



HAL
open science

Relation entre maladie parodontale et cancers : revue systématique de la littérature de 2010 à 2019

Imane Boukhadra

► **To cite this version:**

Imane Boukhadra. Relation entre maladie parodontale et cancers : revue systématique de la littérature de 2010 à 2019. Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. hal-03298272

HAL Id: hal-03298272

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03298272v1>

Submitted on 23 Jul 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

ACADÉMIE DE NANCY-METZ
UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ D'ODONTOLOGIE DE LORRAINE

Année [2020]

N° [11529C]

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

Présentée et soutenue publiquement le : 17 septembre 2020

Par

Imane BOUKHADRA

Née le 22 octobre 1993 à Chenôve (Côte d'Or)

**Relation entre maladie parodontale et cancers : revue systématique de la
littérature de 2010 à 2019**

Composition du jury :

Président :

Pr Pascal AMBROSINI

Membres :

Dr David JOSEPH

Dr Bérengère PHULPIN

Dr Sébastien GALLINA

Directeur de thèse :

Pr Pascal AMBROSINI



UNIVERSITÉ
DE LORRAINE



FACULTÉ
D'ODONTOLOGIE
DE LORRAINE

ACADÉMIE DE NANCY-METZ
UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ D'ODONTOLOGIE DE LORRAINE

Année [2020]

N° [11529C]

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

Présentée et soutenue publiquement le : 17 décembre 2020

Par

Imane BOUKHADRA

Née le 22 octobre 1993 à Chenôve (Côte d'Or)

**Relation entre maladie parodontale et cancers : revue systématique de la
littérature de 2010 à 2019**

Composition du jury :

Président : Pr Pascal AMBROSINI

Membres : Dr David JOSEPH
Dr Bérengère PHULPIN
Dr Sébastien GALLINA

Directeur de thèse : Pr Pascal AMBROSINI

« Par délibération en date du 11 décembre 1972, la Faculté de Chirurgie Dentaire a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propre à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation »

Président : Professeur Pierre MUTZENHARDT
Doyen : Professeur Jean-Marc MARTRETTE
Vice-Doyens : Dr Céline CLEMENT – Dr Rémy BALTHAZARD – Dr Anne-Sophie VAILLANT

Membres Honoraires : Dr L. BABEL – Pr. S. DURIVAUX – Pr A. FONTAINE – Pr G. JACQUART – Pr D. ROZENCWEIG - Pr ARTIS

Doyens Honoraires : Pr J. VADOT, Pr J.P. LOUIS

Département odontologie pédiatrique Sous-section 56-01	Mme	JAGER Stéphanie	Maître de conférences *
	M.	PREVOST Jacques	Maître de conférences
	Mme	HERNANDEZ Magali	Maître de conférences *
	Mme	HILT Léa	Assistante
	Mme	HOMBOURGER Morgane	Assistante
Département orthopédie dento-faciale Sous-section 56-01	M.	VANDE VANNET Bart	Professeur des universités *
	Mme	SENG Marilyne	Assistante *
	Mme	TRAN Mai-Linh	Assistante
Département prévention, épidémiologie, économie de la santé, odontologie légale Sous-section 56-02	Mme	CLÉMENT Céline	Maître de conférences *
	M.	BAUDET Alexandre	Assistant *
	Mme	CAIONE Mariette	Assistante
Département parodontologie Sous-section 57-01	M.	AMBROSINI Pascal	Professeur des universités *
	Mme	BISSON Catherine	Maître de conférences *
	M.	JOSEPH David	Maître de conférences *
	M.	LACH Patrick	Assistant
	Mme	ROCCHI Léa	Assistante
Département chirurgie orale Sous-section 57-01	M.	VEYNACHTER Thomas	Assistant *
	Mme	GUILLET-THIBAUT Julie	Maître de conférences *
	M.	BRAVETTI Pierre	Maître de conférences
	Mme	KICHENBRAND Charlene	Maître de conférences *
	Mme	PHULPIN Bérengère	Maître de conférences *
	M.	CHAPUIS Hippolyte	Assistant*
Département biologie orale Sous-section 57-01	M.	CLERC Sébastien	Assistant*
	Mme	DE VERBIZIER Charlotte	Assistante
	M.	YASUKAWA Kazutoyo	Maître de conférences *
	M.	MARTRETTE Jean-Marc	Professeur des universités *
Département dentisterie restauratrice, endodontie Sous-section 58-01	Mme	EGLOFF-JURAS Claire	Maître de conférences *
	M.	LOISON-ROBERT Ludwig	Maître de conférences *
	M.	MORTIER Éric	Professeur des universités *
	M.	ENGELS-DEUTSCH Marc	Professeur des universités *
	M.	AMORY Christophe	Maître de conférences
	M.	BALTHAZARD Rémy	Maître de conférences *
	M.	VINCENT Marin	Maître de conférences*
Département prothèses Sous-section 58-01	Mme	DAVRIL Jeanne	Assistante
	M.	GIESS Renaud	Assistant *
	M.	GRABER Clément	Assistant
	M.	DE MARCH Pascal	Maître de conférences
	Mme	CORNE Pascale	Maître de conférences *
	M.	SCHOUVER Jacques	Maître de conférences
	Mme	VAILLANT Anne-Sophie	Maître de conférences *
	M.	CIESLAK Steve	Assistant
	Mme	GERBER Caroline	Assistante *
	Mme	PRINTZ Elodie	Assistante
	M.	SYDA Paul-Marie	Assistant
Département fonction-dysfonction, imagerie, biomatériaux Sous-section 58-01	Mme	WILK Sabine	Assistante
	M.	HIRTZ Pierre	Enseignant universitaire
	Mme	STRAZIELLE Catherine	Professeur des universités *
	Mme	MOBY (STUTZMANN) Vanessa	Maître de conférences *
	M.	SALOMON Jean-Pierre	Maître de conférences
	Mme	JANTZEN-OSSOLA Caroline	Assistante associée

Souligné : responsable de département

* temps plein

Mis à jour le 21/09/2020

**À notre Président, Directeur de thèse et Juge, Monsieur le Professeur Pascal
AMBROSINI**

Docteur en Chirurgie Dentaire

Docteur de l'Université Henri Poincaré Nancy I

Habilité à diriger des recherches

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier

Responsable du département de parodontologie

Nous vous remercions d'abord pour l'insigne honneur de présider notre soutenance.

*Également, nous vous exprimons notre plus haute gratitude pour avoir dirigé notre
thèse.*

*Vos précieux conseils, votre disponibilité et votre réactivité nous ont permis de mener
à bien ce travail.*

*Vous nous avez fait bénéficier tout au long de notre cursus universitaire de votre
savoir, votre pédagogie, votre expérience, votre précieux soutien et votre sympathie
qui nous ont donné un intérêt certain pour la parodontologie.*

*Nous vous sommes infiniment reconnaissant d'avoir rendu ces vacances cliniques
de parodontologie intéressantes, formatrices et agréables.*

*Veuillez trouver en ce travail le témoignage de notre profond respect, de la grande
estime que nous vous portons ainsi que de notre réelle sympathie.*

À notre Juge, Monsieur le Docteur David JOSEPH

Docteur en Chirurgie Dentaire

Docteur de l'Université de Lorraine, mention sciences de la vie et de la santé

Maître de Conférences – Praticien Hospitalier

*Nous tenons à vous remercier de l'honneur que vous nous faites en acceptant de
siéger dans notre jury.*

*Vous nous avez transmis votre pédagogie et vos nombreux conseils que ce soit
pendant nos vacations cliniques de parodontologie ou nos cours magistraux.*

*Veillez trouver dans ce travail l'expression de notre reconnaissance, de notre grand
respect et de notre sympathie.*

À notre Juge, Madame le Docteur Bérengère PHULPIN

Docteur en Chirurgie Dentaire

Docteur de l'Université Henri Poincaré Nancy I mention sciences de la vie et de la santé

Maître de Conférences – Praticien Hospitalier

Nous tenons à vous remercier vivement d'avoir accepté de participer à ce jury avec gentillesse.

Nous vous remercions également pour votre pédagogie, vos qualités d'enseignement et votre sympathie transmises lors des vacations cliniques et des cours magistraux.

Veillez trouver ici l'expression de notre profond respect, de notre sincère reconnaissance et de notre sympathie.

À notre Juge, Monsieur le Docteur Sébastien GALLINA

Docteur en Chirurgie Dentaire

*Nous tenons à vous remercier d'avoir accepté avec gentillesse de nous faire
l'honneur et le privilège de siéger dans notre jury.
Nous vous remercions vivement pour ces belles années d'assistantat dans votre
cabinet pendant nos études qui se sont déroulées à merveille grâce à votre
gentillesse, votre bonne humeur et votre précieuse pédagogie.
Également, nous sommes infiniment reconnaissant pour votre disponibilité et votre
aide précieuse en clinique dont vous avez fait preuve à notre égard.
Veuillez trouver ici l'expression de notre respectueuse estime et de notre réelle
sympathie.*

À ma famille,

Papa, Maman, je ferais toujours le maximum pour que vous soyez fiers de moi. Vous êtes toujours les premiers à me soutenir, m'encourager et m'éclairer dans mes choix ! Vous m'avez appris le sérieux, la persévérance et c'est grâce à vous que j'en suis là

Que Dieu vous garde près de nous le plus longtemps possible. Je vous aime d'un amour éternel...

Walim, Adam, les meilleurs frères du monde, notre complicité est notre force. Vous êtes mes piliers, Je vous aime mes frères...

Hatim, nous deux c'est une évidence. Tu sais me comprendre, m'épauler, me chérir et m'aimer de la meilleure des façons. C'est le commencement de moments encore plus beaux qui nous attendent... Je t'aime

À mes cousines, Samia et Inès, notre trio de choc pendant mes études à Nancy ont rendu ces années magnifiques et inoubliables et ce n'est que le début !

À toute ma famille, vous avez été un vrai soutien pendant mes années d'études et ça les a rendus mémorables. Merci pour tout !

À chacun de vous, je vous porte dans mon cœur...

À mes amies, mes sœurs

Anissa, ma sœur depuis les bacs à sable de Nelson Mandela, mon oreille attentive et ma meilleure complice. Ton amitié sincère, ta bonté du cœur et ta bienveillance me sont vraiment très chères, que notre amitié ne finisse jamais !

À Lauriane, Chaymaa, Anissa I., Inès I., Wass, Sarra, Kawtar, Nassima et Sahima. J'ai que des beaux souvenirs en tête avec chacune de vous ! Nos années à la fac ont été magiques, remplies de fou rire, de révisions intenses à la BU, de pauses à la maison de l'étudiant mais surtout de liens d'amitiés forts qui se sont créés pour certaines et qui se sont renforcés pour d'autres, et qui continueront encore très longtemps !

À ma Dental Team : Rojda, Aygul, Chaimae, Hiba et Sherine et à ma belle rencontre Imane Aarras. Ce groupe de dentistes qui ont tellement la classe, que des filles incroyables rencontrées pendant mes études !

On se souviendra surtout de nos fous rires mais aussi de nos sorties en voiture, nos révisions à Provençal, nos soirées pyjamas, nos périodes de stress mais toujours dans l'entraide et la bonne humeur.

Merci pour votre soutien sans faille et votre bienveillance. On a encore pleins de belles choses à vivre et je compte bien les vivre avec vous toutes à mes côtés !

SOMMAIRE

Introduction

1. La maladie parodontale

- 1.1. Description de la maladie parodontale
- 1.2. Mécanisme de l'inflammation parodontale
 - 1.2.1. Biofilm parodontal et pathogènes oraux retrouvés dans la parodontite
 - 1.2.2. Rôle de la communauté sous-gingivale et des voies pro-inflammatoires

2. Revue systématique de littérature : La corrélation entre inflammation parodontale et processus de cancérisation extra-oral

- 2.1. Objectif de recherche
- 2.2. Méthode de recherche bibliographique
- 2.3. Résultats et discussion
 - 2.3.1. Résultats des recherches bibliographiques
 - 2.3.2. Le processus cancérigène induit par des bactéries et des médiateurs inflammatoires associés à la parodontite
 - 2.3.3. Les maladies extra-orales résultantes de cette inflammation parodontale : les cancers extra-oraux
 - a) Les cancers oro-digestifs
 - Œsophage
 - Pancréas
 - Colorectal
 - b) Le cancer des poumons
 - c) Le cancer de la prostate
 - d) Le cancer du sein

3. Limites des études et perspectives futures

- 3.1. Les limites des études actuelles
- 3.2. Influence positive de la maladie parodontale dans certains cancers et perspectives futures

Conclusion

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Modèle synthétique de stades et grades de la maladie parodontale (Sanz et Tonetti, 2019).....	16
Figure 2 : Représentation des différents stades de la maladie parodontale selon la sévérité et la complexité du traitement du cas (source : Sanz et Tonetti, 2019)	17
Figure 3 : Représentation des différents grades de la maladie parodontale selon la nouvelle classification (source : Sanz et Tonetti, 2019).....	18
Figure 4 : Le microbiome sous gingival de base chez les patients sains et les patients atteints de parodontite (source : selon Abusleme et coll., 2013).....	21
Figure 5 : Illustration du répertoire élargi de pathogènes parodontaux établi grâce à de nombreuses techniques d'analyses (source : selon Curtis, 2014).....	24
Figure 6 : Diagramme de flux (flow chart) des recherches bibliographiques.....	34
Figure 7 : Mécanismes de réponse de l'hôte par activation des voies pro-oncogènes due à l'invasion des bactéries parodontales <i>P.gingivalis</i> , <i>F. nucleatum</i> et <i>T. denticola</i>	45
Figure 8 : Mécanismes de la cancérogénèse orale induite par les bactéries orales (source : d'après Perrera et coll., 2016).....	50
Figure 9 : Bactéries incriminées dans la carcinogénèse orodigestive (source : d'après Hoare et coll., 2019)	51

TABLES DES TABLEAUX

Tableau 1 : Grade des recommandations des niveaux de preuves scientifiques des articles (source : HAS, 2013).....	32
Tableau 2 : Tableau synthétique des études incluses et leurs conclusions	40

Introduction

Ces dernières années, le cancer est devenu la pathologie grandissante au sein des sociétés développées.

De nombreuses études se sont intéressées aux facteurs responsables de l'incidence des cancers et de son mauvais pronostic.

La santé bucco-dentaire devient de plus en plus un aspect médical influant sur la santé générale de chaque patient. La sphère orale est considérée comme la porte d'entrée de nombreuses bactéries et n'offre aucune frontière à la propagation de celles-ci dans la circulation générale.

La maladie parodontale ou parodontite est une maladie infectieuse multifactorielle qui se caractérise par une inflammation des tissus parodontaux (tissus de soutien de la dent) et des signes d'inflammation gingivale et de destruction osseuse (poches parodontales). Dans ces formes les plus sévères, elle peut conduire à une perte osseuse importante qui induit une mobilité dentaire accrue ainsi que la perte d'une ou plusieurs dents.

Elle s'est révélée être un facteur de risque pour plusieurs maladies systémiques comme le diabète, les maladies cardio-vasculaires, l'ostéoporose, la polyarthrite rhumatoïde, les maladies pulmonaires, la prématurité ou le faible poids de naissance chez le nourrisson.

Il a été admis par de nombreuses études que cette maladie représenterait un facteur clé dans le processus de cancérisation buccal.

Par ailleurs, de nouvelles études ont mis en lumière l'hypothèse d'un rôle à jouer de la maladie parodontale dans le développement de certains cancers extra-oraux. C'est justement cette nouvelle hypothèse d'une association positive avec la carcinogénèse à distance qui va nous intéresser tout au long de cette thèse.

Cette relation pourrait être expliquée par l'étroite similarité entre l'inflammation chronique au niveau des sites parodontaux et celle retrouvée lors de processus de cancérisation extra-oral. La présence des majeures bactéries orales typiques de la parodontite est également observée dans l'environnement carcinogène à distance de la cavité buccale.

En effet, la processus de cancérisation pourrait être induit par dissémination directe des bactéries parodontales dans la circulation générale ainsi que par les voies pro-inflammatoires par l'intermédiaire de la libération de médiateurs associées à la parodontite.

Cette revue de littérature a pour objectif de réunir les études de 2010 à 2019 traitant de la relation entre la maladie parodontale et les cancers extra-oraux, d'en conduire une analyse et d'en faire une brève synthèse au terme de la lecture. Cela nous permettra de confirmer ou d'infirmer l'hypothèse initiale.

Dans un premier temps, nous allons décrire la maladie parodontale et ces mécanismes en mettant en exergue le rôle de la communauté sous gingivale et des voies inflammatoires dans l'inflammation parodontale chronique.

Pour poursuivre, nous exposerons notre revue systématique de littérature en incluant les études de 2010 à 2019 qui répondent à nos critères.

Nous analyserons et synthétiserons ces études succinctement pour mettre en évidence l'influence de la maladie parodontale dans certaines de ces pathologies.

Pour finir, nous rappellerons les limites des études actuelles qui ne sont pas à négliger lors de l'établissement de nos conclusions.

1. La maladie parodontale

1.1. Description de la maladie parodontale

Les maladies parodontales ou parodontites touchent les tissus qui entourent et soutiennent les dents, ceux-ci synthétiquement appelés le parodonte. Le parodonte comporte cinq éléments garants de la bonne santé dentaire et de sa pérennité dans le temps :

- le cément : couche radiculaire externe
- le ligament alvéolo-dentaire (desmodonte)
- le tissu gingival
- les éléments nerveux
- les vaisseaux sanguins (artérioles et veinules)

La maladie parodontale se manifeste par un saignement ou un gonflement des gencives (gingivite), par des douleurs et parfois par une mauvaise haleine. Dans les formes les plus graves, la destruction de l'attache qui relie la gencive à la dent et l'os qui soutient la dent crée des poches qui provoquent une mobilité dentaire et/ou perte dentaire. On estime que les parodontites graves affectent près de 10 % de la population mondiale (OMS, 2018).

Les maladies parodontales ou parodontopathies peuvent être définies comme des maladies infectieuses multifactorielles.

Elles sont caractérisées par différents symptômes et signes cliniques : (d'après HAS, 2002).

- une inflammation qui peut être visible ou non
- des saignements gingivaux spontanés ou provoqués d'importance variable
- une formation de poches en rapport avec des pertes d'attache et d'os alvéolaire
- une mobilité dentaire pouvant conduire à des pertes de dents

La classification internationale des maladies parodontales a été établie lors du World Workshop sur les maladies et conditions parodontales et péri-implantaires qui s'est tenu à Chicago en Novembre 2017.

Trois formes de parodontite ont été identifiées (Sanz et Tonetti, 2019) :

- Parodontite
- Parodontite nécrosante
- Parodontite comme manifestation directe de maladies systémiques

D'après cette même classification, d'un point de vue clinique, les facteurs retenues lors de l'examen et l'établissement d'un diagnostic sont :

- La perte des tissus de support parodontaux, qui se manifeste par la perte d'attache clinique et une perte de l'os alvéolaire radiologiquement observable
- Le saignement gingival
- La présence de poches parodontales

D'après Sanz et Tonetti (2019), un système multidimensionnel de stades et de grades a été conçu pour décrire plus en détail les différentes manifestations de la parodontite dans des cas individuels.

Les stades décrivent la sévérité et la complexité de la maladie tandis que les grades fournissent des indications supplémentaires sur ses caractéristiques biologiques (figure 1).

