Prélèvement de salive en vue analyse virologique le site
Prélèvement sanguin le

Logo des échantillons (SN = Séquelle Noma; N = Noma aigu; A = Autre lésion
CSN = Contrôle (frère Séq. Noma, même n°); CN = Contrôle (frère Noma, même n°); CS =
Contrôle Sain indépendant...)

(Remarques au verso)

Date et signature du pat. ou du répondant légal

Annexe 2 : Récapitulatif des résultats statistiques pour l'immunofluorescence :

Groupe A : « enfants noma » (n=14)

	C.r.	A.a.	P.g.	B.f.	P.i.	P.m.	A.i.
1	-	-	-	-	-	-	-
2	+	+	+	-	+	+	+
3	+	+	+	+	+	+	+
4	-	-	-	-	-	-	-
5	+	-	+	-	+	-	-
6	-	-	-	-	-	-	-
7	+	+	+	-	+	+	-
8	-	-	+	+	+	+	-
9	-	-	-	-	-	-	-
10	+	-	-	-	+	+	-
11	+	-	+	-	+	+	+
12	+	-	-	-	+	+	-
13	+	-	+	-	+	+	+
14	+	-	+	-	+	+	+

A vsus B	<i>p=0,116</i>	<i>p=0,013</i>	<i>p=0,176</i>	<i>p=0,023</i>	<i>p=0,127</i>	<i>p=0,116</i>	<i>p=0,003</i>
-----------------	----------------	----------------	----------------	----------------	----------------	----------------	----------------

A vsus C	<i>p=0,033</i>	<i>P=1,000</i>	<i>p=0,045</i>	<i>p=1,000</i>	<i>p=0,305</i>	<i>p=0,033</i>	<i>p=1,000</i>
-----------------	----------------	----------------	----------------	----------------	----------------	----------------	----------------

Groupe B : « fratrie » (n=9)

B vsus C	<i>p=0,01</i>	<i>p=0,091</i>	<i>p=0,003</i>	<i>p=0,031</i>	<i>p=0,027</i>	<i>p=0,001</i>	<i>p=0,005</i>
-----------------	---------------	----------------	----------------	----------------	----------------	----------------	----------------

1	+	+	+	+	+	+	+
2	+	+	+	+	+	+	+
3	+	+	-	+	+	+	+
4	+	+	+	-	+	+	+
5	+	+	+	-	+	+	+
6	+	+	+	+	+	+	+
7	+	-	+	-	+	+	+
8	+	+	+	+	+	+	+
9	+	-	+	+	+	+	+

Groupe C : « enfants mal nourris » (n=5)

1	-	-	-	-	+	-	-
2	-	-	-	-	-	-	+
3	-	-	-	-	+	-	-
4	-	+	-	-	-	-	-
5	-	-	-	-	-	-	-

Analyse globale :

A / B / C	<i>p=0,01</i>	<i>p=0,018</i>	<i>p=0,004</i>	<i>p=0,010</i>	<i>p=0,03</i>	<i>p=0,01</i>	<i>p=0,01</i>
------------------	---------------	----------------	----------------	----------------	---------------	---------------	---------------

