

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Faculté de Médecine d'ALGER
Département de Médecine Dentaire
EHS MAOUCHE MOHAND AMOKRANE Ex CNMS
Service Pathologie et Chirurgie Buccales

Cours de Pathologie Bucco-Dentaire - 3^{ème} Année

Mycoses Buccales

Dr. SAID L.K

Année Universitaire 2024-2025

Plan

Introduction

I. Physiopathologie

II. Facteurs favorisant les mycoses buccales

1. Facteurs intrinsèques
2. Facteurs extrinsèques

III. Candidoses buccales

1. Formes cliniques des candidoses buccales
 - 1.1. Candidoses aiguës
 - Forme pseudomembraneuse (muguet)
 - Forme aiguë atrophique
 - 1.2. Candidoses chroniques
 - Formes chroniques atrophiques
 - Glossite losangique médiane
 - Perlèche (chéilite angulaire)
 - Formes hyperplasiques (hypertrophiques)
 - Langue noire villeuse
 - 1.3. Formes cutanéomuqueuses chroniques (CMC)
 - CMC familiale
 - CMC diffuse
 - Syndrome candidose-endocrinopathie associée
 - CMC à révélation tardive

IV. Mycoses profondes de la cavité buccale

- Cryptococcose
- Mucormycose
- Aspergillose naso-sinusienne
- Histoplasmosé
- Candidoses systémiques
- Paracoccidioïdomycose
- Coccidioïdomycose

V. Diagnostic positif des mycoses buccales

VI. Traitement des mycoses buccales

1. Traitement préventif
2. Traitement curatif
 - 2.1. Antifongiques
 - 2.1.1. Polyènes
 - 2.1.2. Dérivés azolés
 - 2.1.2.1. Imidazolés
 - 2.1.2.2. Triazolés

Conclusion

Introduction :

Les mycoses buccales sont des infections opportunistes causées par des germes saprophytes (levures, champignons) et sont toujours le témoin d'un déséquilibre de la flore buccale dont il faut s'attacher à retrouver l'étiologie.

L'incidence de ces infections a significativement augmenté ces dernières années. Ceci est dû à l'avènement de nouvelles médications antibiotiques et à la prise d'immunosuppresseurs chez les patients transplantés ainsi que l'augmentation de la survie des patients immunodéprimés.

I. Physiopathologie :

La simple présence de levures dans la cavité buccale est considérée comme physiologique et non délétère pour les tissus de l'hôte. Cependant, en présence de facteurs favorisants dits « facteurs de risque » locaux ou généraux, une rupture de l'équilibre survient et peut entraîner une multiplication anarchique des levures et l'expression de facteurs de virulence aboutissant à un rôle pathogène.

II. Facteurs favorisant les mycoses buccales :

1. Facteurs intrinsèques :

- **Physiologiques** : âge (prématuré, nouveau-né, nourrisson avant 1 an, vieillard), grossesse (par modification de l'état hormonal) ;
- **Locaux** : hyposialie ou xérostomie, manque d'hygiène ;
- **Terrain endocrinien** : diabète (hyperglycémie et perturbation de l'activité phagocytaire des polynucléaires), hypoparathyroïdie, insuffisance surrénalienne, insuffisance thyroïdienne ;
- **Carences nutritionnelles** : déficit en fer, déficit en vitamine C et B ;
- **Immunodépression** : sida.
- **Affection intercurrente infectieuse ou maligne** : cancer, hémopathies, aplasies médullaires...

2. Facteurs extrinsèques :

Ils sont essentiellement iatrogènes

- **Médicaments** : antibiotiques, corticoïdes, immunosuppresseurs, hormones contraceptives, radiothérapie cervico-faciale, chimiothérapie anticancéreuse ;
- **Chirurgie** : digestive, cardiaque, greffes d'organes, cathéters intraveineux, prothèses ;

III. Candidoses buccales :

Les formes cliniques des candidoses sont très variées. Pratiquement tous les tissus peuvent être le siège d'une infection. On distingue communément deux grands types : les candidoses superficielles et les candidoses profondes ou systémiques.

Les candidoses superficielles aiguës ou chroniques comprennent les candidoses orales, Candidose cutanée et unguéale, génito-urinaire.