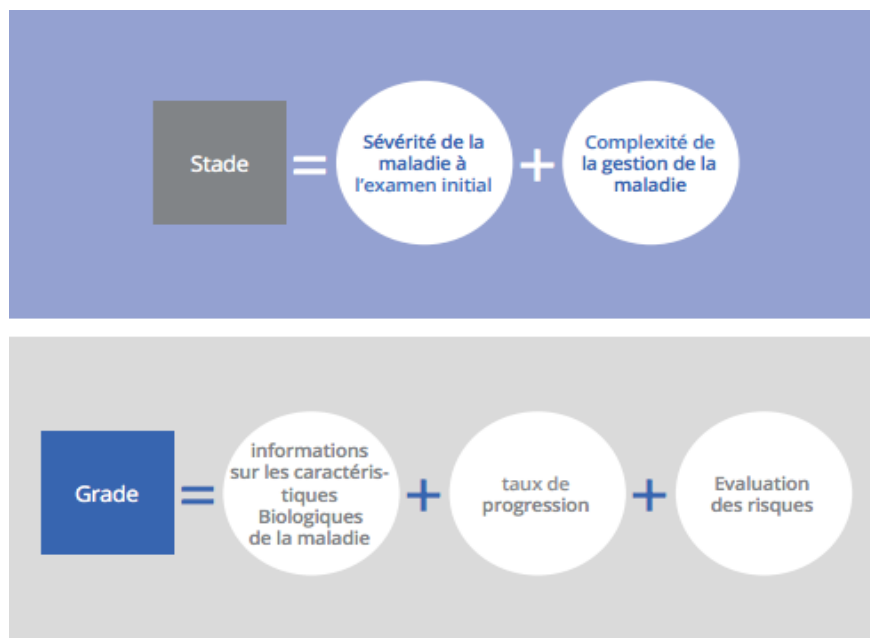


Figure 1 : Modèle synthétique de stades et grades de la maladie parodontale (Sanz et Tonetti, 2019)

D'une part, le diagnostic d'un cas particulier de parodontite s'établira selon des **stades**, qui sont au nombre de 4 (figure 2).

Le score de sévérité est principalement basé sur la perte d'attache interdentaire attribuable à la parodontite (CAL) et sur la perte osseuse marginale. Il est attribué en fonction de la dent la plus affectée.

Le score de complexité est basé sur la complexité du traitement du cas. Il tient compte de facteurs incluant une profondeur de sondage augmentée, des défauts verticaux, des atteintes de furcation, des hypermobilités dentaires, des déplacements ou migrations des dents, des pertes de dents, des défauts creux et une perte de la fonction masticatoire (Sanz et Tonetti, 2019).



Figure 2 : Représentation des différents stades de la maladie parodontale selon la sévérité et la complexité du traitement du cas (source : Sanz et Tonetti, 2019)

D'autre part, les différents **grades** de la maladie reposent sur trois ensembles de paramètres (figure 3) :

- Le taux de progression de la parodontite
- Les facteurs de risque reconnus pour la progression de la parodontite
- Le risque que la situation d'un individu affecte sa santé systémique



Figure 3 : Représentation des différents grades de la maladie parodontale selon la nouvelle classification (source : Sanz et Tonetti, 2019)

L'attribution d'un grade à un patient atteint de parodontite consiste à estimer le risque de progression de la parodontite ainsi que la réponse attendue au traitement standard. Cette estimation permet de donner des indications sur les besoins en traitement nécessaire ainsi que sur la prévention secondaire après traitement. L'attribution de grade ajoute une autre dimension et permet de déterminer le taux de progression, en utilisant des indices d'évidences directs ou indirects. Les indices directs se basent sur l'observation longitudinale à disposition : par exemple, sous la forme de radiographies de qualité diagnostique antérieure. Les indices indirects se basent sur la corrélation entre la perte osseuse au niveau de la dent la plus touchée de la dentition et l'âge

(calculée selon le pourcentage de perte osseuse radiographique relative à la longueur des racines divisée par l'âge du sujet).

Le grade de la parodontite peut également être modifié par la présence de facteurs de risque.

En effet, il existe de nombreux facteurs de risque à la maladie parodontale et leurs identification et gestion sont devenues des éléments clés dans le traitement des patients parodontaux.

De nombreuses études comme celle d'AlJehani (2014) ont mis en évidence des facteurs de risque modifiables et des facteurs non-modifiables.

En premier lieu, les principaux facteurs de risque, considérés comme modifiables, sont :

- les micro-organismes oraux : les bactéries *Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Fusobacterium nucleatum*, *Bacteroides forsythus*, *Prevotella intermedia*, *Peptostreptococcus micros* impliquées dans la pathogénicité de la maladie parodontale.
- la consommation de tabac : taux de développement de la maladie parodontale plus élevé chez les patients fumeurs
- le diabète de type I et II
- les maladies cardiovasculaires
- la prise de certains médicaments (anti-hypertenseurs, tranquillisants, ...)
- le stress
- l'obésité

Pour finir, ceux considérés comme non modifiables sont :

- l'ostéoporose
- la réponse de l'hôte propre à chaque patient
- les altérations hormonales chez les femmes et la grossesse
- les désordres hématologiques

Aussi, des caractéristiques comme l'âge, le sexe, le niveau socio-économique, le niveau d'éducation, la génétique individuelle et le taux de protéine réactive (CRP) peuvent influencer sur l'apparition et la sévérité de la maladie parodontale.

Parallèlement à ce que nous avons exposé précédemment, le phénomène d'inflammation parodontale a souvent été étudié pour comprendre et mettre en lumière le phénomène d'inflammation chronique et d'interaction des communautés bactériennes avec l'hôte. En effet, les maladies parodontales sont des « troubles dysbiotiques de la marge gingivale, caractérisés par un déséquilibre entre les communautés sous-gingivales et la réponse immunitaire de l'hôte. Ces maladies comprennent la gingivite, pathologie réversible caractérisée par l'inflammation de la gencive provoquée par l'effet combiné de taxons microbiens spécifiques. Si elle n'est pas traitée, la gingivite pourrait évoluer vers une parodontite, caractérisée par la destruction des tissus de soutien des dents. D'un parodonte sain à la parodontite en passant par la gingivite, plusieurs successions écologiques se produisent dans le microbiote sous-gingival, entraînant à la fois une augmentation de la biomasse et l'établissement de communautés dysbiotiques distinctes » (Hoare et coll., 2019).

1.2. Mécanisme de l'inflammation parodontale

1.2.1. Biofilm parodontal et pathogènes oraux retrouvés dans la parodontite

Pendant longtemps, des études ont tenté d'établir la composition de la communauté bactérienne sous-gingivale chez les patients atteints de la maladie parodontale.

L'étude de Abusleme et coll. (2013) a étudié la composition du microbiote gingival associé à l'inflammation dans le cadre de la parodontite à l'aide de 454-pyroséquençage de banques de gènes d'ARNr 16S et d'une PCR quantitative pour caractériser le microbiote sous-gingival de 22 sujets atteints de parodontite chronique comparativement à 10 individus en bonne santé. Les communautés bactériennes dans un contexte de santé et de parodontite différaient largement en diversité et en biomasse plus élevée dans la parodontite. Les changements dans la structure communautaire de la santé à la parodontite ressemblaient à une succession écologique avec l'émergence d'espèces nouvellement dominantes dans la parodontite sans remplacement des principales espèces associées à la santé (Figure 4). Autrement dit, les communautés bactériennes en présence de parodontite avaient des proportions plus élevées de Spirochètes, de Synergistetes, de Firmicutes et

de Chloroflexi tandis que les proportions d'Actinobactéries, en particulier d'Actinomyces, étaient plus élevées en santé. La charge totale d'Actinomyces, cependant, reste constante de la santé à la parodontite (Abusleme et coll., 2013). La colonisation de certaines bactéries sous-gingivales anaérobies à GRAM négatif, notamment *P. gingivalis*, *Treponema denticola* et *Tannerella forsythia*, favorise à la fois l'apparition et le développement de la parodontite. Par ailleurs, différentes études qui ont cherché à déterminer la composition de la communauté bactérienne associée à la parodontite ont réussi à déterminer que ces bactéries étaient non seulement présentes chez les patients atteints de parodontite mais également chez les individus en bonne santé parodontale.

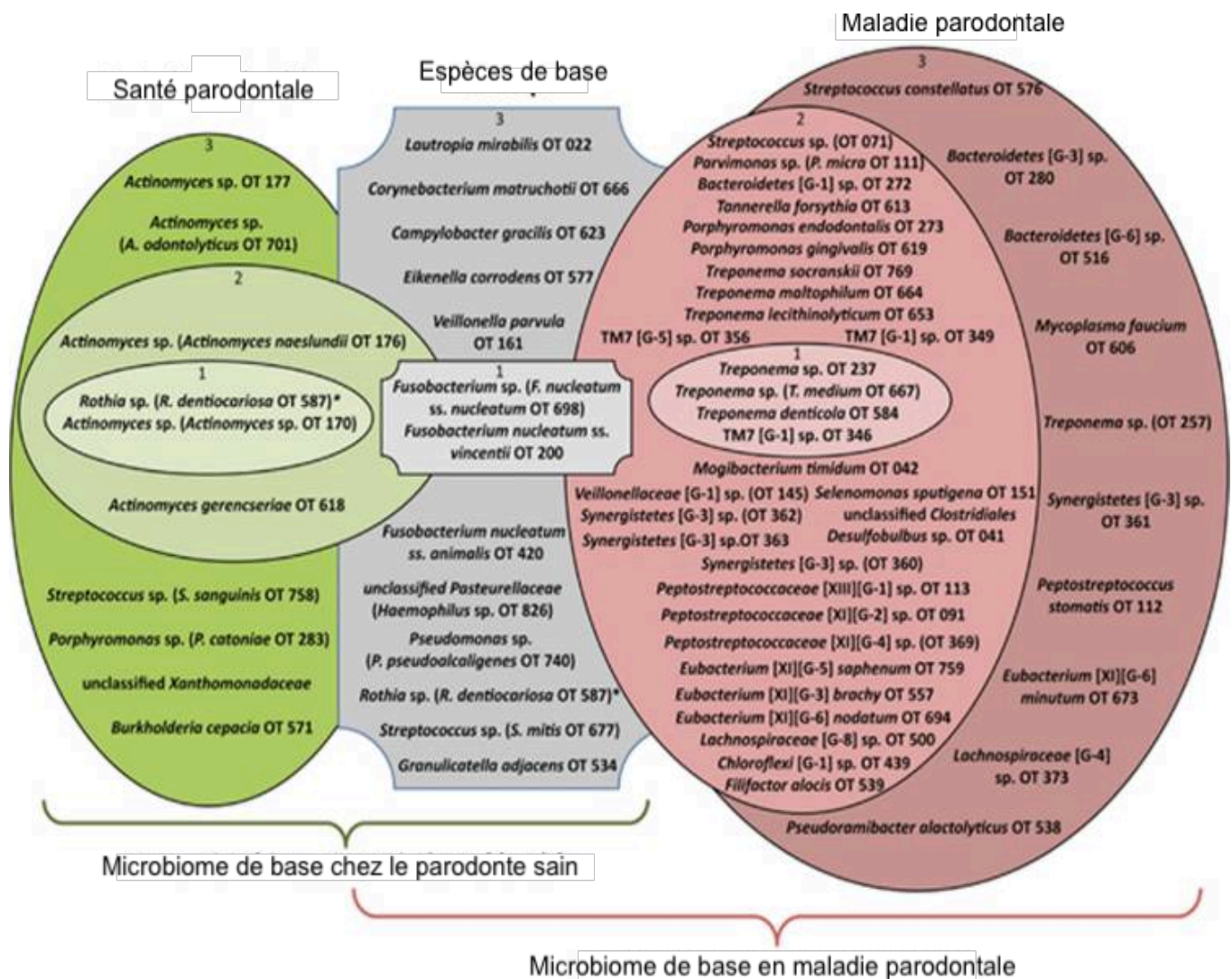


Figure 4 : Le microbiome sous gingival de base chez les patients sains et les patients atteints de parodontite (source : selon Abusleme et coll., 2013)

Les OTU (unité taxonomique opérationnelle) en vert définissent les principales chez les patients sains, celles en rouge chez les patients atteints de parodontite et en gris les espèces présentes à prévalence égale et abondance relative en santé et en maladie ; les cercles étiquetés 1 représentent les OTU très répandues et abondantes, ceux étiquetés en 2 sont très répandues mais de faible abondance et ceux étiquetés en 3 sont modérément répandues et présents en faible abondance. (source : selon Abusleme et coll., 2013)

Ce fut un point clé pour soutenir les théories actuelles établissant que ce n'est pas la colonisation de bactéries spécifiques qui déclenche la maladie mais plutôt les changements dans les abondances relatives de taxons spécifiques dans les communautés sous-gingivales qui détermineraient le développement de la parodontite (Hoare et coll., 2019).

Dans ce même contexte, Marsh (2003) a mis en avant un nouveau concept : « la catastrophe écologique » : les facteurs environnementaux et les facteurs liés à l'hôte sélectionnent et enrichissent les pathogènes putatifs de la maladie parodontale dans le sens d'un rôle important de la plaque dentaire organisée en biofilm et d'une relation dynamique entre la composition microbienne et l'environnement.

Hoare et coll. (2019), une des plus récente étude à ce sujet, nous révèlent beaucoup d'informations permettant de caractériser le microbiote sous-gingival et de comprendre le passage de l'homéostasie à la maladie. Cette théorie a été étayée par d'autres études visant à caractériser le microbiote oral d'individus en bonne santé parodontale et de patients atteints de parodontite. Diaz et coll. (2016) ont passé en revue les études concluant que différents microbiotes sous-gingivaux sont caractéristiques des individus en bonne santé ainsi que des patients atteints de gingivite et de parodontite. Alors que la plupart des bactéries associées à la santé sont des colonisateurs précoces du biofilm sous-gingival, les bactéries associées à la parodontite sont principalement des colonisateurs tardifs. Dans le groupe de bactéries associées à la parodontite, des espèces telles que *Filifactor alocis*, *P. gingivalis*, *Porphyromonas endodontalis*, *T. forsythia* et *T. denticola* se retrouvent dans les 4 études examinées. ***P. gingivalis*** a été proposé comme la bactérie clé de ces espèces («bactérie clé de voûte»), car Hajishengallis et coll. (2011) ont démontré que même lorsqu'elle se trouve en faible abondance chez des individus en bonne santé, elle peut favoriser des

modifications de l'homéostasie du microbiote normal, le remodelant vers un microbiote nuisible favorisant la destruction des tissus et l'inflammation *in vivo* des modèles. Ce concept a été affiné par Hajishengallis lui-même et Lamont en 2012, proposant la théorie de la synergie polymicrobienne et de la dysbiose (PSD). Cette théorie ajoute le fait que chaque composant d'un microbiote symbiotique et synergique est pertinent dans l'apparition de la maladie et pas seulement les bactéries associées à la parodontite. Ainsi, l'ensemble de la communauté dysbiotique pourra initier en synergie des processus d'inflammation tissulaire, entraîner l'activation des voies pro-inflammatoires, activer la production de cytokines et induire le recrutement de cellules immunitaires.

1.2.2. Rôle de la communauté sous-gingivale et des voies pro-inflammatoires

Comme vu précédemment, l'activité de la maladie parodontale est déterminée par une interaction complexe entre le système immunitaire et les agents pathogènes parodontaux. Les altérations du microbiote sous-gingival sont depuis longtemps associées au développement et à la progression de la parodontite.

Le but de l'étude de Kirst et coll. (2015) était de comparer les microbiotes sous-gingivaux entre les sujets atteints de parodontite chronique et les témoins sains et de consolider leurs données avec les données d'études antérieures pour déterminer si les différences de microbiote sous-gingival entre la santé et la maladie sont conservées d'une étude à l'autre.

Chez les individus sensibles, les perturbations de l'homéostasie de l'hôte sont induites par des changements dans la communauté polymicrobienne ; plusieurs micro-organismes étant fréquemment associés à des lésions parodontales.

Ces micro-organismes impliqués dans la maladie parodontale comprennent le complexe rouge, composé de *T. forsythia*, *P. gingivalis* et *T. denticola*, et le complexe orange, composé de *F. nucleatum*, *Fusobacterium periodonticum*, *P. intermedia*, *Prevotella nigrescens* et *Micromonas micros*.

Deux groupes dominants ont été ainsi découverts. Un premier groupe associé à la parodontite a été formé par *Fusobacterium* et *Porphyromonas* et le deuxième groupe

était dominé par *Rothia* et *Streptococcus* dans la majorité des sites sains. Les capacités fonctionnelles prévues du microbiote de la parodontite ont été considérablement modifiées. Les gènes impliqués dans la motilité bactérienne, le métabolisme énergétique et la biosynthèse des lipopolysaccharides étaient surreprésentés dans la maladie parodontale, tandis que les gènes associés aux transporteurs, au système de phosphotransférase, aux facteurs de transcription, à la biosynthèse des acides aminés et à la glycolyse / gluconéogenèse étaient enrichis chez des témoins sains. Ces résultats démontrent des altérations importantes de la composition et de la fonction microbienne dans la parodontite et suggèrent qu'il existe des gènes et des voies métaboliques associés à la maladie parodontale (Kirst et coll., 2015).

Le nombre de pathogènes parodontaux identifiés dans la maladie parodontale a beaucoup augmenté ces dernières années, pour établir de nos jours un répertoire d'environ 30 taxons différents.

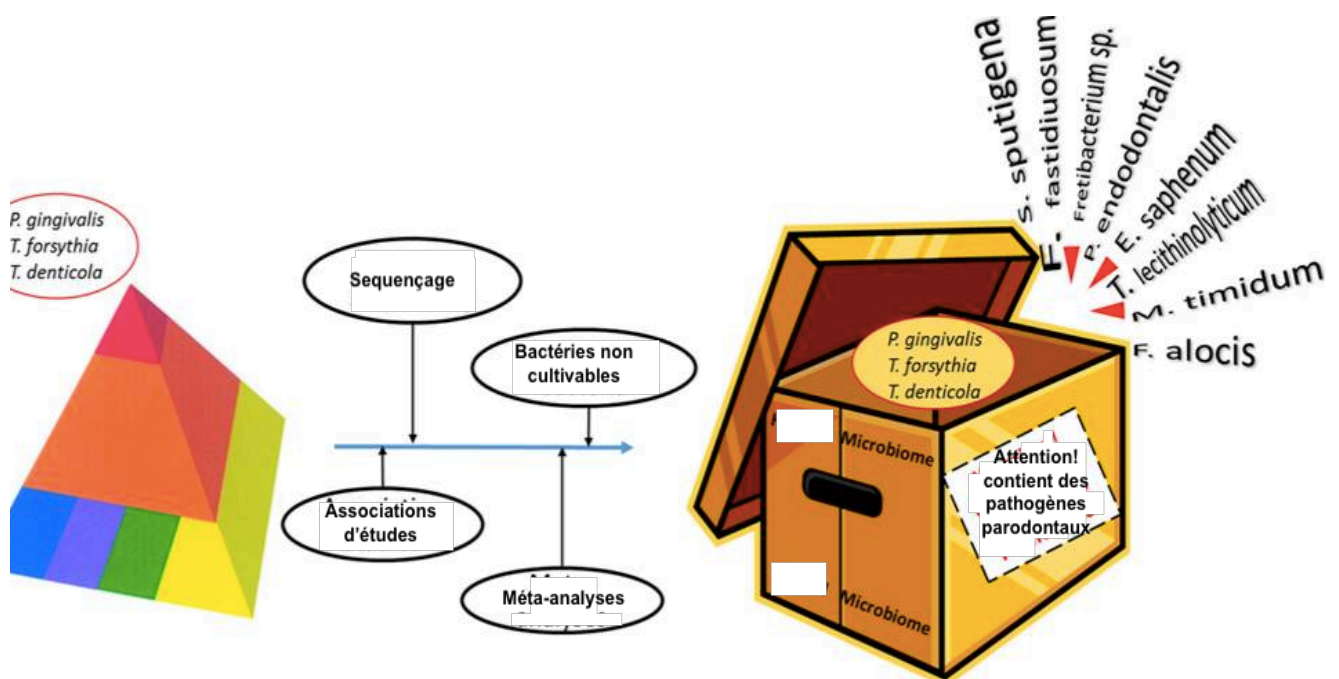


Figure 5 : Illustration du répertoire élargi de pathogènes parodontaux établi grâce à de nombreuses techniques d'analyses (source : selon Curtis, 2014)

Selon plusieurs études et notamment celle de Graves en 2008, malgré que les maladies parodontales soient déclenchées par des bactéries qui colonisent la surface dentaire et le sillon gingival, la réponse de l'hôte jouerait un rôle essentiel dans la dégradation du tissu conjonctif et des os, caractéristique clé du processus pathologique.