Figure 2 : Distribution des sujets en fonction de l'âge d'apparition du noma

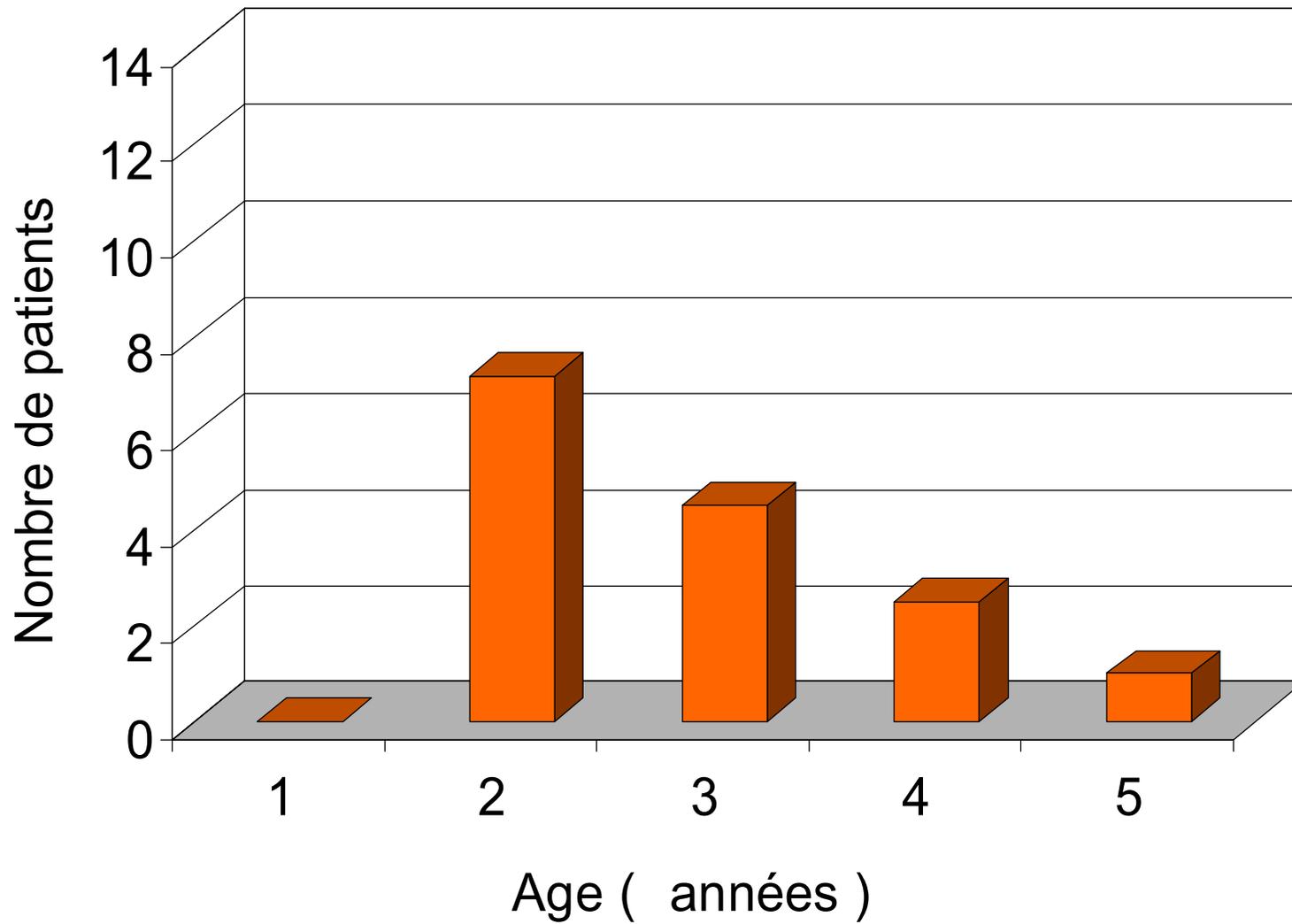


Figure 3 : Distribution des différents morphotypes bactériens en microscopie à fond noir