Les candidoses profondes, appelées candidoses systémiques ou viscérales, sont surtout observées chez les malades immunodéprimés. Elles ont un mauvais pronostic.

1. Formes cliniques des candidoses buccales :

La candidose buccale est une infection fongique opportuniste. Classée dans les mycoses cutanéomuqueuses superficielles, elle peut disséminer et engendrer rarement une candidose systémique.

Cette candidose est provoquée par des champignons microscopiques appartenant aux levures du genre *Candida*. Pour un grand nombre de pathologies, le germe responsable est le *Candida albicans* (Ca), qui est défini comme un commensal exclusif des muqueuses digestives et vaginales. D'autres espèces sont occasionnellement pathogènes pour la cavité buccale : *Candida tropicalis*, *Candida pseudo tropicalis*, *Candida glabrata*, *Candida guilliermondii*, *Candida krusei*, *Candida parapsilosis*.

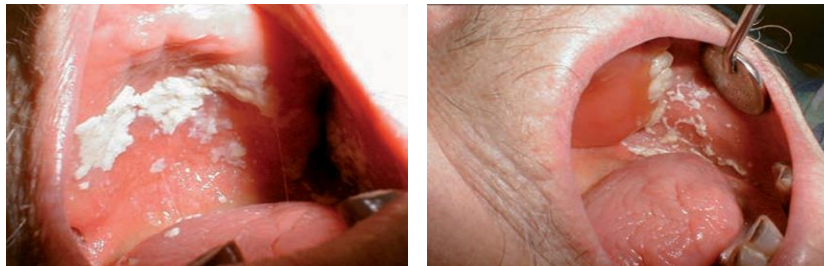
1.1.Candidoses aiguës :

- **Forme pseudomembraneuse (muguet) :**

C'est la forme la plus fréquemment rencontrée, surtout chez les jeunes enfants et les personnes âgées. Elle affecte également les patients traités par radio et/ou chimiothérapie. Elle est présente aussi chez les patients atteints de sida ou d'autres immunodéficiences.

Le muguet s'annonce par une sensation de brûlure, de goût métallique ou de sécheresse buccale suivis de l'apparition de macules rouges réalisant une stomatite érythémateuse diffuse. La gencive est le plus souvent respectée.

Puis apparaissent, vers le 2^{ème} ou 3^{ème} jour, des efflorescences blanchâtres plus ou moins épaisses, qui vont confluer. Le raclage léger à l'abaisse-langue les détache facilement sans faire saigner la muqueuse. Cette forme peut être discrète ou diffuse avec, à des stades avancés, un feutrage pseudomembraneux de la cavité buccale.



**Candidose aiguë de type pseudomembraneux sous la prothèse :
L'enduit blanchâtre se détache facilement**

Dans la plupart des cas, les symptômes associés sont minimes. Dans les cas sévères, il existe des douleurs, des brûlures et une dysphagie.

Cette forme est très sensible au traitement et guérit sans séquelles. Non traitée, elle guérit souvent, mais il existe un risque de passage à la chronicité et/ou d'extension.

Cette forme est à différencier des autres lésions blanches de la muqueuse buccale. Il peut s'agir d'une lésion blanche héréditaire (white sponge naevus), d'un lichen plan, d'une leucoplasie souvent tabagique.

- **Forme aiguë atrophique :**

Il s'agit d'une glossite décapillante diffuse qui débute au niveau du sillon médian puis s'étend à toute la langue.

Cette forme est souvent due à la prise d'antibiotiques à large spectre ou à l'association de plusieurs antibiotiques.



Glossite décapillante diffuse chez un patient HIV +

Les signes cliniques sont plus marqués, car il existe de nombreuses érosions sur une intense inflammation.

1.2.Candidoses chroniques :

- **Formes chroniques atrophiques :**

Cette forme apparaît chez les personnes âgées porteuses de prothèses amovibles. Elle dépend de l'état de la muqueuse couverte par la prothèse.

L'aspect clinique est une plaque rouge vif dont la surface est veloutée ou cartonnée avec une légère kératinisation en surface. Dans les cas sévères, on peut voir des petites vésicules confluentes et des érosions.

Il faut distinguer ces formes érythémateuses de candidose buccale des érythèmes sous plaques prothétiques par simple hyperpression, souvent attribués, à tort, à une surinfection mycosique.