Un mécanisme intermédiaire qui se situe entre la stimulation bactérienne et la destruction des tissus est la production de cytokines. Ce processus va enclencher les événements inflammatoires par activation des mécanismes effecteurs. Ces cytokines peuvent être organisées en chimiokines, en cytokines immunitaires innées et en cytokines immunitaires acquises. Bien qu'elles aient été historiquement identifiées comme produits leucocytaires, beaucoup sont également produits par un certain nombre de types de cellules, notamment les kératinocytes, les cellules mésenchymateuses résidentes (telles que les fibroblastes et les ostéoblastes) ou leurs précurseurs (les cellules dendritiques et les cellules endothéliales). Les chimiokines sont des cytokines chimiotactiques qui jouent un rôle important dans le recrutement des leucocytes et peuvent moduler directement ou indirectement la formation des ostéoclastes, cellules responsables de la résorption osseuse (Graves, 2008).

Les voies inflammatoires mises en jeu lors du processus de la maladie parodontale sont décrites ci-dessous d'une manière détaillée par Hoare et coll. en 2019.

Dans la poche parodontale, les premières réponses de l'hôte à la communauté sous-gingivale dysbiotique sont caractérisées par l'infiltration de cellules tueuses naturelles (NK), de neutrophiles et de granulocytes (cellules polymorphonucléaires) qui favorisent la réponse inflammatoire initiale et l'infiltration subséquente de lymphocytes pour présenter des antigènes aux cellules dendritiques (Benakanakere et Kinane, 2012). Les neutrophiles sont submergés par l'abondance et la persistance des micro-organismes, détruits ou subissant une apoptose ou une nécrose lorsqu'ils interagissent avec des bactéries dans l'environnement gingival.

Les lymphocytes T favorisent un profil caractérisé par les cellules CD8⁺ et CD4⁺ qui génèrent un milieu pro-inflammatoire riche en cytokines comme le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- α), l'interleukine- (IL-) 1, IL-4, IL-10, l'interféron- γ (IFN- γ) et transformant le facteur de croissance β (TGF- β).

De plus, les lymphocytes T CD4⁺ produisent RANK-L, une cytokine qui favorise la résorption osseuse. Il a également été décrit que les lymphocytes T contribuent aux

réponses immunitaires à médiation cellulaire en stimulant les lymphocytes T auxiliaires (T-helper) telles que Th1, Th2, Th9, Th17 et Th22 et la dérégulation de cette réponse pourrait être liée à l'apparition de la maladie et à sa chronicité (Aranha et coll., 2013). En plus des médiateurs inflammatoires produits par les cellules immunitaires, l'épithélium gingival libère également d'autres cytokines telles que l'IL-1, l'IL-8 et le TNF- α , ce qui favorise à son tour le recrutement de macrophages (Noh et coll., 2013). Parallèlement à ces études réalisées in vitro, dans des échantillons de tissus de parodontite, une augmentation de l'ARNm de IL-1 β , IL-6, IL8 et TNF- α a été observée par rapport à une gencive saine. Dans le même contexte, une expression plus élevée d'IL-1 β a été observée dans le liquide gingival provenant de sites plus profonds de patients atteints de parodontite.

En conséquence de cette réponse inflammatoire, des changements écologiques se produisent dans la région sous-gingivale, ce qui contribue aux successions écologiques dans la zone sous-gingivale et est associé à la progression de la parodontite. Par conséquent, certaines bactéries associées à la parodontite contribuent directement à l'inflammation chronique en activant des voies intracellulaires spécifiques.

En raison de la nature poly-microbienne de la parodontite et considérant que les relations inter-bactériennes se produisant dans le biofilm sous-gingival contribuent à la maladie, les modèles actuels de parodontite incluent l'étude de l'effet de plusieurs espèces dans la stimulation de la réponse immunitaire.

Très récemment, Herrero et coll. (2018) ont montré que l'exposition de cultures épithéliales et de fibroblastes à un biofilm dysbiotique augmente l'expression d'IL-6, IL-8, IL-1 β , TNF- α et MMP-8. Dans le même contexte, d'autres études ont montré que les cellules épithéliales produisent des niveaux de cytokines plus élevés lorsqu'elles sont exposées à des biofilms monospécifiques ou multispécifiques. Fait intéressant, une expression accrue de médiateurs inflammatoires comme l'IL-8, le ligand du chimiokine motif CXC 3 (CXCL-3), CXCL-1, IL-1, IL-6, facteur 2 de stimulation des colonies (CSF2) et TNF- α a été observée dans les cellules stimulées par les biofilms multispécifiques (Herrero et coll., 2018).

De même, une infection polymicrobienne (à *P. gingivalis*, *T. denticola* et *T. forsythia*) utilisant un modèle d'os calvarial murin a induit l'expression de plusieurs gènes liés à la prolifération cellulaire, au cycle cellulaire, à l'apoptose, au transport, à la réponse immunitaire et à la réponse inflammatoire.

Dans l'environnement pro-inflammatoire, les cytokines qui ont le plus augmenté sont l'IL-1, l'IL-6 et le TNF- α , qui sont précisément celles liées à l'inflammation chronique et aux lésions osseuses chroniques (Bakhtavatchu et coll., 2011).

Néanmoins, malgré le fait que l'infection multispécifique constitue un modèle plus réaliste compte tenu de l'étiologie polymicrobienne de la maladie, de nombreuses études utilisant des bactéries monospécifiques planctoniques ont permis de déterminer la contribution d'espèces clés au processus inflammatoire.

Par exemple, des études utilisant des mono-infections à *T. denticola* ont montré que la bactérie peut activer le récepteur Toll-like 5 (TLR5). Cette interaction entraîne une augmentation de l'IL-1 β et du TNF- α (Beklen et coll., 2009).

De plus, les travaux de Tanabe et coll. (2008) ont démontré que le peptidoglycane de *T. denticola* augmente la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-1, l'IL-6, TNF- α ainsi que l'IL-8 par les macrophages. Également, le peptidoglycane de *T. denticola* stimule la production de prostaglandine 2 PGE2 et de métalloprotéinase matricielle MMP9 par l'intermédiaire des cellules de type macrophages.

Par ailleurs, l'infection de souris par *T. forsythia* a augmenté les niveaux d'immunoglobuline G (IgG) et d'IgM, tous deux marqueurs de l'activation de la réponse immunitaire. De plus, une augmentation des lymphocytes T CD4+ a été mise en évidence. Curieusement, cette bactérie a une couche de surface protéinique S glycosylée ce qui est important pour la stabilisation mécanique et la protection de la bactérie. Une étude de Settem et coll. en 2013 a révélé que la glycosylation de la couche S de *T. forsythia* peut déréguler la réponse immunitaire en empêchant la production de Th17 (lymphocytes T produisant l'IL-17), inhibant probablement le recrutement de neutrophiles sur le site d'infection. Ainsi, cet effet produit une destruction osseuse.

Également, *F. alocis* est une bactérie anaérobie à Gram positif qui est en train de devenir une espèce représentative de la parodontite. L'infection des cellules épithéliales gingivales (CEG) par *F. alocis* stimule la production de cytokines pro-inflammatoires telles que IL-1 β , IL-6 et TNF- α . Ces cytokines sont liées à la stimulation des ostéoclastes et à la résorption osseuse (Moffatt et coll., 2011).

Étant donné les preuves croissantes montrant la pertinence d'un certain nombre d'espèces dans la progression de la parodontite, une des espèces les plus étudiées est *P. gingivalis*. Grâce à ces nombreuses études, nous avons aujourd'hui une bonne compréhension de son rôle dans la pathogenèse de la parodontite.

Toujours en se basant sur l'étude de Hoare et coll., nous pouvons affirmer que la bactérie *P. gingivalis* est internalisée par les macrophages et est également capable d'induire sa propre internalisation par les cellules épithéliales gingivales (CEG). Une fois que la bactérie est à l'intérieur des CEG, elle peut utiliser la machinerie de la cellule hôte pour sa survie et sa persistance.

Par conséquent, les CEG infectées activent des voies anti-apoptotiques, telles que la voie de signalisation JAK/STAT et la voie phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)/Akt, qui inhibent la voie intrinsèque de l'apoptose pendant une longue période. Les deux voies ont également été liées à l'inflammation : certaines cytokines telles que IL-6, TNF- α , ou la fonction IFN- γ sont libérées via la voie JAK/STAT et nous avons observé de surcroît une activation de la voie NF- κ B par cette même voie de signalisation avec en conséquence la production de TNF- α (Ahmad et coll., 2015).

La voie PI3K / Akt, quant à elle, est impliquée dans l'augmentation de l'ARNm de TLR4 (récepteur toll-like 4), en réponse au lipopolysaccharide bactérien (LPS). Enfin, la phosphorylation d'Akt et son activation qui en résulte induit NF- κ B, ce qui augmente la transcription des gènes anti-apoptotiques (Hoare et coll., 2019).

Les espèces associées à la parodontite vont avoir pour rôle d'échapper au système immunitaire et de favoriser la croissance bactérienne au sein des cellules infectées.

Pendant la progression de la parodontite, les lésions tissulaires se produisent à la fois par l'effet direct des facteurs de virulence bactérienne et par la dérégulation de la réponse du système immunitaire. *P. gingivalis* interagit avec les CEG à travers les TLR médiés par la reconnaissance des facteurs de virulence de *P. gingivalis* tels que la fimbria et le LPS. Il a été démontré que cette interaction augmente la transcription de TLR2 et TLR4 dans les CEG (Soto et coll., 2016). Curieusement, *P. gingivalis* peut modifier la région lipidique A de son LPS en incorporant différentes unités de groupes acyle à sa structure. Une structure tétra-acylée du lipide A de *P. gingivalis* est un antagoniste de TLR4 avec un potentiel anti-inflammatoire. Cependant, la structure penta-acylée du lipide A de *P. gingivalis* est un agoniste TLR4 avec un potentiel pro-inflammatoire qui active les voies NF- κ B et MAPK-p38 (Dixon et Darveau, 2005).

En outre, Ahn et coll. (2016) ont mis en avant la réponse synergique de virulence entre *F. nucleatum* et *P. gingivalis*.

D'une part, *F. nucleatum* est une espèce anaérobie facultative considérée comme un médiateur clé de la maturation de la plaque dentaire en raison de sa co-agrégation étendue avec d'autres bactéries buccales. D'autre part, *P. gingivalis*, est une espèce anaérobie obligatoire qui induit une inflammation gingivale en sécrétant divers facteurs de virulence.

La formation d'un complexe bactérien par ces deux espèces est au cœur de la pathogenèse des maladies parodontales. Les espèces réactives de l'oxygène (ROS) sont produites lors d'infections bactériennes et sont impliquées dans la signalisation intracellulaire. Cependant, l'impact des ROS induites par les bactéries orales sur l'écologie de *F. nucleatum* et *P. gingivalis* n'a pas encore été clarifié. Dans cette étude de Ahn et coll., la problématique a été la production des ROS induites dans les cellules buccales humaines primaires par *F. nucleatum* et *P. gingivalis* et son effet sur la formation de leurs complexes bactériens et sur l'apoptose des cellules hôtes.

Il a été révélé grâce à cette étude que dans les fibroblastes gingivaux humains primaires (GF), deux isoformes de NADPH oxydase (NOX1 et NOX2) étaient activées en réponse à une infection à *F. nucleatum* mais pas à une infection à *P. gingivalis*. En conséquence, une activité accrue de la NADPH oxydase et une production d'anion superoxyde ont été observées dans les GF après une infection à *F. nucleatum*, mais pas après une infection à *P. gingivalis*. Fait intéressant, dans les cellules knockdown NOX1, NOX2 ou NOX1/NOX2, la quantité de *P. gingivalis* a diminué lorsque les cellules ont été co-infectées par *F. nucleatum*. Ceci implique que *F. nucleatum* contribue à la fixation de *P. gingivalis* en déclenchant l'activation de la NADPH oxydase dans les cellules hôtes, ce qui peut fournir un environnement plus favorable aux bactéries anaérobies strictes et avoir un effet ultérieur sur l'apoptose des cellules hôtes (Ahn et coll., 2016).

2. Revue systématique de littérature : La corrélation entre inflammation parodontale et processus de cancérisation extra-oral

2.1. Objectifs de recherche

L'objectif principal est de réaliser une revue systématique de littérature afin d'en apprendre davantage sur la relation qu'il existe entre le processus d'inflammation parodontale observé chez les patients atteints d'une maladie parodontale et le processus de cancérisation à distance, au niveau des sites extra-oraux.

Les objectifs secondaires sont de :

- Rassembler les études abordant la relation entre la maladie parodontale et les cancers extra-oraux
- Inclure et exclure les études selon la construction de notre revue systématique de littérature
- Analyser les résultats obtenus au terme de la lecture des différentes études et en faire une synthèse

2.2. Méthode de recherche bibliographique

2.2.1. Période

Cette revue systématique s'est intéressée aux études publiées de 2010 à 2019

2.2.2. Base de données

La recherche bibliographique a été réalisée sur deux grandes bases de données électroniques différentes : Pubmed (appartenant à la base de données Medline), Google Scholar.

2.2.3. Critères de sélection des études : inclusion et exclusion

Les articles **inclus** dans cette revue doivent répondre à certains critères :

- Articles montrant la relation entre le processus d'inflammation parodontale et le processus de cancérisation extra-oral
- Articles mettant en lumière les relations entre l'environnement inflammatoire parodontale et certains cancers extra-oraux
- Articles publiées de 2010 à 2019
- Articles originaux en anglais ou en français

Les critères **d'exclusion** sont les suivants :

- Articles publiés avant 2010 ou après 2019
- Articles en langues étrangères autres que l'anglais ou français
- Études comparatives comportant des biais importants
- Études rétrospectives
- Séries de cas
- Études épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale)
- Articles d'opinion
- Articles s'intéressant exclusivement à la relation entre l'inflammation parodontale et les cancers oraux

Pour la sélection des articles, nous nous sommes basés également sur le tableau de grades des recommandations de la HAS selon le niveau de preuves scientifiques des études (Tableau 1).

Grade des recommandations	Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature
A Preuve scientifique établie	Niveau 1 - essais comparatifs randomisés de forte puissance ; - méta-analyse d'essais comparatifs randomisés ; - analyse de décision fondée sur des études bien menées.
B Présomption scientifique	Niveau 2 - essais comparatifs randomisés de faible puissance ; - études comparatives non randomisées bien menées ; - études de cohortes.
C Faible niveau de preuve scientifique	Niveau 3 - études cas-témoins.
	Niveau 4 - études comparatives comportant des biais importants ; - études rétrospectives ; - séries de cas ; - études épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale).

Tableau 1 : Grade des recommandations des niveaux de preuves scientifiques des articles (source : HAS, 2013)

2.2.4. Type d'études

Les études intéressantes dans cette revue de littérature sont issues d'articles de revues scientifiques publiées entre 2010 et 2019

2.2.5. Mots utilisés

Les mots clés utilisés pour montrer la corrélation entre maladie parodontal et cancers extra-oraux lors des recherches électroniques étaient des mots combinant maladie parodontal et cancers :

- Relation periodontal disease AND cancers
- Periodontal disease AND cancers
- Periodontal disease (ou periodontitis ou parodontitis) ont été utilisés afin de qualifier la maladie parodontale en anglais
- Relation between periodontal disease AND cancers

Au fil des recherches pour notre revue de littérature, nous avons limité nos investigations aux types de cancers qui revenaient en majorité, à savoir : les cancers oro-digestifs (œsophage, pancréas et colorectal), le cancer des poumons, le cancer de la prostate et le cancer du sein.

Mots clés : Orodigestive cancer, gastrointestinal cancer, pancreatic cancer, colorectal cancer, esophagus cancers, lung cancer, breast cancer, prostate cancer.

2.3. Résultats et discussion

2.3.1. Résultats des recherches bibliographiques

Après une recherche bibliographique sur la relation entre la maladie parodontale et tous les cancers, nous avons recueilli 506 articles pouvant traiter du sujet. En réduisant le champ des critères afin de se rapprocher au plus de nos critères d'inclusion, les articles en texte intégral pouvant être éligibles à notre revue ont été au nombre de 46. Enfin, après élimination des articles ne répondant pas directement à la problématique traitée, douze articles traitant de la relation entre la maladie parodontale et tous les cancers nous aideront à apporter une réponse synthétique à notre problématique (Figure 6 et Tableau 2).

Par la suite, dans chaque sous partie traitant des cancers, nous inclurons des articles supplémentaires répondant directement quant au lien entre la maladie parodontale et le cancer mis en évidence.