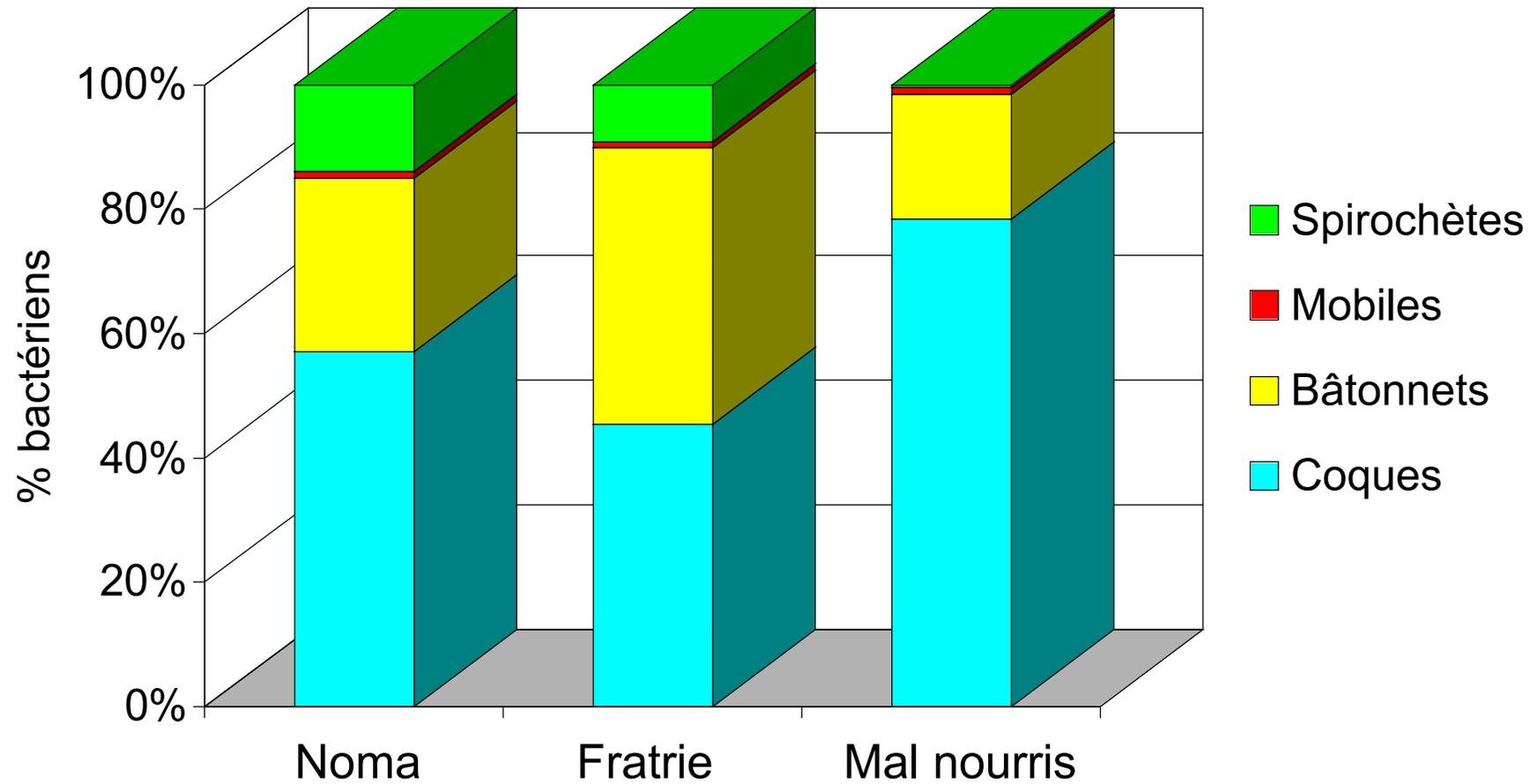


Figure 4 : Pourcentage de sujets présentant des spirochètes