Candidose sous-prothétique



Hyperplasie épithéliale candidosique sous-prothétique



- **Glossite losangique médiane :**

C'est une plaque érythémateuse grossièrement losangique du dos de la langue, en avant du V lingual, tranchant par sa coloration rouge sur le reste de la langue. Elle est lisse, plane ou mamelonnée. En regard de cette plaque losangique médiane, on trouve une lésion palatine, en miroir, faite de petites macules érythémateuses.

Cette forme est généralement asymptomatique et de découverte fortuite lors d'un examen clinique de routine.



Glossite losangique médiane et érythème en décalque

- **Perlèche (chéilite angulaire) :**

Elle est observée au niveau de la commissure labiale. Sur le versant cutané, la peau est rouge, parfois fissurée et encroûtée. Elle se prolonge sur le versant rétro-commissural et la face interne de la joue. Elle peut être isolée ou associée aux autres formes de candidoses chroniques.



Chéilite candidosique bilatérale favorisée par la perte de la DV

En général, elle est bilatérale, tenace et récidivante. Parfois unilatérale, il peut s'agir d'une infection à streptocoques, à staphylocoques. Il faut également la différencier d'une dermatite de contact, de syphilides commissurales.

Parfois très importante, elle peut prendre un aspect verruqueux jusqu'à réaliser une véritable papillomatose simulant un épithélioma. Le diagnostic repose alors sur la biopsie.

- **Formes hyperplasiques (hypertrophiques) :**

Elles peuvent réaliser un aspect pseudotumoral : c'est le granulome moniliasique. Elles se rencontrent n'importe où dans la cavité buccale, en particulier en pleine joue ou sur la langue. La biopsie permet de trancher en cas de doute (carcinome épidermoïde).



Granulome moniliasique de la joue

- **Langue noire villeuse :**

C'est une forme particulière de glossite, due à une hypertrophie des papilles filiformes de la face dorsale de la langue, prenant par oxydation de la kératine une teinte brune, voire noire.

Elle est classée le plus souvent, à tort, dans les mycoses. En effet, la recherche de *Candida* est le plus souvent négative et elle résiste aux traitements antifongiques classiques. La culture mycologique retrouve parfois *Candida geotrichum*, sans que son rôle pathogène dans la survenue des langues noires puisse être affirmé.



Langue noire villeuse :
Le bout de la langue et les faces latérales ne sont pas concernés

1.3. Formes cutanéomuqueuses chroniques (CMC) :

Elles sont rarissimes. Ce sont des maladies liées à un déficit immunitaire spécifique vis-à-vis de *Candida*.

- **CMC familiale :**

Elle semble de transmission autosomale récessive avec des lésions extrabuccales associées ainsi qu'une carence martiale.

- **CMC diffuse :**

Cette forme est localisée à la partie supérieure du thorax jusqu'au cuir chevelu. C'est une candidose persistante de la muqueuse buccale qui résiste souvent aux traitements standards. Les rémissions sont temporaires.

- **Syndrome candidose-endocrinopathie associée :**

Hypoparathyroïdie, maladie d'Addison parfois hypothyroïdie, diabète insipide avec une candidose orale discrète.

- **CMC à révélation tardive :**

C'est une candidose persistante et sévère de la muqueuse buccale, des ongles, de la peau et de la muqueuse vaginale.

IV. Mycoses profondes de la cavité buccale :

- **Cryptococcose :**

Cette mycose est fréquente chez les patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine. Elle est responsable d'infections pulmonaires et de méningoencéphalite mettant en jeu le pronostic vital.

Les lésions buccales sont rares, à type de papules ou nodules végétants, violacés, douloureux, pouvant se nécroser. Elles siègent sur les lèvres, les joues et les amygdales.

- **Mucormycose :**

C'est une infection fongique touchant essentiellement des patients immunodéprimés ou diabétiques mal équilibrés. La porte d'entrée est respiratoire, par inhalation de spores. Les hyphes prolifèrent dans la paroi des artères et des veines entraînant des thromboses vasculaires, provoquant des infarctus, des lésions d'artérite et des phénomènes de nécrose.