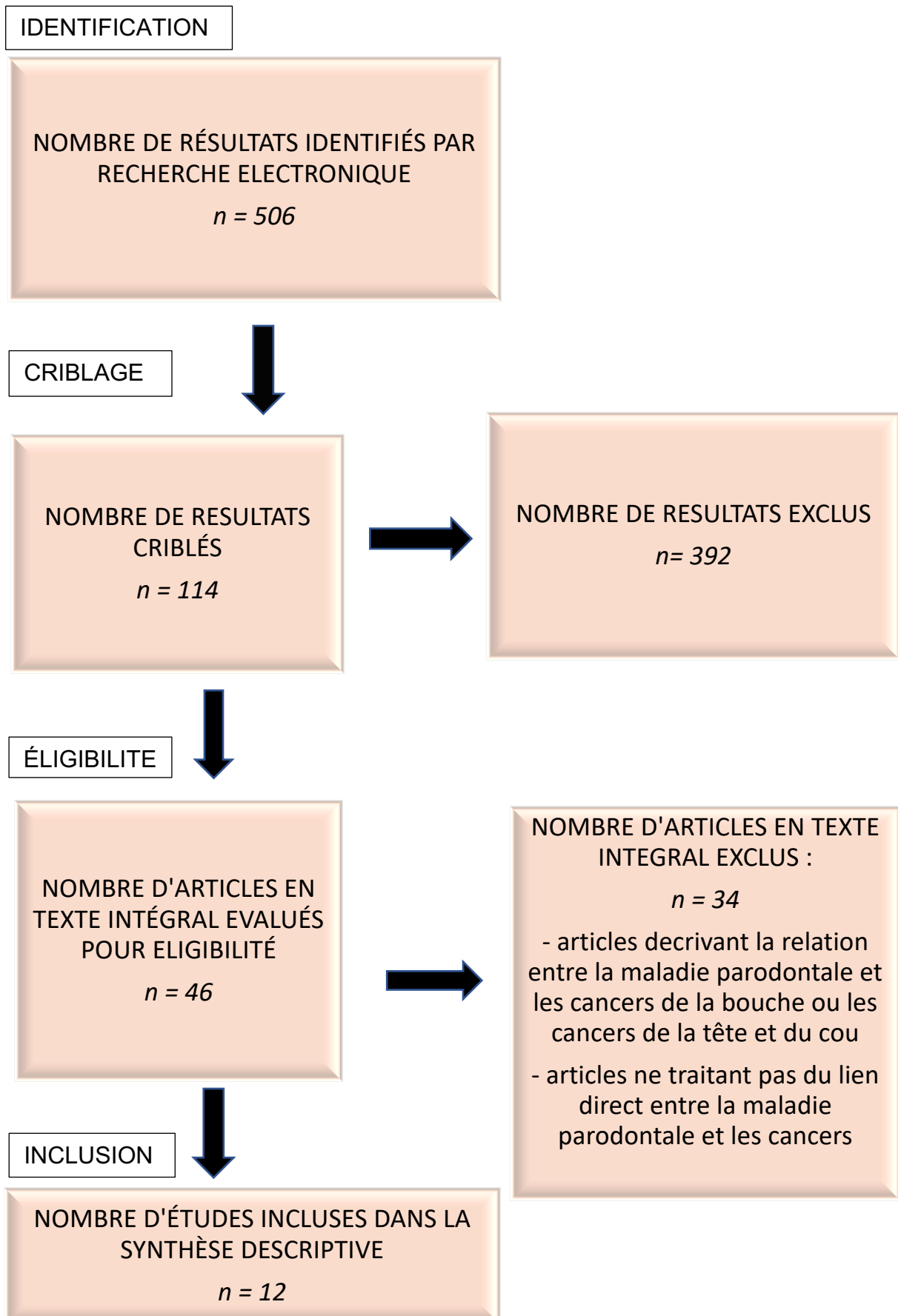


Figure 6 : Diagramme de flux (flow chart) des recherches bibliographiques

<p style="text-align: center;">ARTICLES INCLUS DANS LA SYNTHÈSE DESCRIPTIVE <i>n</i> = 12</p>	<p style="text-align: center;">CONCLUSIONS DES ÉTUDES</p>
<p>Atanasova KR, Yilmaz Ö. Looking in the Porphyromonas gingivalis' Cabinet of Curiosities: The Microbium, the Host and Cancer Association. Molecular oral microbiology. avr 2014;29(2):55</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Porphyromonas gingivalis</i> considéré comme un élément modificateur de risque et facteur de mauvais pronostic de cancer → Association significativement positive entre le pathogène parodontal <i>P.gingivalis</i> et les cancers oro-digestifs (tractus gastro-intestinal, œsophage et pancréas)
<p>Fitzpatrick SG, Katz J. The association between periodontal disease and cancer: a review of the literature. J Dent. févr 2010;38(2):83-95.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Revue systématique de littérature étudiant la relation entre maladie parodontale ou perte de dents et l'augmentation du risque global de différents types cancers de 1990 à 2009 → risque significativement accru pour les cancers de l'œsophage → risque établi mais moins systématiquement associé ou avec un nombre d'études insuffisant avec les cancers du poumon, de la prostate, hématologiques et autres

<p>Corbella S, Veronesi P, Galimberti V, Weinstein R, Del Fabbro M, Francetti L. Is periodontitis a risk indicator for cancer? A meta-analysis. PLoS One [Internet]. 17 avr 2018 [cité 18 sept 2020];13(4)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Revue systématique de littérature étudiant la relation entre la maladie parodontale et le développement d'un cancer → association statistiquement significative entre le diagnostic de parodontite chez un sujet et la présence de cancer → association entre la parodontite et la présence de néoplasmes spécifiques tels que le cancer du tube digestif, le cancer du pancréas le cancer de la prostate, le cancer du sein, le cancer des poumons, le cancer de l'œsophage/oropharynx, le cancer du corps utérin et le lymphome non hodgkinien
<p>Sadighi Shamami M, Sadighi Shamami M, Amini S. Periodontal Disease and Tooth Loss as Risks for Cancer: A Systematic Review of the Literature. Iran J Cancer Prev. 2011;4(4):189-98.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Revue systématique de littérature des études de 1995 à 2010 étudiant le rôle possible de la maladie parodontale dans la carcinogénèse oral et extra-oral → 5 études sur 6 ont révélé une association positive significative avec le cancer de l'œsophage → 4 études sur 5 ont révélé un risque accru de cancer gastro-intestinal supérieur et de cancer gastrique → 3 études sur 4 ont révélé une association avec le cancer des poumons mais celle-ci s'avérait erronée après ajustement du facteur tabagique

<p>Sayehmiri F, Sayehmiri K, Asadollahi K, Soroush S, Bogdanovic L, Jalilian FA, et al. The prevalence rate of Porphyromonas gingivalis and its association with cancer: A systematic review and meta-analysis. Int J Immunopathol Pharmacol. juin 2015;28(2):160-7.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Revue systématique de littérature et méta-analyse étudiant le taux de prévalence de <i>P. gingivalis</i> et son association avec les cancers ▪ Étude sur 711 patients infectés par <i>P. gingivalis</i> <p>→ propriétés cancérogènes de la bactérie parodontale <i>P. gingivalis</i></p> <p>→ prévalence de <i>P. gingivalis</i> significativement plus élevée chez les patients cancéreux que chez les patients sains</p> <p>→ augmentation de 1,36 fois le risque de développement d'un cancer et de maladie parodontale</p> <p>→ la présence de <i>P. gingivalis</i> serait corrélée à un risque plus important de cancer du pancréas</p>
<p>Hoare A, Soto C, Rojas-Celis V, Bravo D. Chronic Inflammation as a Link between Periodontitis and Carcinogenesis. Mediators Inflamm. 2019;2019:1029857.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Revue systématique de littérature mettant en évidence le lien entre l'inflammation chronique dans un contexte de maladie parodontale et la carcinogénèse <p>→ Activation des voies pro-inflammatoires à la suite de l'inflammation par les bactéries parodontales</p> <p>→ effet cancérogène direct par propagation systémique des bactéries parodontales dans certains sites tumorales à distance et effet cancérogène indirect par activation des voies inflammatoires et des médiateurs pro-inflammatoires liés à la carcinogénèse</p> <p>→ forte association établie entre le cancer oro-digestif et la présence de bactéries associées à la parodontite et les signes cliniques de la maladie parodontale (mauvaise hygiène bucco-dentaire, perte de dents...)</p>

<p>Chung S-D, Tsai M-C, Huang C-C, Kao L-T, Chen C-H. A population-based study on the associations between chronic periodontitis and the risk of cancer. Int J Clin Oncol. avr 2016;21(2):219-23.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Étude de cohorte sur 40 140 sujets atteints de parodontite chronique suivis sur une période de 5 ans → rapport de risque de développement d'un cancer de 1,23 par rapport à la cohorte de comparaison → risque accru de développement ultérieur de cancers extra-oraux chez les sujets atteints de parodontite chronique
<p>Michaud DS, Kelsey KT, Papathanasiou E, Genco CA, Giovannucci E. Periodontal disease and risk of all cancers among male never smokers: an updated analysis of the Health Professionals Follow-up Study. Ann Oncol. 2016;27(5):941-7.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Étude de suivi de 19 933 professionnels de santé masculins non-fumeurs pendant 26 ans → la maladie parodontale avancée est associée à une multiplication par 2,5 des cancers liés au tabagisme à savoir les cancers des poumons, de l'oropharynx, de l'œsophage, de la vessie, des reins, de l'estomac et du foie → association particulièrement importante avec les cancers de l'œsophage, de la tête et cou et de la vessie → augmentation de 13% du risque total de cancer chez les sujets présentant une parodontite initial et augmentation de 45% en présence d'une inflammation parodontale sévère et nombre de dents restantes en bouche faible

<p>Michaud DS, Fu Z, Shi J, Chung M. Periodontal Disease, Tooth Loss, and Cancer Risk. Epidemiol Rev. 01 2017;39(1):49-58.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Méta-analyse sur le lien entre la maladie parodontale et le risque global de cancer → augmentation du risque global de cancer lié à la maladie parodontale → association significativement importante entre la parodontite et les cancers des poumons (après ajustement du facteur tabagique) et du pancréas (augmentation d'au moins 50%) → association existante mais non significative pour les cancers colorectaux, du sein et de l'œsophage
<p>Michaud DS, Lu J, Peacock-Villada AY, Barber JR, Joshi CE, Prizment AE, et al. Periodontal Disease Assessed Using Clinical Dental Measurements and Cancer Risk in the ARIC Study. J Natl Cancer Inst. 01 2018;110(8):843-54.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Étude prospective sur une cohorte de participants américains tirés de l'ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) étudiant l'association entre maladie parodontale et risque de cancers → risque accru de développement d'un cancer de 14 à 20% en présence d'une maladie parodontale → risque fortement augmenté en présence d'une parodontite sévère (après contrôle des facteurs de risque) pour le cancer des poumons et le cancer colorectal.

<p>Nuyen BA, Tang CG. Gingival Metastasis: A Case Report and Literature Review. Perm J. 2016;20(1):71-3.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Rapport de cas et revue de littérature étudiant les métastases gingivales → cas de lésion gingivale indurée et non ulcérente chez un homme non-fumeur de 59 ans sans antécédent familial de cancer du poumon : la lésion s'est avérée être la symptomatologie d'un adénocarcinome pulmonaire métastatique → la cavité buccale est un site rare mais non-négligeable d'expression de métastases dans les néoplasmes pulmonaires, rénaux et cutanés. → l'identification et le diagnostic de ces lésions doivent influencer le diagnostic différentiel des lésions buccales du chirurgien-dentiste
<p>Anil S, Varma S, Preethanath R, Anand P, Aldosari A. The Emerging Concepts on the Impact of Periodontitis on Systemic Health [Internet]. 2012 ResearchGate. [consulté le 18 sept 2020]</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Article de revue s'intéressant à l'impact de la maladie parodontale sur les maladies systémiques → le traitement des parodontites améliore la santé générale des patients atteints → pour s'intéresser qu'au lien avec le cancer, il a été montré que l'inflammation chronique et les micro-organismes oraux jouent un rôle important dans la carcinogénèse → les patients atteints d'une tumeur primaire de la bouche ou du pharynx sont plus susceptibles de développer un cancer de l'œsophage, du larynx, des poumons ou de l'estomac.

Tableau 2 : Tableau synthétique des études incluses et leurs conclusions

2.3.2. Le processus cancérigène induit par des bactéries et des médiateurs inflammatoires associés à la parodontite

La santé bucco-dentaire devient de plus en plus un aspect médical influant sur la santé générale de chaque patient. La sphère orale est considérée comme la porte d'entrée de nombreuses bactéries et n'offre aucune frontière à la propagation de celles-ci dans la circulation générale.

Ces dernières années, la relation entre la maladie parodontale et d'autres pathologies a intéressé beaucoup de chercheurs. Il a été mis en évidence dans de diverses études les similitudes entre la maladie parodontale et la polyarthrite rhumatoïde (syndrome articulaire inflammatoire), l'ostéoporose, le diabète, les maladies cardiovasculaires et la prématurité chez le nourrisson (ou le faible poids de naissance).

Plus récemment, une multitude d'études épidémiologiques, cliniques et de laboratoire ont fourni des preuves irréfutables sur l'impact négatif de la maladie parodontale sur la santé systémique et sur les mécanismes par lesquels une association entre parodontite et maladie systémique peut se produire.

C'est maintenant largement admis que la parodontite peut induire des cytokines pro-inflammatoires, des chimiokines et médiateurs inflammatoires qui peuvent jouer un rôle majeur dans le développement d'une variété de perturbations homéostatiques (d'après Anil et coll., 2012).

La dissémination des composants bactériens, des médiateurs inflammatoires et des espèces sous gingivales faisant suite à l'inflammation parodontale serait une des raisons qui confirmerait l'hypothèse d'une corrélation entre le processus d'inflammation parodontale et cancérisation extra-oral.

En effet, le point de départ est la sphère buccale et, par la suite, le passage des bactéries associées à la parodontite et le déclenchement des voies pro-inflammatoires dans la circulation générale peut causer des dommages dans d'autres organes.

La littérature nous expose les deux voies de recherche suivantes qui peuvent être associées ou non :

- soit un effet indirect par l'intermédiaire des médiateurs inflammatoires produits pendant le développement de la parodontite qui pourraient influencer sur la carcinogénèse

- soit un effet direct par les pathogènes parodontaux qui peuvent exercer leurs actions sur les cellules transformantes

L'étude récente de Hoare et coll. (2019) nous offre une voie de réponse à notre problématique. Ils se sont intéressés à la relation entre la maladie parodontale et le processus de cancérisation extra-oral.

La carcinogénèse associée à des bactéries liés à la maladie parodontale a été observée dans la cavité orale et dans des sites extra-oraux.

Les patients atteints de maladie parodontale présentent un risque plus élevé de développer un cancer et, plus spécialement, une association positive a été établie entre la parodontite et les cancers oro-digestifs (oraux, œsophage, gastrique, colorectal et pancréatique) ainsi que d'autres associations non négligeables avec les cancers du sein, de la prostate et des poumons.

Tout d'abord, le lien mis en évidence et retrouvé dans chacun des phénomènes est le processus d'inflammation chronique : l'état inflammatoire chronique des tissus parodontaux dans un contexte de maladie parodontale pourrait être un facteur de risque de développement de cancer à la fois localement et à distance.

Dans cette même optique, la méta-analyse de Corbella et coll. (2018) a mis en lumière les revues de littérature posant les même hypothèses quant à la corrélation entre la carcinogénèse locale et à distance et l'inflammation parodontale chronique. Effectivement, des pathogènes parodontaux tel que *P.gingivalis*, retrouvés dans les poches parodontales, jouent un rôle dans l'envahissement cellulaire, la transformation cellulaire et ainsi favorisent l'initiation de la carcinogénèse au niveau gingival et des sites à distance.

Comme montré ci-dessus, la parodontite enclenche la libération de médiateurs inflammatoires qui induisent la réponse inflammatoire. Ainsi, la stimulation du processus inflammatoire et la présence de pathogènes parodontaux créent un environnement optimal pour la prolifération et la différenciation cellulaire localement ou à distance.

Pour poursuivre, cette bactérie spécifique est mise en cause dans la majorité des études. Il s'agit de *P. gingivalis (P.g)*.

Porphyromonas gingivalis augmenterait le risque de cancer et de maladie parodontale et pourrait être considéré comme un facteur de risque potentiel majeur (Sayehmiri et coll., 2015).

P.gingivalis est une bactérie à Gram négatif, de culture anaérobie stricte et assacharolytique.

C'est un pathogène opportuniste et typique de la maladie parodontale, retrouvé en quantité importante lors d'une inflammation parodontale et acteur majeur dans la symptomatologie de cette maladie bactérienne.

Elle est caractérisée par sa couleur noire « black pigmented » en raison de son besoin en fer. En effet, elle va extraire l'hème des hématies et va aller « chercher » le sang, c'est la raison majeure pour laquelle cette bactérie peut se retrouver dans différents sites extra-oraux. En outre, la survie de *P.gingivalis* dépend de sa capacité à surmonter le stress oxydatif généré par les neutrophiles et la présence d'air et d'oxygène (O₂, H₂O₂, OH⁻).

Des protéases sont produites par cette bactérie, elles sont appelées les gingipaïnes : des Arginine protéases et une spécifique Lysine protéase ; ces dernières vont circuler dans la circulation générale afin de se nourrir d'hème nécessaire à leur survie.

Sa pathogénicité serait modulée par le gène vimA (« virulence modulating gene »). Par sa modulation de la virulence, ce gène serait considéré comme le principal facteur de virulence de *P. gingivalis* : son rôle dans la biogénèse des gingipaïnes a été clairement démontré (Abaibou et coll., 2001).

Les voies pro-inflammatoires sont activées par des infections mono- ou polymicrobiennes ; la parodontite en est un exemple. Curieusement, bon nombre de ces voies sont liées à la carcinogénèse. Donc, les bactéries retrouvées dans les poches parodontales dans le contexte de parodontite déclenchent des voies pro-inflammatoires et pro-oncogènes.

Ainsi, une fois l'inflammation parodontale déclenchée, les phénomènes suivants se produisent (Figure 7), rapporté par les revues de littérature de Hoare et coll. en 2019 et Sayehmiri et coll. en 2015 :

- une augmentation de l'expression de molécules pro-inflammatoires telles que IL-6, IL-8, IL-1 β et TNF- α .