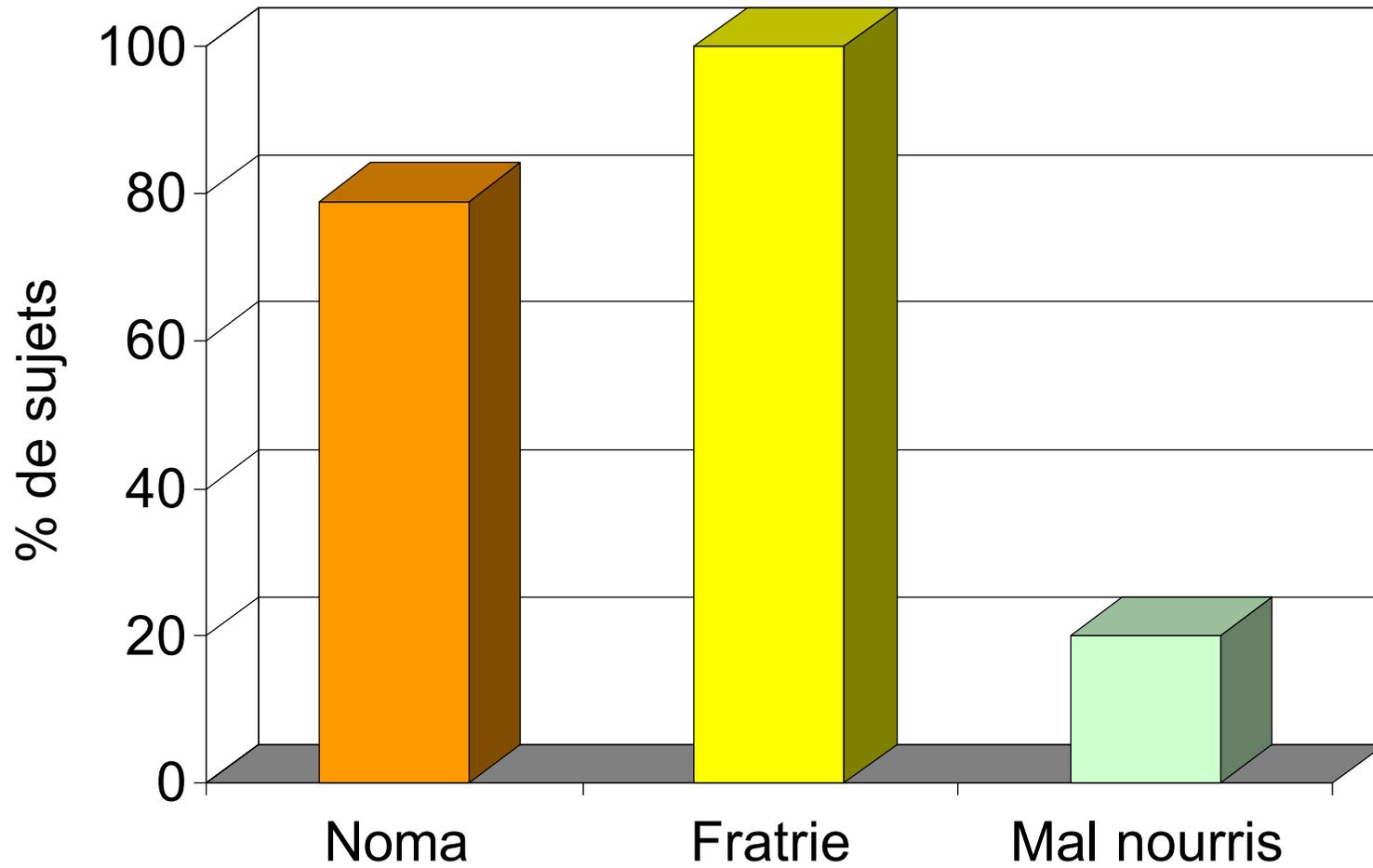


Figure 5 : Résultats de l'examen au fond noir

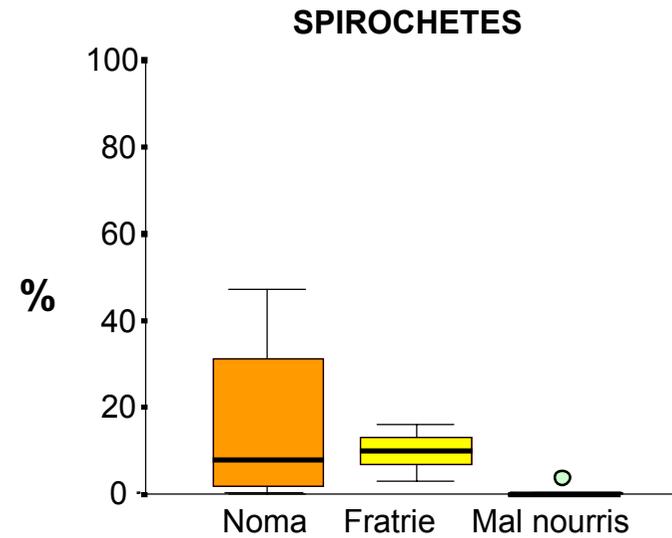