La maladie débute habituellement au niveau de la cavité nasale puis s'étend aux cavités sinusiennes puis orbitaires. L'extension cérébrale est de mauvais pronostic (méningoencéphalite, abcès, thromboses, hypertension intracrânienne). À partir de l'atteinte nasale, l'extension peut également se faire en bas vers le palais osseux. C'est d'abord un œdème de la muqueuse secondairement érosif suivi d'une ulcération nécrotique d'origine ischémique. Cette atteinte fongique peut s'étendre aux structures voisines par contiguïté : gencives, langue, lèvres, mandibule.

- **Aspergillose nasosinusienne :**

Localisée le plus souvent dans le sinus maxillaire, elle est en majorité d'étiologie dentaire : granulome apical, suite d'extraction dentaire, communication buccosinusienne et surtout dépassement apical de pâte. L'oxyde de zinc utilisé dans les pâtes d'obturation favoriserait la croissance du champignon : *Aspergillus fumigatus*.

La sinusite peut être aiguë ou chronique, se manifestant par une fièvre associée ou non à des signes de sinusite ou de rhinite chronique. Les symptômes unilatéraux et des douleurs chroniques font évoquer le diagnostic. Des lésions cutanées nasales ou en regard du sinus maxillaire sont possibles. L'atteinte infectieuse peut s'étendre vers les structures de voisinage et devient alors de très mauvais pronostic.

La tomodensitométrie du massif facial est très contributive dans le diagnostic positif. L'aspect observé dans plus de 90% des cas est une opacification hétérogène partielle ou totale d'un sinus associée à des microcalcifications ou à des zones de densité.

- **Histoplasmose :**

Il s'agit d'une mycose systémique granulomateuse et suppurative due à *Histoplasma capsulatum*. La primo-infection pulmonaire est souvent asymptomatique (à différencier de la tuberculose). L'infection généralisée, fréquente chez les immunodéprimés, se traduit cliniquement au niveau de la muqueuse buccale par des ulcérations persistantes non spécifiques (un tiers des cas) accompagnées d'adénopathies satellites, avec ou sans atteinte pulmonaire. Les lésions peuvent s'étendre dans le larynx.

- **Candidoses systémiques :**

Candida albicans est la principale espèce responsable d'infection fongique profonde. La dissémination hématogène est favorisée par l'immunodépression, mais peut survenir sans déficit immunitaire dans le cadre d'infections nosocomiales. Le tableau est celui d'un syndrome septique, cliniquement non spécifique, dont le taux de mortalité, par défaillance multiviscérale, est élevé.

- **Paracoccidioïdomycose :**

L'infection peut se présenter sous trois formes cliniques : forme pulmonaire asymptomatique, forme aiguë ou subaiguë (altération de l'état général, adénopathies, foyer pulmonaire), forme chronique (oro-cutanéopulmonaire).

Les lésions buccales siègent sur les gencives, les lèvres, le palais et la langue. Ce sont des ulcérations douloureuses et des lésions papulaires, nodulaires ou verruqueuses. Les adénopathies sont fréquentes, des atteintes osseuses sont possibles.

- **Coccidioïdomycose :**

Elle évolue en deux phases. La phase primaire est pulmonaire d'allure pseudogrippale et guérit spontanément sans séquelles en 2 à 3 semaines. Elle passe souvent inaperçue (60 % des cas). L'évolution vers une phase secondaire correspond soit à une forme pulmonaire résiduelle, soit à une dissémination systémique favorisée par un état d'immunosuppression sous-jacent ou une prédisposition génétique.

Les manifestations cutanées sont quasiment constantes et souvent faciales dans la région naso-labiale. Elles sont polymorphes, à type de papules verruqueuses, pustules, ulcérations, et parfois d'érythème polymorphe.

V. Diagnostic positif des mycoses buccales :

Le diagnostic repose sur un examen mycologique spécifique avec la mise en évidence du champignon et la reconnaissance de l'espèce. Il nécessite un prélèvement mycologique. Ce prélèvement est réalisé par écouvillonnage. Deux écouvillons sont alors nécessaires : l'un permet un frottis pour l'examen direct, l'autre est mis en culture sur milieu de Sabouraud.