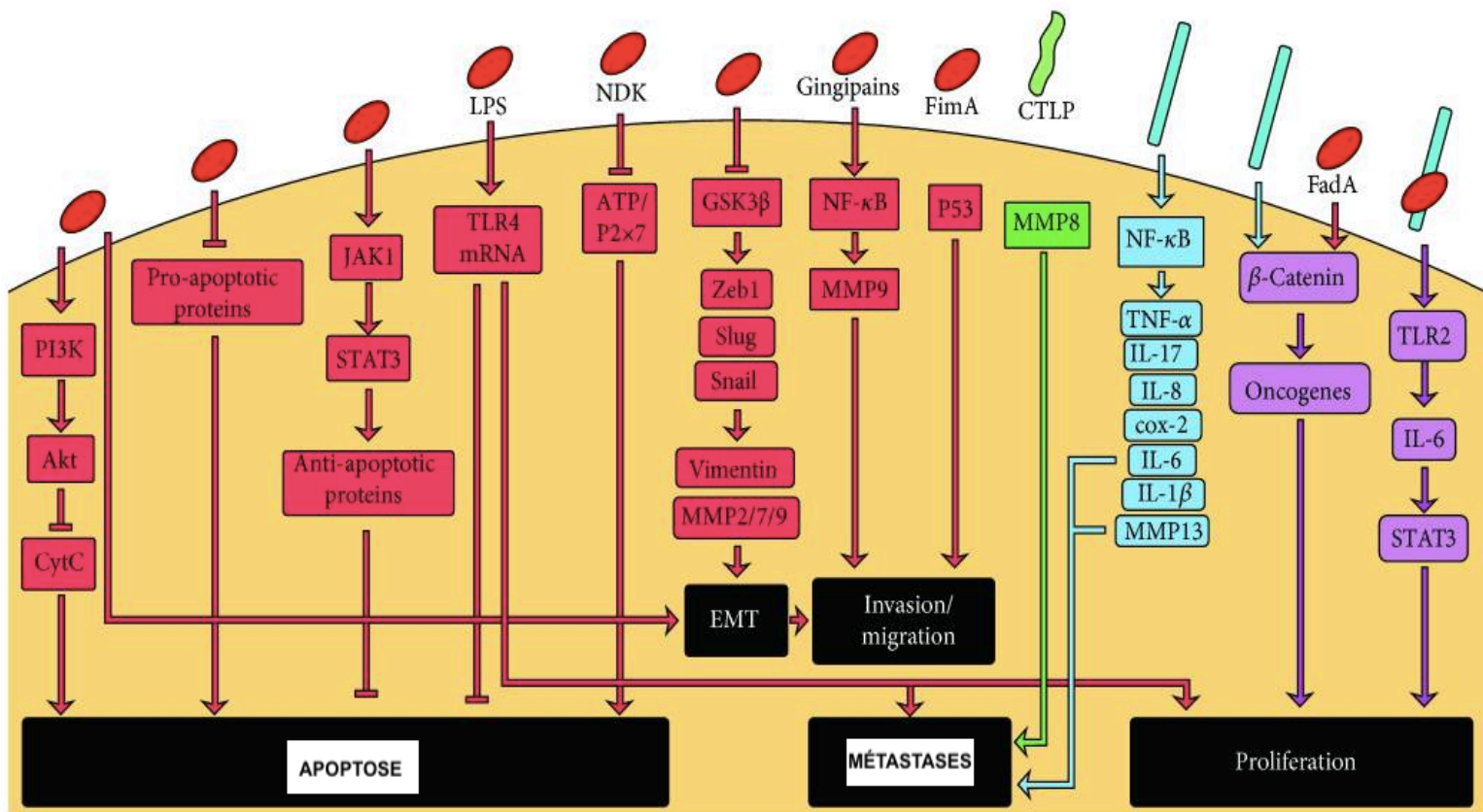
- Certains pathogènes parodontaux induisent l'expression de gènes liés à la prolifération cellulaire, au cycle cellulaire, à l'apoptose, au transport et aux réponses immunitaires et inflammatoires
- L'activation des récepteurs Toll-Like (TLR) et des voies anti-apoptotiques (PI3K/Akt, JAK/STAT et MAPK)
- La survie cellulaire
- La réduction de l'expression des protéines pro-apoptotiques
- L'augmentation de la migration et l'invasion cellulaire
- L'augmentation de l'expression des protéines associées à la transition épithélio-mésenchymateuse (EMT)
- L'amélioration des métastases
- L'activation des voies oncogènes

Le recrutement de cellules immunitaires et la production de plusieurs médiateurs inflammatoires contribuent aux lésions tissulaires.

Tout particulièrement, certaines espèces parodontales nous donnent des informations quant à leur lien avec la carcinogénèse dans la cavité buccale et dans les tissus extra-oraux. Les conséquences bactériennes peuvent être indépendantes ou synergiques entre les micro-organismes de la communauté parodontale.

Les espèces de base, par ordre d'importance dans le rôle à jouer pour la tumorigénèse à distance, sont les suivantes :

- *P. gingivalis*, pathogène majeur de la parodontite et de la corrélation entre inflammation parodontale chronique et carcinogénèse
- *F. nucleatum*, seul ou en synergie avec *P.g*, peut déclencher certaines voies pro-inflammatoires et tumorales
- *T. denticola*






-  *Fusobacterium nucleatum*
-  *Porphyromonas gingivalis*
-  *Treponema denticola*

Figure 7 : Mécanismes de réponse de l'hôte par activation des voies pro-oncogènes due à l'invasion des bactéries parodontales *P.gingivalis*, *F. nucleatum* et *T. denticola*

Tout d'abord, il a été démontré que la prévalence de *P.gingivalis* chez les patients cancéreux était significativement plus élevée que chez les patients sains.

P. gingivalis peut causer un cancer de la bouche et il a été démontré qu'il induit l'altération des cellules épithéliales en formes néoplasiques et son taux de concentration était plus élevé parmi les cellules cancéreuses que dans les tissus normaux de la bouche (Sayehmiri et coll., 2015).

Beaucoup d'études ont démontré la carcinogénèse due à l'invasion par *P.gingivalis* au niveau de la sphère buccale et l'environnement parodontal plus précisément. Ces mêmes phénomènes peuvent nous permettre d'expliquer le processus tumoral qui a

lieu au niveau de sites extra-oraux par dissémination de cette bactérie en quantité élevée.

Toujours selon la revue systématique de littérature de Hoare et coll. en 2019, le pathogène parodontal *P. gingivalis* va tout d'abord permettre la promotion des cellules épithéliales gingivales par l'activation de la voie de signalisation PI3K/Akt et l'inhibition de la libération du cytochrome c ; la diminution de l'expression des protéines pro-apoptotiques et le blocage de la voie de signalisation JAK/STAT dans les cellules épithéliales. Cela va engendrer la promotion de mort cellulaire intrinsèque de celles-ci. Donc, ces trois phénomènes vont jouer un rôle d'inhibition ou blocage de l'apoptose des cellules épithéliales (voies anti-apoptotiques).

Les deux voies de signalisation sont liées directement à l'inflammation par stimulation de cytokines pro-inflammatoires tels que l'IL-6 ou l'IL-1 par la voie JAK/STAT par exemple ou par phosphorylation de la protéine Akt qui augmente la transcription des gènes anti-apoptotiques. De plus, la voie JAK/STAT va activer le facteur de la transcription NF- κ B qui, en réponse, va stimuler la production de TNF- α , facteur de nécrose tumorale.

Également, le LPS (lipopolysaccharide bactérien) de *P. gingivalis* va induire à la fois la voie anti-apoptotique et la prolifération cellulaire grâce à sa région antigène O : augmentation de l'ARNm de TLR4 en réponse au LPS.

En outre, l'infection parodontale médiée par *P. gingivalis* augmente la libération de plusieurs facteurs de la transition épithélio-mésenchymateuse (EMT) tels que Zeb1, vimentine, MMP-2 MMP-7 et MMP-9. Ces derniers sont associés à un taux plus élevé de migration cellulaire.

Les gingipaïnes de *P.g* vont quant à eux activer le NF- κ B et les MMP-9 pour entraîner l'invasion et la migration cellulaire.

En conséquence, *P. gingivalis* va induire plusieurs facteurs impliqués dans l'activation directe de l'inflammation, de la prolifération et de la migration cellulaire.

Particulièrement, la nucléoside diphosphate kinase (NDK), le FimA et le LPS de *P. gingivalis* participent aux premiers stades de la carcinogénèse alors que les gingipaïnes et la protéine bactérienne GroEL jouent un rôle au stade ultérieur de cancérisation.

De surcroît, la NDK inhibe les mécanismes pro-apoptotiques dans les cellules épithéliales orales en inhibant la signalisation de mort cellulaire ATP/P2X₇.

Les propriétés cancérogènes de *P. gingivalis* démontrées ci-dessus ont été confirmées par la revue systématique et la méta analyse de Sayehmiri et coll. en 2015. D'ailleurs, cette même revue a exposé des preuves concernant le rôle du microARN (miARN) de *P. gingivalis* dans l'incidence des cancers. En effet, les macrophages libèrent des types spéciaux de miARN en réponse à l'inflammation parodontale et ceux-ci ont la capacité de réguler les réponses cellulaires de l'hôte contre les agents pathogènes. Ainsi, *P. gingivalis* peut induire l'expression de différents types de miARN parmi les cellules épithéliales gingivales. Ce miARN peut donc influencer les réseaux de contrôle d'immunité intrinsèque et adaptative et de l'apoptose via la régulation des voies TLR, des voies STAT3 et des voies de signalisation de la cytokine (Sayehmiri et coll., 2015).

En conséquence, il existe une réelle probabilité que le miARN, associé aux phénomènes de réponse immunitaire à l'inflammation chronique parodontale, soit transféré vers des tissus néoplasiques malgré que les agents pathogènes soient situés à un autre endroit.

Depuis plusieurs années, la corrélation entre l'inflammation parodontale et les cancers de la bouche a été établie par plusieurs études.

De nos jours, c'est la relation avec les maladies systémiques et plus spécialement le processus de cancérisation des sites à distance qui nous intéresse.

La motivation des études repose en grande partie sur ces nouvelles connaissances citées ci-dessus reliant la parodontite et les bactéries pathogènes à un impact systémique sur l'organisme, en particulier sur la réponse immunitaire, donnant la plausibilité d'un rôle dans la cancérogenèse des tumeurs distantes à travers ces mécanismes d'inflammation chronique systémique.

En conséquence, la grande majorité des études s'intéressant à la relation entre la maladie parodontale et les cancers ont révélé une association positive entre ces deux maladies.

Le type de cancer mis en avant particulièrement dans bon nombre d'études est le cancer oro-digestif. Effectivement, les bactéries *P.gingivalis* et *F.nucleatum* sont les bactéries buccales majeures surreprésentées dans les sites oro-digestifs lors de phénomène de cancérisation.

Plusieurs études ont montré que des taux sériques de *P.gingivalis* élevés pourrait être le marqueur d'un risque plus élevé de cancer du pancréas (Sayehmiri et coll., 2015). Le pathogène clé *P.gingivalis* et d'autres bactéries sont surreprésentés au niveau des sites carcinogènes (Hoare et coll., 2019) :

- *P. gingivalis* montre une corrélation positive importante sur le risque de cancer du tractus oro-digestif et pancréas
- *A.actinomycetemcomitans* est associé à un risque plus important de cancer du pancréas
- *T.denticola* est un pathogène retrouvé dans le carcinome épidermoïde de la langue et les tissus cancéreux de l'œsophage
- *F. nucleatum* a révélé être un facteur de risque du cancer colorectal

Selon les trois études de Michaud et coll. en 2016, 2017 et 2018 s'intéressant à la relation entre la maladie parodontale et le risque de développement d'un cancer, nous avons observé une évolution des preuves qui confirme l'hypothèse d'une association positive.

Dans la première étude de 2016, sur un total de 19 993 professionnels de santé masculin non-fumeurs suivis pendant 26 ans, nous découvrons une augmentation de 13% du risque total de cancer chez les patients atteints de parodontite au départ et une augmentation de 45% en cas de parodontite sévère.

En outre, le rapport de risque total de cancer chez les patients atteints de maladie parodontale chronique s'est révélé 1,23 supérieur par rapport à la cohorte de comparaison (selon Chung et coll., 2016)

Pour résumer, les types de cancers qui reviennent particulièrement en regroupant les revues de littérature et les méta-analyses sélectionnées et qui soulignent une association positive avec la maladie parodontale sont les cancers oro-digestifs (œsophage, pancréas et colorectal), les cancers des poumons, les cancers de la prostate et les cancers du sein.

Afin de poursuivre, nous allons succinctement détailler le lien entre la maladie parodontale et chacun de ces cancers.

2.3.3. Les maladies extra-orales résultantes de cette inflammation parodontale : les cancers extra-oraux

a) *Les cancers oro-digestifs*

Les cancers oro-digestifs sont ceux les plus en lien avec l'inflammation parodontale. En effet, les études ont montré une forte association entre les cancers oro-digestifs et la mauvaise hygiène bucco-dentaire, la perte des dents et la maladie parodontale (selon Hoare et coll., 2019). Les patients présentant des lésions précancéreuses gastriques étaient plus susceptibles d'avoir un pourcentage plus élevé de site présentant des saignements gingivaux (Salazar et coll., 2012).

Cette relation particulièrement importante entre la maladie parodontale et les cancers du système oro-digestif peut être due à la proximité du tube digestif avec la cavité buccale.

Aussi, des preuves existent quant à la dissémination des bactéries buccales dans le tractus oro-digestif par ingestion de la salive et la dissémination des bactéries dans la circulation sanguine.

De nombreuses études ont révélé le lien entre les bactéries orales et la carcinogénèse orale. Effectivement, Perrera et coll. en 2016 ont montré que l'inflammation chronique parodontale et les bactéries associées peuvent déclencher un certain nombre de mécanismes qui peuvent être responsables du processus de cancérisation orale : production de médiateurs inflammatoires, inhibition de l'apoptose et activation de la prolifération et l'invasion cellulaire (figure 7).

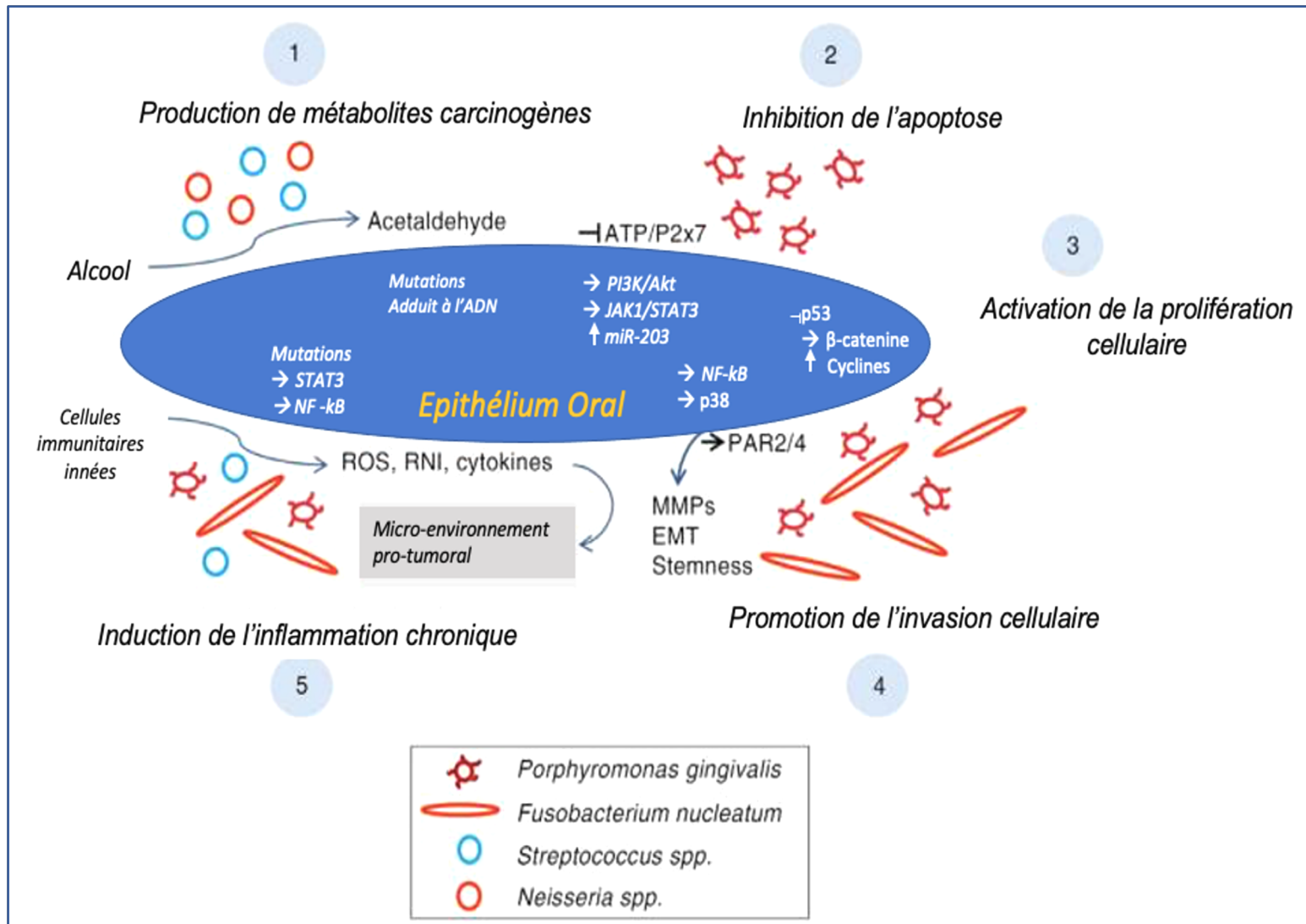


Figure 8 : Mécanismes de la cancérogénèse orale induite par les bactéries orales (source : d'après Perrera et coll., 2016)

ROS : espèces réactives de l'oxygène

RNI : intermédiaires azotés réactifs

PAR : récepteur associé aux protéases

Ce même processus de cancérogénèse orale peut se dérouler dans des sites distants de la cavité orale.

En particulier, les bactéries anaérobies orales sont libérées dans la circulation après certaines activités quotidiennes telles que le brossage des dents, le passage du fil dentaire et la mastication (Tomás et coll., 2012) et également immédiatement après des procédures orales thérapeutiques telles que le détartrage et le surfaçage

radiculaire. Par conséquent, la chirurgie buccale est considérée comme un facteur prédisposant à la bactériémie anaérobie chez les adultes et les enfants (selon Hoare et coll., 2019).

Les bactéries sont incriminées dans la carcinogénèse oro-digestive par conséquence de la dissémination de celles associées à la maladie parodontale, à savoir majoritairement : *P. gingivalis*, *T. denticola*, *F. nucleatum* et *A. actinomycetemcomitans* (Figure 8).

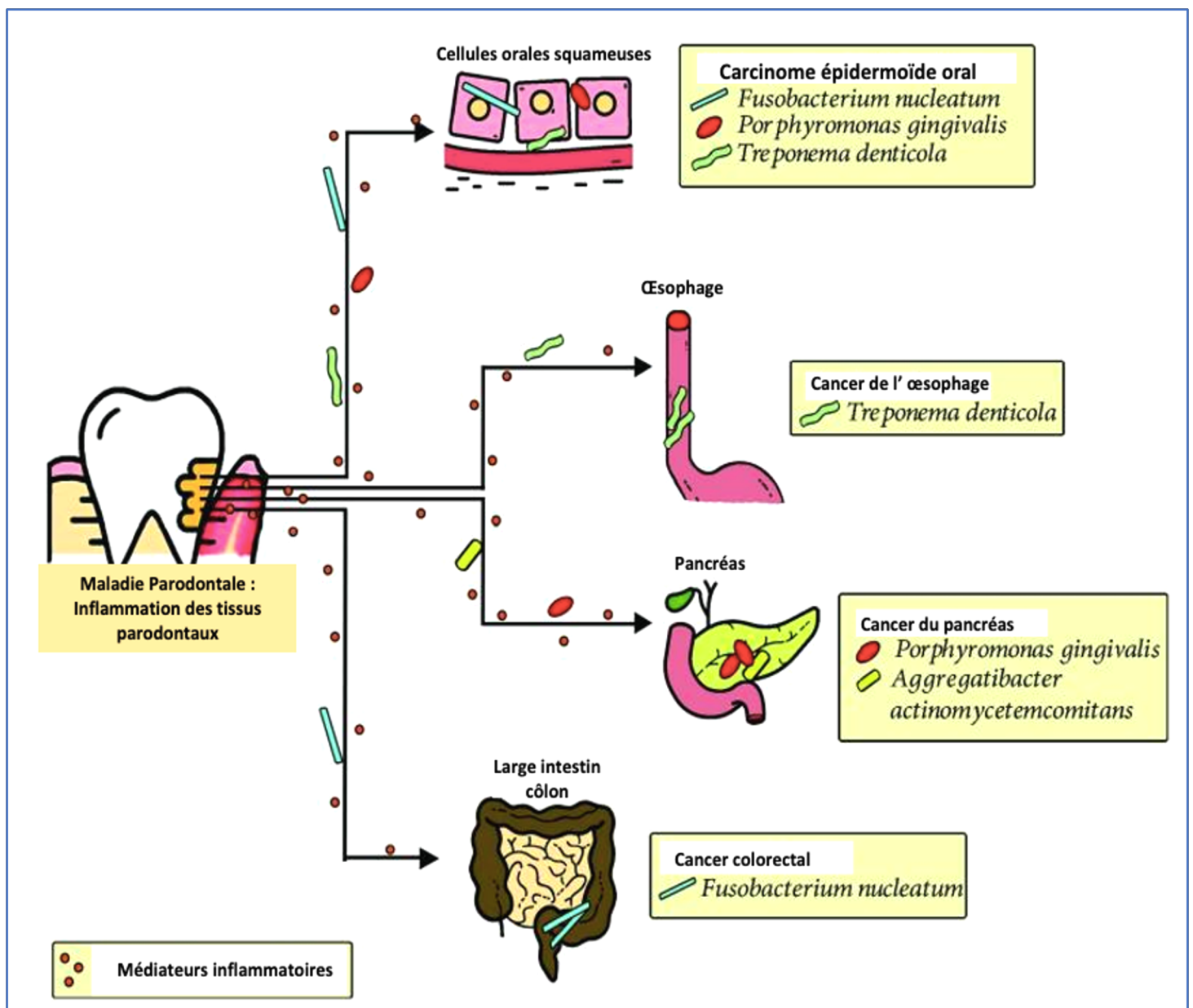


Figure 9 : Bactéries incriminées dans la carcinogénèse orodigestive (source : d'après Hoare et coll., 2019)

Dans le contexte d'une maladie parodontale, la migration des bactéries de la cavité buccale vers d'autres sites extra-oraux peut se produire dans la circulation sanguine du fait de l'augmentation de la biomasse du biofilm sous-gingival (environ 20 cm²) qui offre une porte d'entrée à ces bactéries vers les sites distants (selon Abusleme et coll., 2013)

D'après l'étude d'Olsen et Yilmaz en 2019, la maladie parodontale est considérée comme un facteur de risque important de la carcinogénèse oro-digestive. Plus précisément, les axes de recherches se sont tournés vers la relation entre ces cancers et *P. gingivalis*.