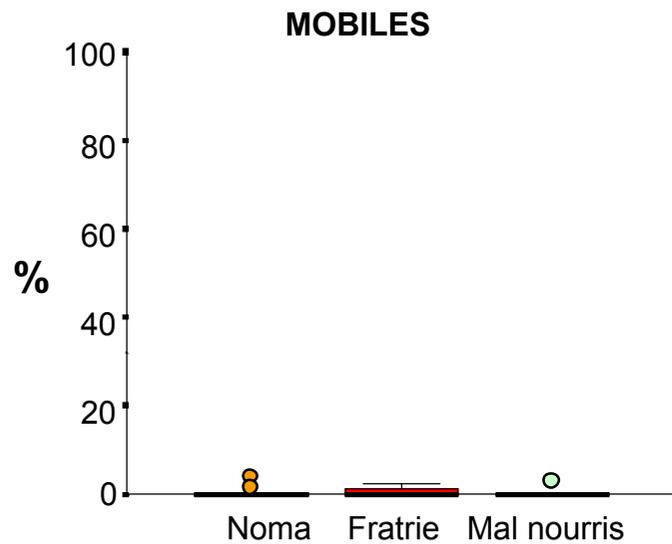
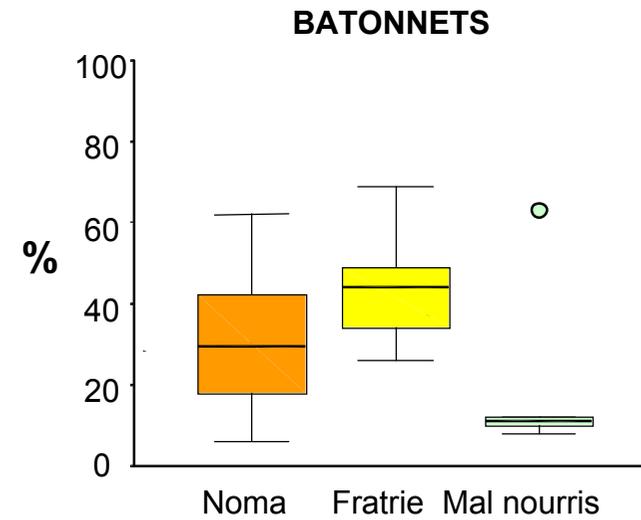
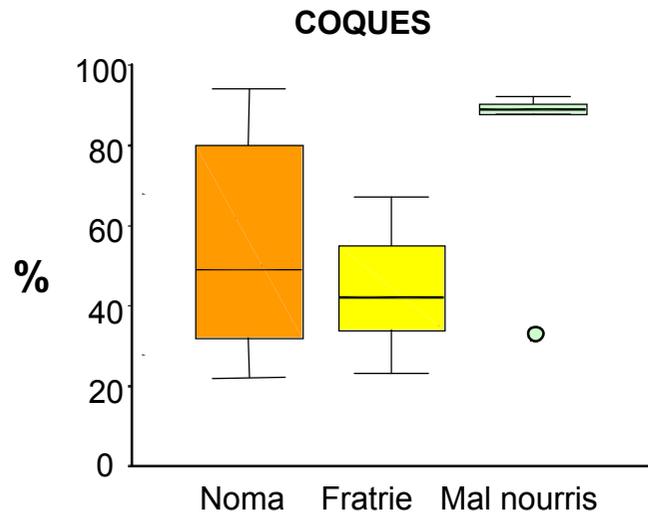