Prélèvement mycologique

La quantification des colonies sur la culture peut aider à la décision thérapeutique :

- En dessous de 30 colonies, on peut considérer la présence de *Candida* comme « normale » à l'état saprophyte de la cavité buccale ;

- Au-dessus de 30, on s'accorde à reconnaître une mycose buccale qu'il faut traiter ;
- Certains résultats mentionnent « nombreuses colonies », ce qui correspond à un comptage de plus de 100 colonies.

La réalisation d'un antifongigramme reste exceptionnelle. Cet examen est indiqué pour les formes atypiques, chroniques, les lésions récidivantes ou résistantes aux traitements antifongiques de première intention.

L'examen histologique est utile dans les formes chroniques : on y observe le plus souvent une hyperplasie épithéliale avec une réaction inflammatoire discrète du chorion. Une parakératose peut être présente isolée ou associée à l'hyperplasie épithéliale. Dans les formes papillomateuses, un granulome inflammatoire sous-jacent peut être observé une dysplasie ou un carcinome peuvent y être retrouvés.

Le diagnostic des mycoses profondes nécessite des techniques d'identification plus poussées (immunofluorescence, intradermoréaction, etc.)

VI. Traitement des mycoses buccales :

La plupart des mycoses buccales cosmopolites traitées ont un pronostic favorable. Le traitement est curatif, mais il doit également être préventif quand le terrain fait craindre des récidives.

1. Traitement préventif :

Il est nécessaire de rechercher et de supprimer si possible un facteur favorisant général ou un facteur favorisant local :

- Hygiène bucco-dentaire et hygiène des prothèses amovibles ;
- Réhabilitation prothétique pour rétablir la hauteur d'occlusion ;
- Prescription de sialagogues en cas d'hyposialie ;
- Conseils diététiques ;
- Sevrages tabagique et éthylique ;

L'examen clinique doit détecter tous les foyers à traiter simultanément pour éviter les récidives.

2. Traitement curatif :

La prescription d'antifongiques doit être justifiée et ne sera délivrée que si l'examen clinique, rapporte la présence de lésions.

Les molécules et les formes galéniques sont nombreuses, nous ne citerons que les principes généraux du traitement d'une candidose buccale.

Le traitement des mycoses oropharyngées est en règle local ; Si la mycose est cliniquement évidente, le traitement antifongique peut être débuté d'emblée sans attendre les résultats des prélèvements.

Les mycoses oropharyngées étendues, inaccessibles à un traitement local simple ou survenant dans un contexte de déficit immunitaire génétique ou acquis justifient le recours à un traitement antifongique systémique oral.

Le traitement des mycoses profondes doit être adapté à chaque champignon.

2.1. Antifongiques :

Deux familles sont principalement utilisées pour traiter les mycoses buccales : les polyènes et les dérivés azolés.

2.1.1. Polyènes :

Les polyènes sont des antifongiques d'origine naturelle extraites à partir de cultures d'actinomycètes du genre *Streptomyces*. Leur utilisation est facile et il n'y a peu ou pas d'effets secondaires. Leurs inconvénients sont là une durée de traitement longue (trois semaines).

- **Amphotéricine B :**

Administrée per os, elle ne traverse pas la muqueuse digestive et a une action topique. Son spectre antifongique est large. Elle peut être utilisée par voie intra-veineuse pour traiter les mycoses systémiques ou profondes, sa toxicité est alors rénale.

Molécule	Présentation	Posologie
Amphotéricine B (Fungizone®)	Suspension buvable (100mg/ml)	<ul style="list-style-type: none">• Adulte : 1.5 à 2g par jour soit 3 à 4 cuillères à café (15 à 20 ml) en 2 à 3 prises pendant 21 jours.• Enfant > 30 kg : 1.5g par jour soit 3 cuillères à café (15ml) en 2 à 3 prises pendant 21 jours.• Enfant et Nourrisson : 50 mg/kg/jour soit une dose de 1ml/2kg par jour pendant 21 jours.

- **Nystatine :**

Cet antifongique a une absorption digestive quasi nulle, ce qui en fait un traitement de choix pour les mycoses buccales pouvant être étendues au restant du tube digestif.