Comme exposé précédemment, *P. gingivalis* joue un rôle direct dans la carcinogénèse. Il est maintenant admis que cette bactérie est retrouvée en abondance dans les carcinomes épidermoïdes buccaux et est donc, de fait, impliquée positivement dans la carcinogénèse buccale.

En outre, les effets tumorigènes systémiques de *P. gingivalis* expliquent sa relation positive avec l'apparition de lésions précancéreuses de l'estomac, du côlon, du carcinome épidermoïde de l'œsophage et le cancer du pancréas (Olsen et Yilmaz, 2019).

Dans une étude prospective d'un échantillon de la population américaine (Ahn et coll., 2012) étudiant la relation entre les taux sériques d'anticorps IgG sécrétés contre *P. gingivalis* et la mortalité par cancers oro-digestifs : la maladie parodontale modérée ou sévère a été associée à une augmentation de la mortalité par cancer oro-digestif, celle-ci augmentant avec la gravité de la maladie. Plus spécialement, les mortalités par cancer colorectal et cancer du pancréas étaient supérieures.

Par ailleurs, une surmortalité par cancer oro-digestif associée à *P. gingivalis* s'est distinguée chez les sujets sains sans maladie parodontale et une plus grande concentration sérique d'IgG contre cette bactérie a souligné une augmentation de la mortalité par cancer oro-digestif. Ainsi, *P. gingivalis* peut être un biomarqueur du risque de décès par cancer oro-digestif, même indépendamment de la maladie parodontale. Ceci a été confirmé par l'étude de Olsen et Yilmaz (2019) qui a révélé *P. gingivalis* en tant que facteur étiologique des cancers oro-digestifs, même en l'absence de maladie parodontale. Cependant, les facteurs environnementaux (mauvaise hygiène bucco-dentaires, alcool, tabac,...) ne sont pas à négliger dans la susceptibilité à déclencher un cancer oro-digestif.

Également, l'étude clinique de Sun et coll. en 2017 a évalué l'association entre la colonisation des pathogènes parodontaux et le risque de développer des lésions précancéreuses du cancer gastrique (LPCG) chez trente-cinq patients diagnostiqués avec ces lésions et soixante-dix de même âge et exempt de toutes lésions précancéreuses des cancers gastriques. La colonisation des pathogènes et la diversité microbienne étaient le sujet des investigations après examen clinique et prélèvement de salive. Il a été constaté une prévalence plus élevée de saignement au sondage (31,5% contre 22,4%) chez les patients atteints de LPCG, des taux de *T. denticola* et d'*A.actinomycescomitans* plus élevés ainsi qu'une diversité bactérienne moins importante (Sun et coll., 2017). De plus, prenant en compte toutes les caractéristiques sociodémographiques, l'hygiène bucco-dentaire, l'évaluation parodontale, la colonisation des agents pathogènes parodontaux (à savoir *T. forsythia*, *T. denticola* et *A.a*), la diminution de la diversité bactérienne et l'utilisation non régulière du fil dentaire se sont avérés être des facteurs prédictifs significatifs du risque de LPCG.

- *Le cancer de l'œsophage :*

Tout d'abord, la revue systématique de littérature de 2010, Fitzpatrick et Katz se sont intéressés à l'exploration des preuves d'une relation entre la maladie parodontale et le cancer se basant sur des articles de 1990 à 2009, et ont conclu à un risque spécialement plus accru pour les cancers de la bouche et de l'œsophage.

En outre, les résultats de la revue systématique de littérature de Shamami et coll. (2011) en 2011 qui s'est intéressée au rôle possible de la perte de dents et la maladie parodontale dans la carcinogénèse, ont révélé une corrélation pour les cancers de l'œsophage et de l'estomac. Parmi les six études de cohorte, cinq ont révélé une association positive entre la maladie parodontale et le risque de cancer de l'œsophage et une étude n'a pas pu démontrer ce lien. Ainsi, la maladie parodontale peut être considérée comme un facteur de risque de ce cancer mais des études supplémentaires sont nécessaires afin d'affirmer cette relation.

Dans l'étude de Michaud et coll. en 2016 citée ci-dessus (suivi de patients non-fumeurs pendant 26 ans), la parodontite de stade avancée était associée à une augmentation plus importante du risque de cancer de l'œsophage. Curieusement, de fortes associations ont été observées entre la maladie parodontale et les cancers liés au

tabagisme (comprenant le cancer de l'œsophage, de l'oropharynx, des poumons, de la vessie, des reins, de l'estomac et du foie). Une augmentation de plus de six fois le risque de cancer de l'œsophage et de l'oropharynx a été conclue chez les patients atteints de parodontite au début de l'étude.

Corbella et coll. (2018) ont confirmé cette même hypothèse en établissant une association statistiquement forte entre la parodontite et les cancers de l'œsophage/oropharynx (mis en commun dans la majorité des études) dans un rapport de risque de 2,25 (avec un indice de confiance IC de 95%) et avec le cancer du tube digestif (rapport de risque de 1,34 ; IC 95%). Cependant, cette méta-analyse a révélé un manque de standardisation des méthodes et une fiabilité statistique diminuée donc les résultats qui en découlent doivent être considérés avec précaution.

Cette hypothèse a été confirmée par l'étude de Olsen et Yilmaz en 2019, révélant des associations positives entre le microbiote oral de patients atteints de cancer du pancréas et la pancréatite chronique.

Dans la majorité des études, la bactérie parodontale *P. gingivalis* est impliquée dans les cancers oro-digestif et en l'occurrence le cancer de l'œsophage.

P. gingivalis associée à la parodontite est la bactérie buccale la plus fréquemment associée aux cancers du tractus oro-digestif et elle a probablement un effet positif sur la mortalité (Atanasova et Yilmaz, 2014). Son rôle est important dans le phénomène de carcinogénèse à distance et c'est le pathogène clé impliqué dans la corrélation entre maladie parodontale et cancer de l'œsophage.

La similitude des cellules squameuses œsophagiennes et orales ainsi qu'une fréquence de *P. gingivalis* dans le carcinome épidermoïde œsophagien (CEO) ont été observées (Gao et coll., 2016). Par conséquent, d'après Zhou et Luo (2019), *P. gingivalis* est considérée comme un nouveau facteur de risque du carcinome épidermoïde de l'œsophage. L'inhibition de l'apoptose des cellules épithéliales, la promotion de l'invasion immunitaire des cellules tumorales et le métabolisme des médiateurs cancérogènes induites par cette bactérie contribuent à l'apparition ou le développement du CEO (Zhou et Luo, 2019).

Par conséquent, *P. gingivalis* est identifiée comme un facteur étiologique potentiel de ce cancer.

L'évaluation des taux sériques de l'immunoglobuline IgG et IgA sert de mesure indirecte de l'exposition bactérienne oro-digestive basée sur une exposition vasculaire et une réponse immunologique variable individuellement (Ahn et coll., 2012).

Les taux sériques de IgG et/ou IgA dirigés contre *P. gingivalis* sont corrélés à un pronostic plus défavorable pour les patients atteints de carcinome épidermoïde de l'œsophage et ceux qui cumulent les deux anticorps avaient un pronostic encore plus mauvais. Ainsi, ces biomarqueurs sériques peuvent être des éléments importants pour le diagnostic précoce et le suivi du carcinome épidermoïde de l'œsophage afin d'améliorer ses performances diagnostiques et pronostiques (selon Gao et coll., 2018 et Olsen et Yilmaz 2019).

Également, une autre bactérie du complexe rouge a été détectée dans les tissus cancéreux de l'œsophage : il s'agit de *T. denticola* (d'après Hoare et coll., 2019). C'est sa protéinase de type chymotrypsine (CTLP) qui va agir en tant que facteur de virulence majeur. Celle-ci a été détectée dans les tissus tumoraux oro-digestifs dont l'œsophage et elle est associée à des métastases de la langue, de l'œsophage, de l'estomac, du pancréas et du carcinome colorectal en déclenchant la transformation des pro-MMP-8 et pro-MMP-9 en leurs formes actives.

Il a également été rapporté que la bactérie orale *Streptococcus anginosus* est retrouvée dans les cancers de l'œsophage et les cancers gastriques (Yuan et coll., 2017).

Néanmoins, au cours de nos investigations, les études et les résultats des études s'intéressant au lien entre la maladie parodontale et le cancer de l'œsophage ont été faibles et insuffisantes pour confirmer une association significativement positive et la bibliographie mettant en relation ce type de cancer et expliquant le phénomène reste pauvre.

- *Le cancer du pancréas :*

La relation entre la maladie parodontale et le cancer du pancréas était l'axe de recherche majeur étudié ces dernières années. En effet, les preuves les plus solides montrent la relation entre la maladie parodontale et le cancer du pancréas, cancer

dévastateur, de mauvais pronostic (faible taux de survie à cinq ans) et diagnostiqué chez les patients à des stades avancés (quatrième cause de décès dans le monde selon Öğrendik en 2017).

Des données tirées de l'étude de Chang et coll. en 2016 ont révélé une association positive entre ces deux pathologies et ceci observé principalement chez les patients âgés de 65 ans ou plus et non observé chez des patients plus jeunes. Ainsi, l'analyse plus détaillée a prouvé que la maladie parodontale est un facteur de risque du cancer du pancréas indépendamment des facteurs comme le diabète, l'hyperlipidémie, les allergies, les hépatites virales, l'ulcère gastro-duodéal, la pancréatite, la bronchopneumopathie chronique obstructive (comme indicateur de consommation tabagique) et la consommation d'alcool (Chang et coll., 2016).

En outre, les études de Michaud et coll. ont conclu à des associations remarquablement cohérentes entre la maladie parodontale et les cancers du pancréas. Sur cinq études de cohorte, toutes ont rapporté une augmentation d'au moins 50% du risque de cancer chez les personnes atteintes de maladie parodontale dont trois d'entre elles avec des résultats statistiquement significatifs (Michaud et coll., 2017).

Dans le même sens, les résultats de la méta-analyse de Corbella et coll. en 2018 montrent qu'une association positive a été clairement mise en évidence entre la maladie parodontale et la survenue de néoplasmes spécifiques à distance de la cavité buccale dont notamment le cancer du pancréas.

L'inflammation chronique joue un rôle important lors du phénomène cancéreux.

En effet, la dissémination systémique des pathogènes oraux et de leurs substances toxiques peut provoquer une inflammation systémique et une réaction immunitaire à distance et ainsi induire le phénomène de carcinogénèse pancréatique (d'après Meurman, 2010).

Les pathogènes parodontaux *P. gingivalis* et *A. actinomycetemcomitans* sont associés à un risque plus élevé de cancer du pancréas alors qu'à l'inverse une diminution du risque est observé en présence du phylum Fusobacteria et son genre Leptotrichia (Fan et coll., 2018).

Les données nous suggèrent que le pathogène parodontal *P. gingivalis* peut avoir un effet sur cette inflammation chronique qui va provoquer la pancréatite chronique et de surcroît la carcinogénèse pancréatique (Michaud, 2013).

Il existe une liaison étroite entre le microbiote oral et le microbiote du tube digestif due notamment à la mastication et l'hygiène bucco-dentaire quotidienne comme le brossage des dents et le passage du fil dentaire ou des brossettes inter-dentaires, ce qui favorise la diffusion de la dysbiose bactérienne.

En effet, les études nous suggère que les micro-organismes oraux accompagnés de leur médiateurs inflammatoires voyagent avec la salive et le sang vers des sites distants de la cavité buccale et peuvent induire ainsi des effets systémiques cancérogènes (Olsen et Yilmaz, 2019).

Une grande étude de cohorte prospective européenne a révélé que les anticorps sériques élevés contre la souche ATTC 53978 de *P. gingivalis* pourrait tripler les risques de carcinome pancréatique (Zhou et Luo, 2019).

Les patients avec un taux élevés d'anticorps IgG (>200 ng/mL) dirigés contre la souche de *P. gingivalis* ATCC 53978 ont un risque multiplié par deux de développer un cancer du pancréas par rapport aux patients avec un taux plus faible de ces anticorps (Michaud et coll., 2013). Donc, le taux sériques d'anticorps dirigés contre la souche de *P. gingivalis* ATTC 53978 est le meilleur marqueur d'anticorps pour constater une charge bactérienne élevée et un contexte de parodontite agressive (Olsen et Yilmaz, 2019).

Pour poursuivre avec l'étude de Zhou et Luo (2019), les preuves directes du rôle de *P. gingivalis* dans la carcinogénèse pancréatique peuvent être expliquées par l'activation du récepteur Toll-Like (TLR) par cette bactérie et des taux élevés de mutations du gène suppresseur p53 retrouvés chez les patients atteints du cancer du pancréas. Le gène p53 peut être activé par l'invasion de *P. gingivalis*. Ainsi, il a été mis en avant que la mutation du gène p53 est un évènement significatif dans la tumorigénèse pancréatique humaine (Zhou et Luo, 2019).

Par ailleurs, les bactéries orales principales dans la maladie parodontale vont sécréter une peptidylarginine déiminase. Ces peptidylarginine déiminases (notamment celles du complexe rouge : *P.gingivalis*, *T. forsythia* et *T. denticola*) peuvent induire des mutations ponctuelles de p53 et K-ras en dégradant l'arginine (Öğrendik, 2017).

Ainsi, ces découvertes nous donnent une explication plus détaillée du phénomène liant ces deux maladies .

La recherche clinique des biomarqueurs et les mécanismes impliqués dans la corrélation entre ces deux pathologies sont au cœur des investigations afin d'améliorer le diagnostic précoce, les mesures thérapeutiques et le pronostic des patients atteints du cancer du pancréas.

- *Le cancer colorectal :*

Dans les études incluses dans notre synthèse, Michaud et coll. en 2018 mettent en lumière le cancer colorectal. Sur le nombre de participants inclus dans la cohorte d'étude, de fortes associations ont été établies avec le cancer colorectal en présence d'une parodontite sévère (rapport de risque de 2,12 ; IC 95%) chez tous les participants. Cependant, la méta-analyse présentée auparavant par Michaud et coll. (2017) avait établi que l'association positive entre les deux pathologies n'était pas statistiquement significative du fait d'une grande incertitude et d'une hétérogénéité non négligeable.

L'étude de Momen-Heravi et coll. en 2017 sur la relation entre la maladie parodontale, la perte de dents et le risque de cancer colorectal chez un groupe de 77 443 infirmières nous permet de conforter cette hypothèse. Après ajustement des facteurs de risque connus (comme le tabagisme, la consommation d'alcool, l'IMC) pour le cancer colorectal, les résultats de l'étude ont conclu à un risque légèrement accru de développer un cancer colorectal en présence d'une maladie parodontale modérée ou sévère et une perte dentaire (nombre total de dents restantes < 17). Le risque carcinogène était plus important pour le cancer rectal en premier lieu, le cancer du côlon proximal ensuite et enfin le cancer du côlon distal. Ainsi, ces résultats nous suggèrent un rôle potentiellement important de la santé bucco-dentaire dans la carcinogénèse colorectale.

Pour poursuivre, Hu et coll. (2018), en utilisant la base de données de l'assurance maladie de Taiwan, ont établi une augmentation significativement plus élevée de carcinome colorectal chez les patients atteints de parodontite.

En outre, des données mises en évidence par Lauritano et coll. (2017) ont suggéré que le microbiote oral humain peut servir de réservoir des bactéries pathogènes et

leurs médiateurs toxiques pour leur dissémination systémique vers des sites distants et favorise le développement de tumeurs malignes.

De plus, dans l'étude de Hoare et coll. en 2019 qui explique le mécanisme de promotion du cancer induite par les bactéries associées à la parodontite, il en ressort qu'un pathogène spécifique joue un rôle clé dans la relation avec le cancer colorectal : il s'agit de *F. nucleatum*.

Il a été révélé que cette bactérie et *Clostridium difficile* se trouvaient en nombre élevé dans le microbiote intestinale des patients atteints de carcinome colorectal (Fukugaiti et coll., 2015).

En outre, d'après l'étude de Bui et coll. en 2019, *F. nucleatum* a été détecté en plus grande quantité dans les adénomes coliques humains par rapport aux tissus environnants et dans les échantillons de selles de patients atteints de carcinome colorectal.

Une association positive de *F. nucleatum* et la muqueuse colique du carcinome colorectal a été établie par Kostic et coll. en 2013.

Il a été montré dans différentes études que le gène d'adhésion ou adhésine unique FadA (Fusobacterium adhésine A) de *F. nucleatum* stimulait la croissance des cellules colorectales humaines. En effet, cette bactérie augmenterait l'expression de FadA dans un contexte de tumeur maligne et les quantités du gène FadA seraient significativement augmentées dans les tissus de l'adénome et du carcinome colorectal comparé au tissus sains (Lauritano et coll., 2017).

D'après l'étude de Lauritano et coll. en 2017, le pathogène *F. nucleatum* s'accrocheraient aux cellules épithéliales normales et aux cellules tumorales et les envahiraient via la liaison de FadA à la E-cadhérine épithéliale. Cette liaison FadA/E-cadhérine activerait la transcription régulée par la β -caténine et entraînerait une expression accrue des oncogènes tels que le facteur nucléaire NF- κ B, l'interleukine IL-6, IL-8 et IL-18 qui toutes sont caractéristiques de la cancérogénèse.

Ainsi, *F. nucleatum* augmente la capacité de prolifération et d'invasion des cellules épithéliales du côlon, favorise la transition épithélio-mésenchymateuse, active la voie de NF- κ B et augmente l'expression des médiateurs inflammatoires IL-6, IL-1 β et MMP-13 (Ma et coll., 2018).