Figure 6 : Prévalence des différentes espèces bactériennes pathogènes

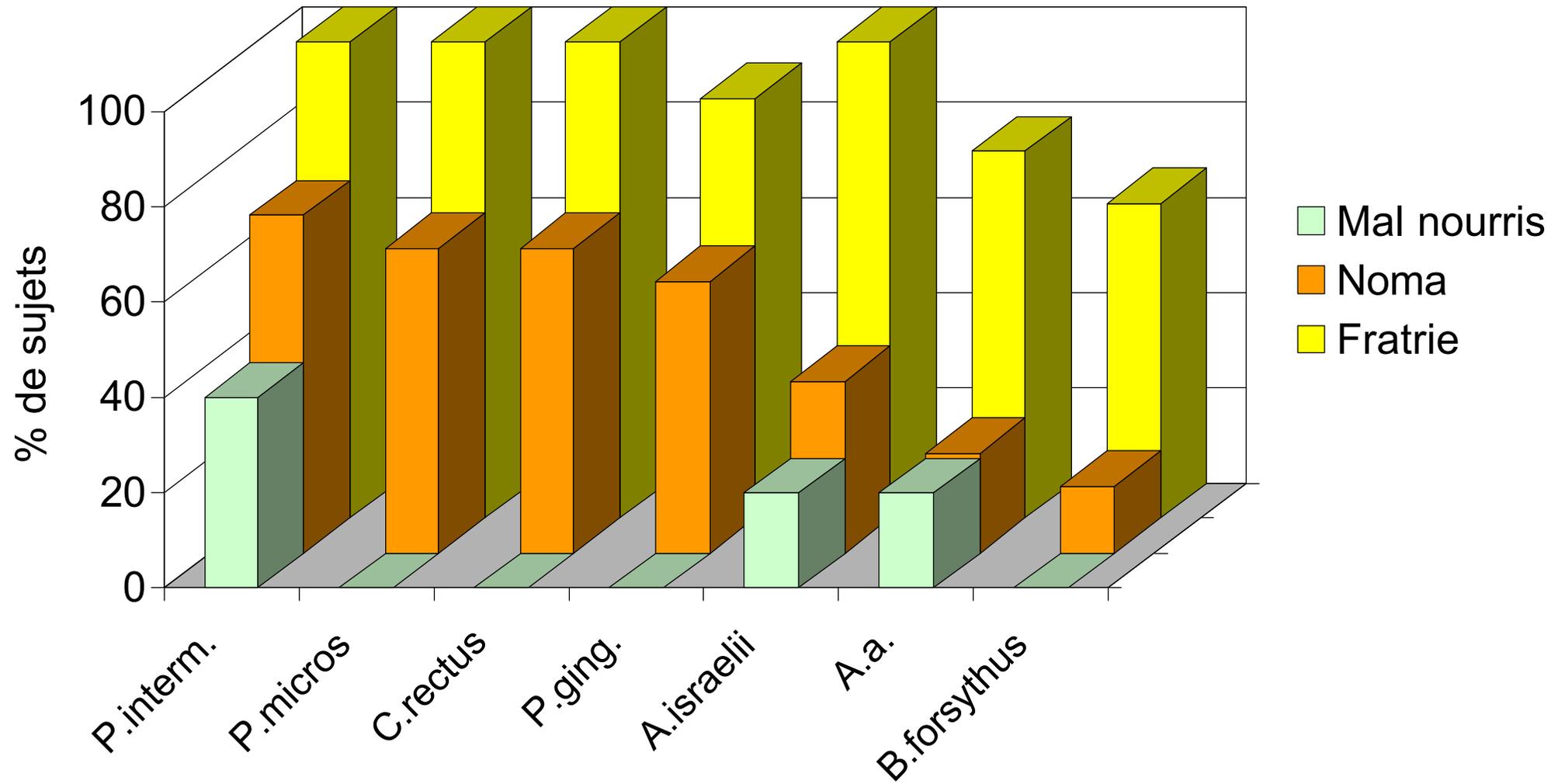