Molécule	Présentation	Posologie
Nystatine (Mycostatine®)	Suspension buvable (100 000 UI/ml)	<ul style="list-style-type: none">• Adulte : 4 à 6 MUI par jour soit 20 à 60 ml en plusieurs prises pendant 21 jours.• Enfant : 1 à 4 MUI par jour soit 10 à 40 ml en plusieurs prises pendant 21 jours.• Nourrisson : 500 000 UI à 3 MUI soit 5 à 30 ml par jour en plusieurs prises pendant 21 jours.

- **Ampholiposomes :**

Utilisés par voie intra-veineuse, ils sont devenus les traitements de première intention dans les mycoses profondes (aspergillose, cryptococcose, mucormycose) en raison de leur moindre toxicité rénale.

2.1.2. Dérivés azolés :

Ce sont des molécules synthétiques, utilisées en applications locales ou par voie systémique ; elles trouvent leurs indications aussi bien dans les mycoses superficielles que profondes.

Les antifongiques azolés sont des médicaments que l'on peut diviser en deux groupes selon leur structure chimique : les imidazolés et les triazolés

2.1.2.1. Imidazolés :

- **Miconazole :**

En applications topiques buccales est une alternative aux polyènes.

Molécule	Présentation	Posologie
Miconazole (Daktarin [®] , Loramyc [®])	Gel buccal à 2 %	<ul style="list-style-type: none"> • Adulte : 2 c.-m 4 fois par jour pendant 10-15 jours. • Enfant et Nourrisson : 1 c.-m 4 fois par jour pendant 10-15 jours.
	Comprimé gingival muco-adhésif (50 mg)	<ul style="list-style-type: none"> • Adulte : Une fois par jour, le matin pendant 7-14 jours.

- **Kétoconazole :**

Il a été le premier dérivé azolé actif par voie systémique, réservé aux mycoses buccales sévères ou résistant aux autres thérapeutiques. Il est hépatotoxique et contre-indiqué pendant la grossesse et l'allaitement. Depuis la découverte de molécules moins toxiques, son indication dans les mycoses buccales n'existe plus.