Dans la même optique, les données recueillies par Hussan et coll. (2017) révèlent un effet pro-cancérigène de *F. nucleatum* qui serait sûrement dû à l'activation des voies

oncogènes et inflammatoires par l'intermédiaire de ses facteurs de virulence tel que FadA ou la protéine d'activation des fibroblastes 2 (FAP2) et qui vont moduler ainsi la réponse immunitaire de l'hôte.

Également, *F. nucleatum* pourrait favoriser un environnement pro-inflammatoire pouvant contribuer à la progression de la carcinogénèse colorectale. Dans un modèle murin de tumorigénèse intestinale, cette bactérie a entraîné la multiplication des tumeurs par recrutement de cellules immunitaires de manière sélective ce qui favorise la progression tumorale (Bui et coll., 2015). Par l'intermédiaire de FAP2, on observe une diminution de la cytotoxicité des cellules immunitaires et une progression tumorale augmentée (Hoare et coll., 2019).

Il est difficile de prouver la causalité directe de la maladie parodontale dans les cancers colorectaux, néanmoins, le rôle majeur du pathogène *F. nucleatum*, retrouvé en abondance dans la parodontite, ainsi que du microbiote oral dans le développement et la progression tumorale de ces cancers est une avancée significative. En effet, pour aider le diagnostic précoce de ces tumeurs colorectales, la détection de quantité significativement importante du pathogène *F. nucleatum* ainsi que de son gène d'adhésion unique FadA peut être une solution intéressante.

b) Le cancer des poumons

Tout d'abord, la revue systématique de littérature de Shamami et coll. (2011) n'a révélé aucune association significative. En effet, trois des quatre études incluses ont montré des niveaux d'associations pour le cancer des poumons et la maladie parodontale ou la perte de dents, cependant ces associations ont été démantelées après ajustement du facteur tabagique, facteur de risque clé dans le développement du cancer pulmonaire.

Par ailleurs, en 2010, Fitzpatrick et Katz ont mis en lumière une corrélation entre ces deux pathologies dans leur revue systématique de littérature mais celle-ci se trouvait moins systématique ou avec un nombre insuffisant d'études qu'avec les cancers gastriques et pancréatiques.

Ensuite, l'étude de Corbella et coll. en 2018 a conclu à une association entre la parodontite et plusieurs types de cancers et néoplasmes dont le cancer des poumons. De plus, Michaud et coll. dans les études de 2017 et 2018 ont permis également de confirmer l'idée d'une relation positive entre maladie parodontale et le risque de développer un cancer des poumons. Effectivement, cette association a été observée dans 5 études de cohorte de la méta-analyse de 2017 après contrôle et ajustement du facteur tabagique.

Une association plus importante (dans l'étude Women's Health Initiative) a été observée chez les femmes associant une dose tabagique élevée et une maladie parodontale comparé à celles ne présentant pas de maladie parodontale.

Ainsi, une interaction entre le tabagisme et la maladie parodontale dans le processus cancérigène pulmonaire peut être suggéré (Mai et coll., 2014).

Également, la méta-analyse de Zeng et coll. (2016) incluant cinq études de cohorte impliquant 321 420 participants ont montré que la maladie parodontale est associée à un risque significatif de cancer du poumon. Cette association s'est avérée particulièrement significative dans la population féminine.

Pour poursuivre, Chrysanthakopoulos a montré que les critères représentatifs de la maladie parodontale, à savoir : le saignement au sondage, la perte clinique d'attachement et la profondeur de poche parodontale, augmenteraient significativement le risque de développement du cancer des poumons. Cependant, le facteur tabagique porte à confusion cette corrélation pour les critères de saignement au sondage et de perte d'attachement clinique. Par conséquent, seule la profondeur de poche parodontale en tant qu'indice de gravité serait statistiquement associée à un risque élevé de développer un cancer des poumons (Chrysanthakopoulos, 2016).

De plus, un suivi dentaire régulier, une amélioration de l'hygiène buccale et un sevrage tabagique pourraient jouer un rôle important dans la prévention du cancer des poumons.

Anil et coll. (2012) ont montré que la présence de tumeurs primaires orales ou pharyngiennes peuvent rendre plus susceptibles ces patients de développer certains types de cancer y compris le cancer des poumons. Les métastases gingivales de cancers extra-oraux sont rares mais ne sont pas à négliger ; ce phénomène métastatique représente un symptôme visible au niveau gingivale ou de la mâchoire.

Celles-ci représentaient les premiers signes de maladie de stade IV dans environ 25% des cas (selon Anil et coll., 2012).

Le cancer des poumons a été mis en lumière comme le cancer primitif chez l'homme le plus fréquent à présenter des métastases dans la cavité buccale.

En majorité, les études incluses dans notre revue nous indiquent une association positive entre la maladie parodontale et le cancer des poumons malgré que le facteur tabagique s'illustre comme un facteur de confusion non négligeable dans les résultats d'analyses.

c) Le cancer de la prostate

Moins d'études ont étudié directement la relation entre la maladie parodontale et le cancer de la prostate et parmi les études s'intéressant à la relation entre la parodontite et le risque de cancer global, le cancer de la prostate ne se trouvait pas mis en avant fréquemment.

Parmi les études incluses dans notre synthèse, deux études ont évoqué la relation avec ce cancer.

En premier lieu, l'étude de Fitzpatrick et Katz en 2010 a conclu à un risque de développer un cancer de la prostate en présence de parodontite mais cette affirmation se trouvait non systématique ou avec un nombre d'études insuffisant.

Pourtant, en deuxième lieu, l'étude de Corbella et coll. (2018) a montré une association significative entre la présence de néoplasmes de cancer de la prostate et la maladie parodontale.

Étant donné que le cancer de la prostate est un cancer fréquent chez l'homme, le sujet est de plus en plus étudié afin d'améliorer le diagnostic et la prise en charge thérapeutique.

Les résultats d'une étude de cohorte longitudinale de 12 ans (de 2002 à 2013) en Corée du Sud sur un échantillon de 187 934 personnes collecté dans la base de données de l'assurance maladie ont montré que l'incidence de la maladie parodontale était significativement liée de façon positive au cancer de la prostate avec un risque de 14% plus élevé (Lee et coll., 2017).

Il a été montré que les pathogènes parodontaux et/ou les médiateurs inflammatoires résultants de l'inflammation chronique parodontale pourraient jouer un rôle important dans le développement de la carcinogénèse prostatique (d'après Da Silva et coll., 2019)

L'idée d'une dissémination des micro-organismes oraux vers d'autres parties du corps via la circulation sanguine est évoquée de nouveau.

Les bactéries parodontales incriminées dans l'association positive avec les cancers prostatiques sont *A. actinomycetemcomitans*, *F. nucleatum*, *T. forsythia*, *T. denticola* et *P. gingivalis* (Lee et coll., 2017)

En effet, la parodontite se caractérise par les bactéries parodontales spécifiques, celles-ci peuvent migrer et induire une réponse inflammatoire au niveau prostatique. Nous voyons donc que l'inflammation joue un rôle dans le développement de tumeurs malignes au niveau de la prostate.

Des évaluations des taux sériques d'antigène prostatique spécifique (PSA) comme marqueur de l'inflammation chez les patients atteints de parodontite et d'inflammation de la prostate ont révélé que les patients atteints des deux maladies avaient des taux sériques plus élevés de PSA que ceux avec une des deux maladies (Da Silva et coll., 2019). Dans cette même étude, des ADNs des pathogènes associés à la parodontite *P. gingivalis*, *T. denticola* et *E. coli* ont été détectés dans les sécrétions prostatiques d'hommes atteints de maladies parodontales et prostatiques.

Ces pathogènes induisent les voies inflammatoires et la libération de médiateurs pro-inflammatoires tels que IL-1 β , IL-6, TNF- α , la PGE2 et les MMPs vers la circulation générale. Ces médiateurs peuvent être impliqués dans la communication entre les cellules inflammatoires et les cellules tumorales prostatiques. Les taux sériques de IL-6 et le TNF- α dans le cancer de la prostate sont élevés et corrélés à un stade avancé de la maladie et une diminution de la survie des patients, ceux-ci vont améliorer la prolifération et favoriser le signal de survie pour différentes lignées cellulaires dont la lignées cellulaires néoplasiques de la prostate (selon Da Silva et coll., 2019).

Donc, nous pouvons conclure que les pathogènes parodontaux et/ou médiateurs inflammatoires de la parodontite peuvent influencer sur la réponse inflammatoire dans un phénomène de carcinogénèse prostatique.

Cependant, les mécanismes expliquant la relation entre la maladie parodontale et le cancer de la prostate restent incertain et nécessitent des études complémentaires.

d) Le cancer du sein

D'une autre part, l'étude du lien entre la parodontite et le cancer du sein a attiré l'attention de plus en plus de chercheurs ces derniers temps du fait de la prévalence importante de ce cancer chez les femmes dans les pays développés.

Parmi les études incluses dans notre revue, Corbella et coll. (2018) a révélé une association positivement significative entre ces deux pathologies ainsi que Chung et coll. (2016) ayant montré un risque accru de cancer du sein chez les patientes atteintes de parodontite chronique alors que Michaud et coll. (2017) ont montré la même association mais sans véritables éléments significatifs.

De plus, la méta-analyse de Shao et coll. en 2018 a permis de conclure que la maladie parodontale est un facteur de risque potentiel pour le développement du cancer du sein chez les femmes. En effet, grâce aux 11 études incluses, des résultats significatifs montrant une augmentation du risque de cancer du sein de 1,22 fois en présence d'une maladie parodontale ont été présentés. Cette méta-analyse a pris en compte dans leurs conclusions les facteurs de confusion impliqués tels que les antécédents de thérapie parodontale.

Également, dans la cohorte d'études de femmes ménopausées ayant auto-déclarée une maladie parodontale, celle-ci s'avérait entraîner un risque plus élevé de cancer du sein en particulier chez les anciennes fumeuses ayant cessé dans ces vingt dernières années (Freudenheim et coll., 2016).

Plus spécialement, les patientes atteintes d'une maladie parodontale chronique avec des molaires manquantes comme symptomatologie ont montré une relation positive avec la présence d'un cancer du sein (Söder et coll., 2011).

Comme mentionné tout au long de notre revue, de nombreuses études ont défini la maladie parodontale comme facteur de risque potentiel de cancers du système buccal, digestif, respiratoire et reproducteur (d'après Maisonneuve et coll., 2017 et Michaud et coll., 2016)

Les mécanismes impliqués dans cette association sont toujours les mêmes que l'association avec les autres cancers : la dysbiose de la flore buccale et l'afflux

subséquent des marqueurs inflammatoires dans la circulation systémique et vers d'autres organes.

De plus, la parodontite s'est avérée être associée positivement aux maladies auto-immunes, aux troubles de la fertilité, aux grossesses défavorables, à la prématurité/faible poids de naissance et aux cancers du sein (d'après Shao et coll., 2018). Malgré tout, plusieurs facteurs de confusion (comme le tabac, les antécédents alimentaires, le stress, les sous-types de cancer du sein, la gravité de la maladie parodontale) influençant la relation parodontite/cancer du sein sont encore à explorer.

Ainsi, la santé bucco-dentaire pourrait être une source de préoccupation pour la prise en charge des femmes atteintes de cette pathologie. La thérapie parodontale pourrait être une mesure préventive contre le cancer du sein.

La sensibilisation des chirurgiens-dentistes et des patients à la santé bucco-dentaire doit accroître et se généraliser.

Au vu du probable rôle du microbiote oral dans la carcinogénèse, les mécanismes résultants doivent être investigués plus en profondeur afin de comprendre et d'améliorer la prévention et la prise en charge.

3. Limites et perspectives futures

3.1. Limites des études actuelles

Comme décrit tout au long de notre revue, certaines études révèlent des associations qui ne se montraient pas statistiquement significatives afin d'affirmer une relation positive entre la maladie parodontale et le cancer extra-oral en question.

En regroupant un bon nombre d'études traitant de notre problématique, nous avons constaté un certain nombre de **limites** qui revenaient à plusieurs reprises lors de la rédaction des articles.

Tout d'abord, une des limites peut être le nombre de participants inclus dans les études. En effet, un échantillon de participants trop faible en nombre peut compromettre l'affirmation d'association significative entre la maladie parodontale et les cancers.

Également, un nombre d'études incluses insuffisant concernant un type de cancer a conduit certaines études à ne pas conclure à une association statistiquement positive étant donné la faible puissance statistique. Les critères d'inclusion se montraient très strictes parfois ce qui réduisaient au final le nombre d'études disponible pour les méta-analyses ou les revues systématiques de littérature.

Lorsque les rapports de risque s'établissent, l'indice de confiance joue un rôle important dans ces mesures ; quand il se présente trop large alors la puissance statistique est plus faible.

De plus, la conception des études sur une faible durée de suivi s'est révélée pour les investigateurs pas assez fiable pour avoir un recul scientifique et pouvoir affirmer une relation positive entre les pathologies incriminées.

Aussi, l'observation des méthodes d'évaluation de la maladie parodontale s'est montrée hétérogène. Effectivement, l'utilisation de l'auto-déclaration de maladie parodontale constitue un biais important étant donné qu'elle représente simplement une perception subjective et non une fiabilité scientifique.

Pour éviter cela, Michaud et coll. en 2018 ont utilisé un groupe de participants de l'ARIC afin d'obtenir des mesures standardisées de diagnostic de la parodontite lors de la sélection des patients. L'objectif est la standardisation des mesures diagnostiques de la maladie parodontale pour toutes les études afin d'harmoniser leurs conceptions et résultats.

Ainsi, si la détection initiale de la parodontite chez les participants se normalise dans les différentes études, leur comparabilité peut être possible et la fiabilité statistique des résultats supérieure.

Cependant, sur des études de cohorte avec des milliers de participants, il est difficile de réaliser un examen clinique et radiographique standardisé donc les résultats peuvent s'avérer relativement imprécis.

La perte dentaire a souvent été considérée dans les études comme un signe de maladie parodontale alors que l'absence de dents n'est pas forcément la conséquence directe d'une parodontite. Les raisons expliquant la perte dentaire peuvent être diverses : caries, infection endodontique, fracture radiculaire ou traumatisme.

Ainsi, la grande hétérogénéité des mesures diagnostiques de la maladie parodontale complique la conclusion d'une association statistiquement positive entre celle-ci et le risque de développement d'un cancer.

D'autres éléments de confusion rentrent en compte dans l'analyse des résultats. Les facteurs de risque de la maladie parodontale peuvent potentialiser le processus cancérogène et doivent donc être contrôlés. Parmi ces facteurs, nous retrouvons l'âge, le sexe, la consommation d'alcool ou le niveau socio-économique ou le facteur tabagique.

Le facteur le plus controversé est le facteur tabagique. En effet, ce facteur s'est montré être un élément de confusion important dans plusieurs analyses d'étude. Notamment, dans l'étude de la relation entre la maladie parodontale et le cancer des poumons, après ajustement de ce facteur, il s'est avéré qu'il pouvait fausser les résultats d'analyses (ex : Shamami et coll., 2011).

De plus, la diversité ethnique évoquée dans certaines études s'est présentée comme source d'hétérogénéité supplémentaire.

3.2. Influence positive de la maladie parodontale dans certains cancers et perspectives futures

Par ailleurs, une grande majorité des études nous ont permis de mettre en lumière une association positive entre la maladie parodontale et certains cancers extra-oraux.

Parmi les cancers étudiés dans la littérature scientifique, les cancers oro-digestifs (œsophage, tube digestif, pancréas, colorectal) sont ceux établissant la relation la plus forte avec la maladie parodontale, avec une attention particulière pour le cancer du pancréas.

Cette dernière décennie a mis en lumière la parodontite comme facteur de risque du cancer du pancréas. D'une part, les dernières études ont confirmé cette relation et ont d'autre part exposé des preuves supplémentaires d'une relation significative avec le cancer colorectal et le cancer des poumons.

En ce qui concerne la relation avec le cancer de l'œsophage, de la prostate et du sein, les associations sont apparues faiblement significatives et nécessitent des investigations complémentaires pour mieux comprendre les mécanismes.

Effectivement, les études nous ont montré que l'inflammation chronique générée par l'inflammation parodontale dans un contexte de parodontite influence la création d'un environnement inflammatoire à distance. L'activation des voies pro-inflammatoires et la dissémination des bactéries orales associées à la parodontite, leurs toxines et les médiateurs inflammatoires dans la circulation générale peuvent expliquer la relation entre la parodontite et la carcinogénèse.

Les bactéries associées à la maladie parodontale ont été impliquées dans les phénomènes de cancérisation dans d'autres sites que la cavité buccale à savoir majoritairement *P. gingivalis*, *T. denticola*, *F. nucleatum* et *A. actinomycetemcomitans*. Elles activeraient les voies pro-inflammatoires et pro-oncogènes et se retrouveraient au niveau des sites cancérogènes. Parmi elles, la bactérie *P. gingivalis* s'est démarquée dans toutes les études comme une actrice clé de la pathogénèse parodontale et un élément important, même indépendamment de la parodontite, dans le processus de cancérisation buccal et à distance.

Pour poursuivre les investigations, un des points majeurs sur lesquels les études doivent se rejoindre est la standardisation des données d'évaluation et diagnostic de la maladie parodontale afin de rendre les études plus complètes et plus comparables. D'ailleurs, dans cette même optique, deux laboratoires américains ont développé des tests salivaires pour la détection des agents pathogènes oraux associés à la maladie parodontale. Il s'agit du *MyPerioPath*® (laboratoire OralDNA®Labs) et du *Parocheck*® (laboratoire Greiner Bio-One).

Le test *Parocheck*® (cf. Annexe 1) est la première puce d'ADN utilisée pour une détection semi-quantitative des pathogènes associés à la parodontite. Les micro-organismes sont détectés par méthode de biologie moléculaire (PCR), par détection de l'ARNr 16S des gènes des pathogènes spécifiques.

Le test *MyPerioPath*® (cf. Annexe 2,3 et 4) va permettre de fournir une identification de la présence de pathogènes parodontaux majeurs dans la bouche du patient. Ainsi, le test nous donne des informations sur :

- Le type et la concentration des bactéries associées à la parodontite comparé à un seuil thérapeutique
- La classification de ces bactéries en fonction du risque de progression de la maladie
- Des solutions de traitements dans le but d'aider le praticien dans sa thérapeutique personnalisée

Donc, ces tests constituent des aides au diagnostic pour permettre le diagnostic de maladie parodontale et l'identification bactérienne par le praticien, permettent d'établir un suivi de l'hygiène orale du patient et de lui assurer un traitement parodontal personnalisé et une meilleure observance de celui-ci.

Par conséquent, la méthode préventive la plus efficace serait de réaliser un examen complet du parodonte (avec ou sans les tests salivaires) de manière systématique lors de la consultation odontologique afin d'obtenir un diagnostic et un traitement personnalisé précoces et fiables. Ainsi, les risques conséquents de maladie systémique et notamment de cancers extra-oraux pourront être mieux contrôlés.

La maladie parodontale est de plus en plus présentée comme un facteur de risque des maladies systémiques. Sa relation avec le diabète, l'ostéoporose, la prématurité chez le nourrisson, les maladies cardio-vasculaires et la polyarthrite rhumatoïde commence

à être admise dans la littérature médicale bien qu'elle fasse encore l'objet de recherches complémentaires.