Figure 7 : Sérologie pour Morbillivirus

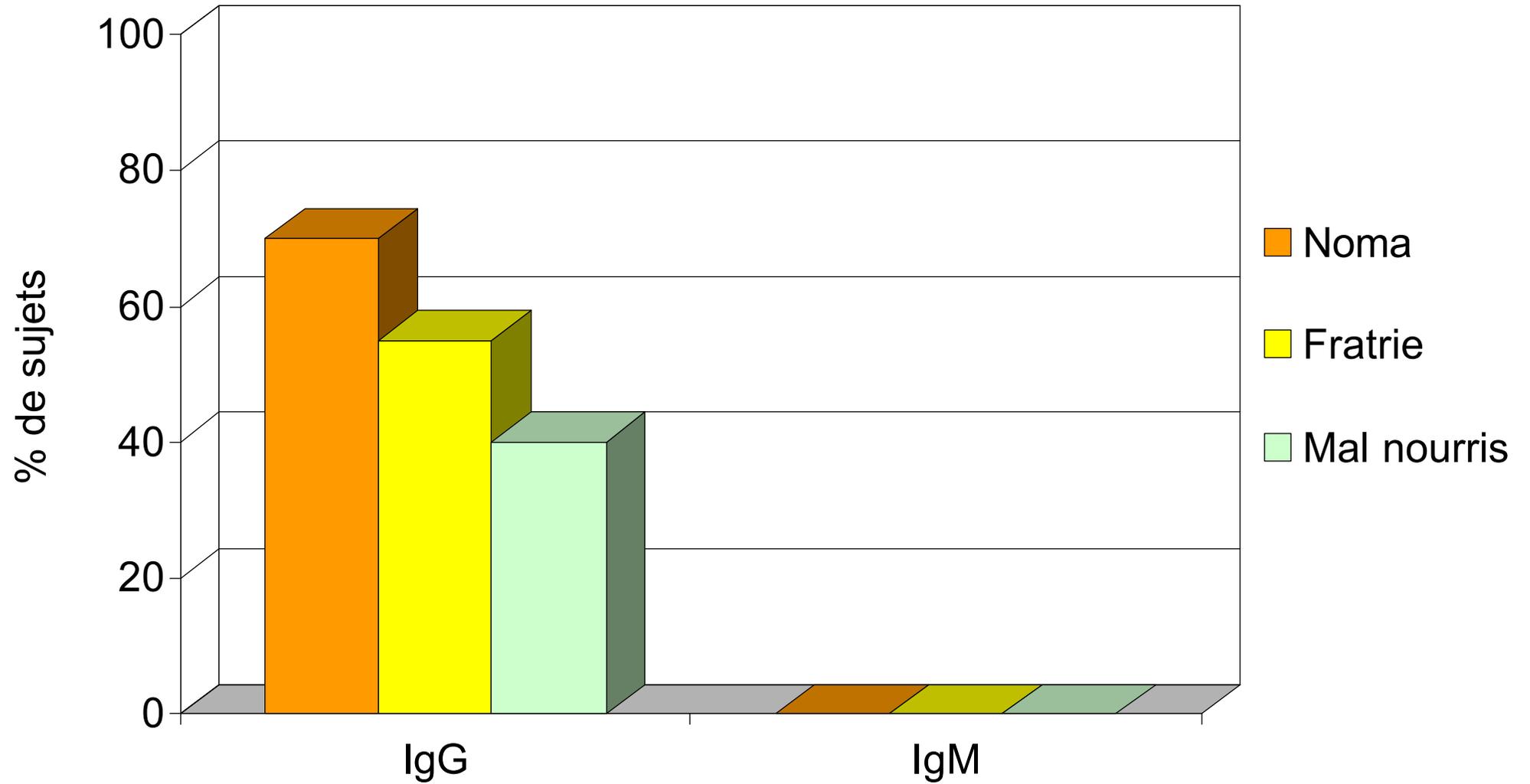


Figure 8 : Sérologie pour EBV

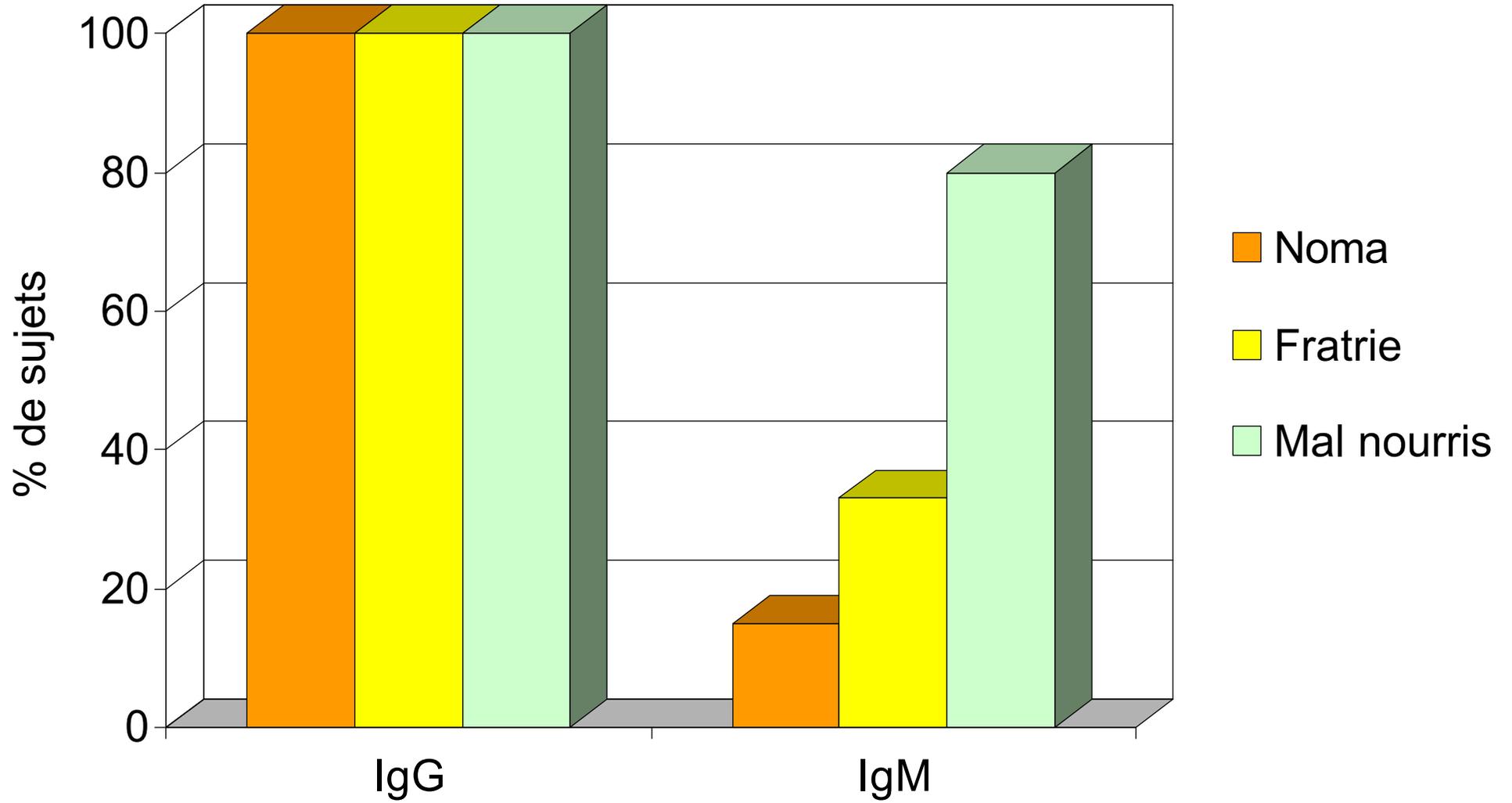