2.1.2.2. Triazolés :

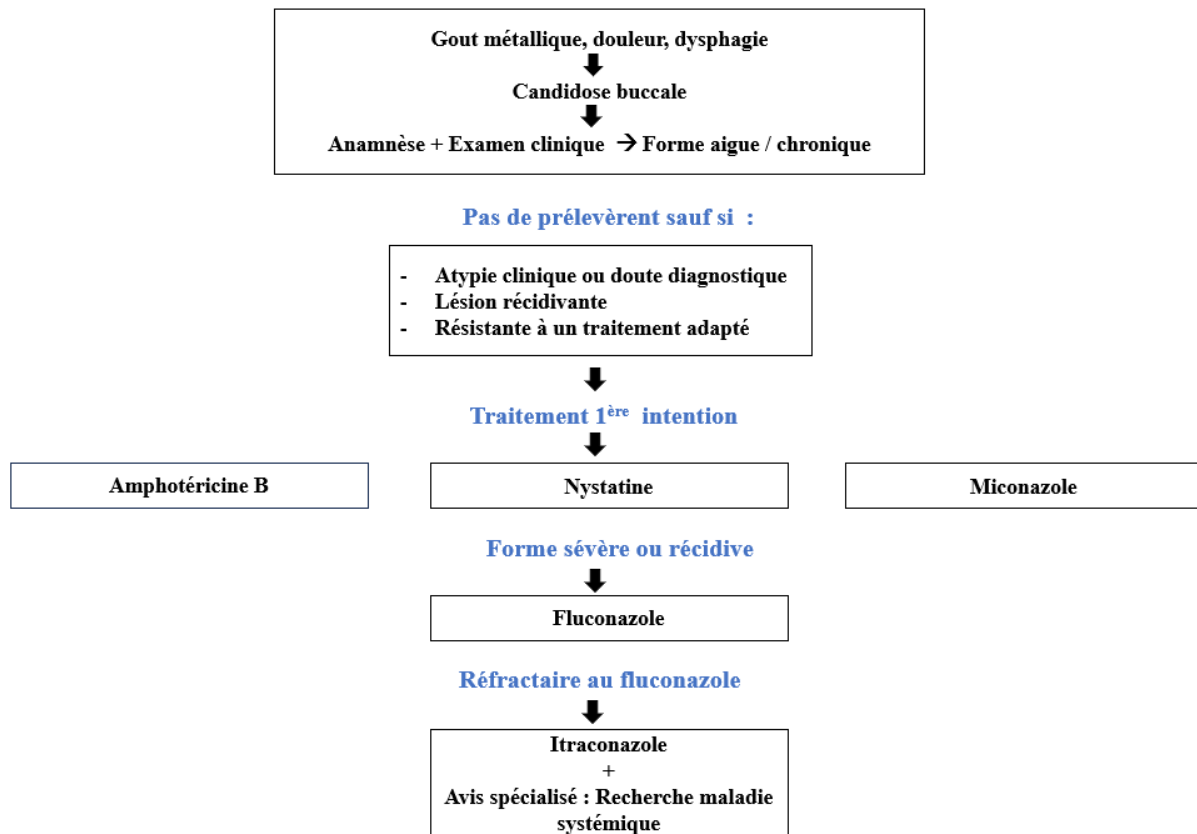
- **Fluconazole :**

Le fluconazole utilisé par voie orale ou systémique est très actif sur la plupart des levures, notamment *Candida albicans*. Il est contre-indiqué au cours de la grossesse et de l'allaitement. Il interfère avec les médicaments : anticoagulants, diurétiques, ciclosporine, digoxine...

Molécule	Présentation	Posologie
Fluconazole (Triflucan [®])	Suspension buvable (50 mg/5 ml, 200 mg/5ml)	<ul style="list-style-type: none"> • Adulte : 50 à 100 mg par jour pendant 1-2 semaines. • Enfant : 3 mg/kg/jour pendant 1-2 semaines.
	/ Comprimés (50mg, 100 mg, 200mg)	

- **Itraconazole :**

Il est utilisé essentiellement en relais après l'amphotéricine B intra-veineuse dans certaines mycoses (histoplasmoses...). Il est contre-indiqué au cours de la grossesse et de l'allaitement, et présente de nombreuses interférences médicamenteuses : antihistaminiques, ciclosporine, digoxine, rifampicine... Il n'a actuellement pas d'indication pour traiter les candidoses buccales.



Les préparations parfois utilisées, composées d'une association de bicarbonate de Na 1,4 %, d'amphotéricine B et de chlorhexidine-chlorobutanol sont particulièrement instables, nécessitent d'être conservées au réfrigérateur et devaient être utilisées dans les 5 à 7 jours qui suivaient leur réalisation. Bien que, dans la pratique, ils soient encore prescrits, ils doivent être proscrits.

Conclusion :

Les mycoses buccales sont extrêmement fréquentes, habituellement dues à la prolifération de *Candida albicans*, germe saprophyte devenant opportuniste lorsque les conditions locales deviennent favorables à sa croissance.

Les candidoses buccales ont le plus souvent une évolution bénigne et répondent bien aux traitements antifongiques locaux. Cependant, dans certaines situations d'immunodépression locale ou générale, l'infection peut évoluer sous une forme extensive, chronique et parfois systémique.

Dans tous les cas, le diagnostic de certitude repose sur la mise en évidence et l'identification du germe. Le traitement, le plus souvent médical, est ensuite adapté à chaque type de mycose buccale. Si le pronostic des candidoses buccales est le plus souvent favorable, il n'en est pas de même pour certaines mycoses profondes ayant des potentiels évolutifs agressifs.

Références bibliographiques :

- **Agbo-Godeau S, Guedj A.** Mycoses buccales. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Stomatologie, 22-045-M-10, 2005, Médecine buccale, 28-280-M-10, 2008.
- **Guyon A, Gaultier F, Glass P, Dridi S.** Glossite losangique médiane : l'essentiel. Rev Odont Stomat 2016;45:310-317.
- **Taihi I, Milliez S, Ejeil A-L, Gaultier F, Dridi S.** Candidose buccale : diagnostic et prise en charge. Le Fil Dent 2012 ;73 : 30-32.
- **Vigariosa E, C. de Bataille, Boulanger M, Fricaine J-C, V. Sibaudg.** Variations physiologiques de la langue. Annales de dermatologie et de vénéréologie 2015 ; 142 : 583 – 592.