Figure 9 : Sérologie pour CMV

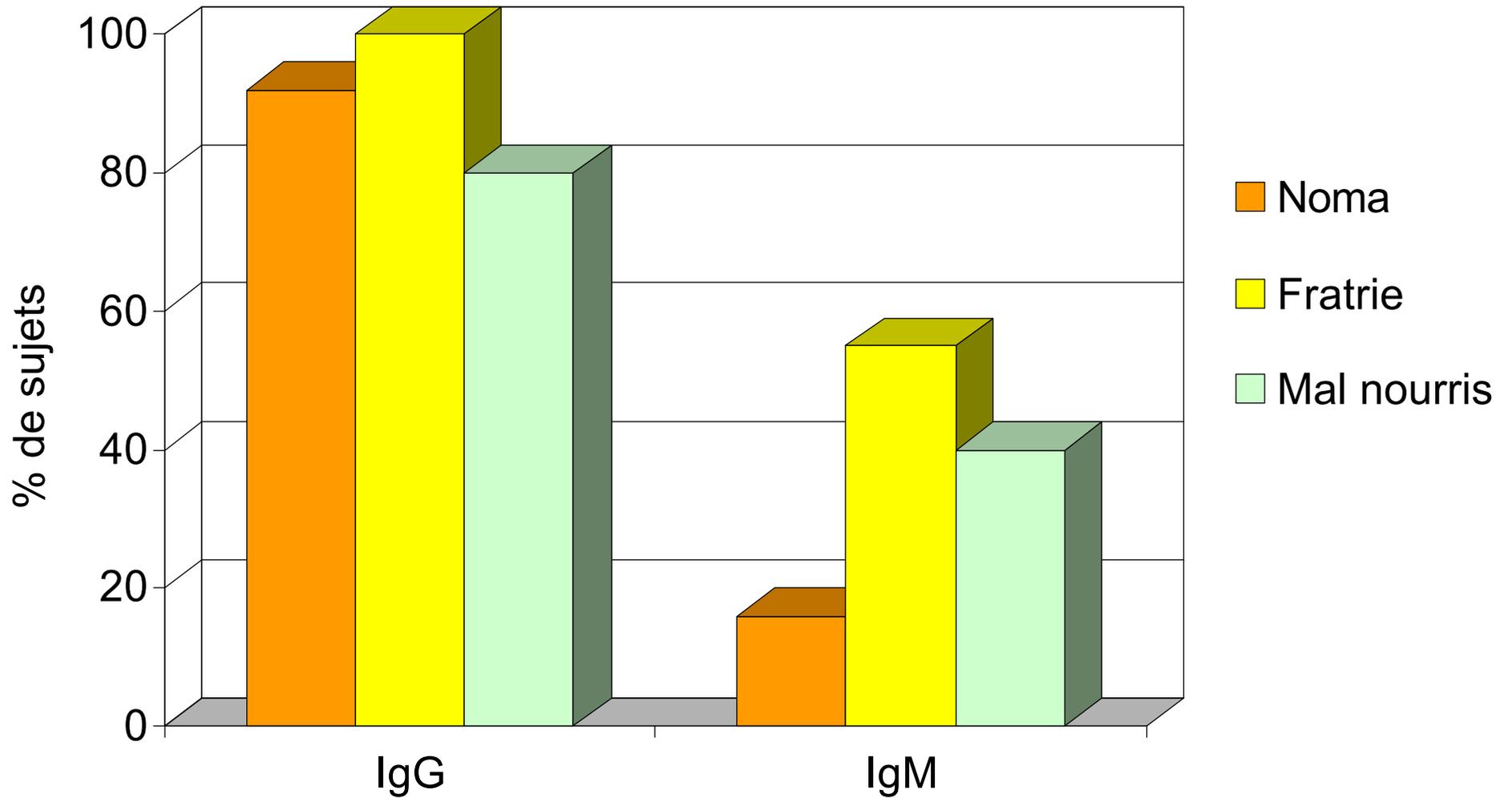


Figure 10 : Présence de CMV dans la salive