Ces dernières années, au vu de l'impact certain du cancer comme la maladie importante du siècle, c'est la corrélation entre cancers et maladie parodontale qui s'est illustrée comme l'objet de bon nombre d'études.

Grâce à ces résultats d'analyse, la détection, le diagnostic précoce et le traitement adapté de la maladie parodontale doit être au cœur de la pratique dentaire dans le but d'éviter la potentialisation du risque de cancer extra-oral.

Conclusion

Pour conclure, cette revue de littérature nous offre des éléments de réponse quant au rôle que peut jouer la maladie parodontale dans le développement de certains cancers extra-oraux.

Parmi les cancers étudiés dans la littérature scientifique, les cancers oro-digestifs (œsophage, tube digestif, pancréas, colorectal) sont ceux établissant la relation la plus forte avec la maladie parodontale, avec une attention particulière pour le cancer du pancréas.

Également, au sein des nouvelles études, la relation entre la parodontite et le cancer des poumons et le cancer colorectal a été démontré à l'aide de preuves supplémentaires afin d'illustrer la maladie parodontale comme un facteur de risque de développement de ces cancers.

Néanmoins, concernant l'association avec les cancers de la prostate, du sein et de l'œsophage, les études restent trop faibles ou les conclusions trop peu significatives pour affirmer cette association.

Le phénomène inflammatoire au niveau des sites parodontaux est l'axe clé de la compréhension du lien avec la carcinogénèse. Deux voies ont été proposées pour comprendre l'influence de l'inflammation parodontale chronique dans la création d'un environnement inflammatoire propice au développement de cancers à distance de la cavité orale.

D'une part, les espèces bactériennes parodontales typiques de la maladie parodontale à savoir *P. gingivalis*, *T. denticola*, *F. nucleatum* et *A. actinomycetemcomitans* peuvent être impliquées directement dans le processus de cancérisation à distance par une dissémination de celles-ci dans la circulation générale vers d'autres sites. Également, ces bactéries ont été retrouvées en quantité importante dans des sites cancérigènes à distance de la cavité orale.

Elles vont entraîner une action directe sur les cellules épithéliales. Parmi elles, la bactérie *P. gingivalis*, retrouvée dans les poches parodontales, s'est démarquée comme l'acteur clé de la pathogénèse parodontale ainsi que de la promotion du cancer. Celle-ci va induire les phénomènes pro-inflammatoires et pro-oncogènes suivants : l'envahissement cellulaire, la prolifération cellulaire, l'inhibition de

l'apoptose, la survie cellulaire, l'augmentation de la migration et l'invasion cellulaire, la transformation cellulaire, la stimulation des métastases et l'activation des voies oncogènes.

D'autre part, nous avons observé l'activation des voies pro-inflammatoires et pro-oncogènes par réponse de l'hôte à l'infection poly-microbienne dans le contexte de maladie parodontale. En effet, la libération des médiateurs inflammatoires suite à l'activation de ces voies inflammatoires au niveau des sites parodontaux pourrait être un facteur de risque de développement du cancer.

De fait, l'environnement inflammatoire parodontal par l'intermédiaire des composants bactériens, leurs toxines et les médiateurs inflammatoires est considéré comme un facteur de risque du développement de la carcinogénèse dans des sites distants, ceci influencé par leur dissémination systémique depuis la sphère orale vers la circulation générale.

Par ailleurs, les mécanismes exactes du rôle combiné des bactéries dans la carcinogénèse restent incomplets et incertains jusqu'à l'heure actuelle.

Cependant, au cours de la rédaction de cette revue, nous avons été confrontés à la présence de nombreuses limites dans les études actuelles de la littérature scientifique. Celles-ci nous ont empêché, pour certaines études, de conclure à des associations significativement positives. Le biais majeur était le problème de comparabilité entre les études dû à un défaut de standardisation du diagnostic de maladie parodontale dans les populations incluses dans les études.

Tout l'enjeu des études futures se trouvent dans cette standardisation des mesures diagnostiques de la maladie parodontale afin d'établir des études comparables et obtenir des conclusions plus fiables et plus significatives.

Malgré tout, au vu des informations retenues de l'analyse des études de cette revue, il est important que la prise en charge bucco-dentaire soit inclus dans la thérapeutique oncologique. Effectivement, le rôle du chirurgien-dentiste dans la détection et la diagnostic précoce de la maladie parodontale doit être au cœur de sa pratique. Pour se faire, la méthode préventive la plus efficace serait un examen du parodonte systématique, qui peut être aidé par des tests salivaires, afin d'obtenir un diagnostic fiable de la maladie pour chaque patient, d'assurer un suivi et une thérapeutique adaptée. Ainsi, le but recherché serait d'éviter la potentialisation du risque de développement de certains cancers oraux et extra-oraux.

Références bibliographiques

1. Abaibou H, Chen Z, Olango GJ, Liu Y, Edwards J, Fletcher HM. *vimA* Gene Downstream of *recA* Is Involved in Virulence Modulation in *Porphyromonas gingivalis* W83. *Infect Immun*. 2001; 69(1): 325-35.
2. Abnet C, Qiao Y, Dawsey S, Dong Z, Taylor P, Mark S. Tooth loss is associated with increased risk of total death and death from upper gastrointestinal cancer, heart disease, and stroke in a Chinese population-based cohort. *Int J Epidemiol*. 2005; 34(2): 467-74.
3. Abusleme L, Dupuy AK, Dutzan N, Silva N, Burleson JA, Strausbaugh LD, et coll. The subgingival microbiome in health and periodontitis and its relationship with community biomass and inflammation. *ISME J*. 2013; 7(5): 1016-25.
4. Ahmad SF, Ansari MA, Zoheir KMA, Bakheet SA, Korashy HM, Nadeem A, et coll. Regulation of TNF- α and NF- κ B activation through the JAK/STAT signaling pathway downstream of histamine 4 receptor in a rat model of LPS-induced joint inflammation. *Immunobiology*. 2015; 220(7): 889-98.
5. Ahn J, Chen CY, Hayes RB. Oral microbiome and oral and gastrointestinal cancer risk. *Cancer Causes Control*. 2012; 23(3): 399-404.
6. Ahn J, Segers S, Hayes RB. Periodontal disease, *Porphyromonas gingivalis* serum antibody levels and orodigestive cancer mortality. *Carcinogenesis*. 2012; 33(5): 1055-8.
7. Ahn SH, Song JE, Kim S, Cho SH, Lim YK, Kook JK, et coll. NOX1/2 activation in human gingival fibroblasts by *Fusobacterium nucleatum* facilitates attachment of *Porphyromonas gingivalis*. *Arch Microbiol*. 2016; 198(6): 573-83.
8. AlJehani Y. Risk Factors of Periodontal Disease: Review of the Literature. *Int J Dent*. 2014; 2014: 182513.
9. Atanasova KR, Yilmaz Ö. Looking in the *Porphyromonas gingivalis*' Cabinet of Curiosities: The Microbiome, the Host and Cancer Association. *Mol oral microbiol*. 2014; 29(2): 55-66.

10. Bakthavatchalu V, Meka A, Mans JJ, Sathishkumar S, Lopez MC, Bhattacharyya I, et coll. Polymicrobial periodontal pathogen transcriptomes in calvarial bone and soft tissue. *Mol Oral Microbiol.* 2011; 26(5): 303-20.
11. Barton M. Evidence accumulates indicating periodontal disease as a risk factor for colorectal cancer or lymphoma. *CA Cancer J Clin.* 2017; 67(3): 173-74.
12. Beklen A, Sorsa T, Konttinen YT. Toll-like receptors 2 and 5 in human gingival epithelial cells co-operate with T-cell cytokine interleukin-17. *Oral Microbiol Immunol.* 2009; 24(1): 38-42.
13. Benakanakere M, Kinane DF. Innate cellular responses to the periodontal biofilm. *Front Oral Biol.* 2012 ; 15 : 41-55.
14. Bourgeois D, Inquimbert C, Ottolenghi L, Carrouel F. Periodontal Pathogens as Risk Factors of Cardiovascular Diseases, Diabetes, Rheumatoid Arthritis, Cancer, and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Is There Cause for Consideration? *Microorganisms.* 2019; 7(10): 424.
15. Bowen WH, Burne RA, Wu H, Koo H. Oral Biofilms: Pathogens, Matrix, and Polymicrobial Interactions in Microenvironments. *Trends Microbiol.* 2018; 26(3): 229-42.
16. Bui FQ, Almeida-da-Silva CLC, Huynh B, Trinh A, Liu J, Woodward J, et coll. Association between periodontal pathogens and systemic disease. *Biomed J.* 2019; 42(1): 27-35.
17. Caton J, Armitage G, Berglundh T, Chapple I, Jepsen S, Kornman K, et coll. A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions: Introduction and key changes from the 1999 classification. *J Periodontol.* 2018; 89(suppl 1): S1-S8.
18. Chang JS, Tsai CR, Chen LT, Shan YS. Investigating the Association Between Periodontal Disease and Risk of Pancreatic Cancer. *Pancreas.* 2016; 45(1): 134-41.
19. Chrysanthakopoulos N. Correlation Between Periodontal Disease Indices And Lung Cancer In Greek Adults: A Case: Control Study. *Exp Oncol.* 2016; 38(1): 49-53.
20. Chung SD, Tsai MC, Huang CC, Kao LT, Chen CH. A population-based study on the associations between chronic periodontitis and the risk of cancer. *Int J Clin Oncol.* 2016; 21(2): 219-23.

21. Corbella S, Veronesi P, Galimberti V, Weinstein R, Del Fabbro M, Francetti L. Is periodontitis a risk indicator for cancer? A meta-analysis. *PLOS ONE*. 2018; 13(4): e0195683.
22. Curtis MA. Periodontal Microbiology: The Lid's off the Box Again. *J Dent Res*. 2014; 93(9): 840-2.
23. Da Silva APB, Alluri LSC, Bissada NF, Gupta S. Association between oral pathogens and prostate cancer: building the relationship. *Am J Clin Exp Urol*. 2019; 7(1): 1-10.
24. Dixon DR, Darveau RP. Lipopolysaccharide heterogeneity: innate host responses to bacterial modification of lipid a structure. *J Dent Res*. 2005; 84(7): 584-95.
25. Fan X, Alekseyenko AV, Wu J, Peters BA, Jacobs EJ, Gapstur SM, et coll. Human oral microbiome and prospective risk for pancreatic cancer: a population-based nested case-control study. *Gut*. 2018; 67(1): 120-7.
26. Fitzpatrick SG, Katz J. The association between periodontal disease and cancer: a review of the literature. *J Dent*. 2010; 38(2): 83-95.
27. Freudenheim JL, Genco RJ, LaMonte MJ, Millen AE, Hovey KM, Mai X, et coll. Periodontal Disease and Breast Cancer: Prospective Cohort Study of Postmenopausal Women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2016; 25(1): 43-50.
28. Fukugaiti MH, Ignacio A, Fernandes MR, Ribeiro U, Nakano V, Avila-Campos MJ. High occurrence of *Fusobacterium nucleatum* and *Clostridium difficile* in the intestinal microbiota of colorectal carcinoma patients. *Braz J Microbiol*. 2015; 46(4): 1135-40.
29. Gao S, Yang J, Ma Z, Yuan X, Zhao C, Wang G, et coll. Preoperative serum immunoglobulin G and A antibodies to *Porphyromonas gingivalis* are potential serum biomarkers for the diagnosis and prognosis of esophageal squamous cell carcinoma. *BMC Cancer*. 2018; 18(1): ?.
30. Gao S, Li S, Ma Z, Liang S, Shan T, Zhang M, et coll. Presence of *Porphyromonas gingivalis* in esophagus and its association with the clinicopathological characteristics and survival in patients with esophageal cancer. *Infect Agent Cancer*. 2016; 11: 3.
31. Gerlovin H, Michaud D, Cozier Y, Palmer J. Oral Health in Relation to Pancreatic Cancer Risk in African American Women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2019; 28(4): 675-679.

32. Graves D. Cytokines That Promote Periodontal Tissue Destruction. *J Periodontol.* 2008; 79(8S): 1585-91.
33. Hajishengallis G, Lamont RJ. Beyond the red complex and into more complexity: the polymicrobial synergy and dysbiosis (PSD) model of periodontal disease etiology. *Mol Oral Microbiol.* 2012; 27(6): 409-19.
34. Hajishengallis G, Liang S, Payne MA, Hashim A, Jotwani R, Eskan MA, et coll. A Low-Abundance Biofilm Species Orchestrates Inflammatory Periodontal Disease through the Commensal Microbiota and the Complement Pathway. *Cell Host Microbe.* 2011; 10(5): 497-506.
35. Hashemi Goradel N, Heidarzadeh S, Jahangiri S, Farhood B, Mortezaee K, Khanlarkhani N, et coll. *Fusobacterium nucleatum* and colorectal cancer: A mechanistic overview. *J Cell Physiol.* 2019; 234(3): 2337-44.
36. Herrero ER, Fernandes S, Verspecht T, Ugarte-Berzal E, Boon N, Proost P, et coll. Dysbiotic Biofilms Deregulate the Periodontal Inflammatory Response. *J Dent Res.* 2018; 97(5): 547-55.
37. Hoare A, Soto C, Rojas-Celis V, Bravo D. Chronic Inflammation as a Link between Periodontitis and Carcinogenesis. *Mediators Inflamm.* 2019; 2019: 1029857.
38. Hu JM, Shen CJ, Chou YC, Hung CF, Tian YF, You SL, et coll. Risk of colorectal cancer in patients with periodontal disease severity: a nationwide, population-based cohort study. *Int J Colorectal Dis.* 2018; 33(3): 349-52.
39. Huang Y, Michaud DS, Lu J, Carter HB, Platz EA. The association between clinically determined periodontal disease and prostate-specific antigen concentration in men without prostate cancer: the 2009-2010 National Health and Nutrition Examination Survey. *Cancer Causes Control.* 2019; 30(12): 1293-300.
40. Hussan H, Clinton SK, Roberts K, Bailey MT. *Fusobacterium's* link to colorectal neoplasia sequenced: A systematic review and future insights. *World J Gastroenterol.* 2017; 23(48): 8626-50.
41. Hwang IM, Sun LM, Lin CL, Lee CF, Kao CH. Periodontal disease with treatment reduces subsequent cancer risks. *QJM.* 2014; 107(10): 805-12.
42. Jang JY, Baek KJ, Choi Y, Ji S. Relatively low invasive capacity of *Porphyromonas gingivalis* strains into human gingival fibroblasts in vitro. *Arch Oral Biol.* 2017; 83: 265-71.

43. Jasma P, Sánchez P. Porphyromonas gingivalis and its impact on periodontal health and systemic diseases: A concise review. *Int J Med Surg Sci.* 2019; 6(1): 31-4.
44. Javed F, Warnakulasuriya S. Is there a relationship between periodontal disease and oral cancer? A systematic review of currently available evidence. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2016; 97: 197-205.
45. Jones M, Vanyo S, Ibraheem W, Maddi A, Visser M. Treponema denticola stimulates Oncostatin M cytokine release and de novo synthesis in neutrophils and macrophages. *J Leukoc Biol.* 2020; 108(5): 1527-1541.
46. Kirst ME, Li EC, Alfant B, Chi YY, Walker C, Magnusson I, et coll. Dysbiosis and Alterations in Predicted Functions of the Subgingival Microbiome in Chronic Periodontitis. *Appl Environ Microbiol.* 2015; 81(2): 783-93.
47. Kostic AD, Chun E, Robertson L, Glickman JN, Gallini CA, Michaud M, et coll. Fusobacterium nucleatum potentiates intestinal tumorigenesis and modulates the tumor-immune microenvironment. *Cell Host Microbe.* 2013; 14(2): 207-15.
48. Lauritano D, Sbordone L, Nardone M, Iapichino A, Scapoli L, Carinci F. Focus on periodontal disease and colorectal carcinoma. *Oral Implantol (Rome).* 2017; 10(3): 229-33.
49. Lee JH, Kweon HHI, Choi JK, Kim YT, Choi SH. Association between Periodontal disease and Prostate cancer: Results of a 12-year Longitudinal Cohort Study in South Korea. *J Cancer.* 2017; 8(15): 2959-65.
50. Liu X, Gao Z, Sun C, Wen H, Gao B, Li S, et coll. The potential role of P.gingivalis in gastrointestinal cancer: a mini review. *Infect Agent Cancer.* 2019; 14(1): 23.
51. Ma CT, Luo HS, Gao F, Tang QC, Chen W. Fusobacterium nucleatum promotes the progression of colorectal cancer by interacting with E-cadherin. *Oncol Lett.* 2018; 16(2): 2606-12.
52. Mai X, LaMonte MJ, Hovey KM, Nwizu N, Freudenheim JL, Tezal M, et coll. History of periodontal disease diagnosis and lung cancer incidence in the Women's Health Initiative Observational Study. *Cancer Causes Control.* 2014; 25(8): 1045-53.
53. Maisonneuve P, Amar S, Lowenfels AB. Periodontal disease, edentulism, and pancreatic cancer: a meta-analysis. *Ann Oncol.* 2017; 28(5): 985-95.
54. Marsh PD. Are dental diseases examples of ecological catastrophes? *Microbiology (Reading, Engl).* 2003; 149(Pt 2): 279-94.
55. Meurman JH. Oral microbiota and cancer. *J Oral Microbiol.* 2010; 2(1): 5195.

56. Meyer M, Joshipura K, Giovannucci E, Michaud D. A review of the relationship between tooth loss, periodontal disease, and cancer. *Cancer Causes Control*. 2008; 19(9): 895-907.
57. Michaud D, Liu Y, Meyer M, Giovannucci E, Joshipura K. Periodontal disease, tooth loss, and cancer risk in male health professionals: a prospective cohort study. *Lancet Oncol*. 2008; 9(6): 550-558.
58. Michaud DS, Kelsey KT, Papathanasiou E, Genco CA, Giovannucci E. Periodontal disease and risk of all cancers among male never smokers: an updated analysis of the Health Professionals Follow-up Study. *Ann Oncol*. 2016; 27(5): 941-7.
59. Michaud DS, Fu Z, Shi J, Chung M. Periodontal Disease, Tooth Loss, and Cancer Risk. *Epidemiol Rev*. 2017; 39(1): 49-58.
60. Michaud DS, Izard J, Wilhelm-Benartzi CS, You DH, Grote VA, Tjønneland A, et coll. Plasma antibodies to oral bacteria and risk of pancreatic cancer in a large European prospective cohort study. *Gut*. 2013; 62(12): 1764-70.
61. Michaud DS, Lu J, Peacock-Villada AY, Barber JR, Joshi CE, Prizment AE, et coll. Periodontal Disease Assessed Using Clinical Dental Measurements and Cancer Risk in the ARIC Study. *J Natl Cancer Inst*. 2018; 110(8): 843-54.
62. Moffatt CE, Whitmore SE, Griffen AL, Leys EJ, Lamont RJ. Filifactor alocis interactions with gingival epithelial cells. *Mol Oral Microbiol*. 2011; 26(6): 365-73.
63. Momen-Heravi F, Babic A, Tworoger SS, Zhang L, Wu K, Smith-Warner SA, et coll. Periodontal disease, tooth loss, and colorectal cancer risk: results from the Nurses' Health Study. *Int J Cancer*. 2017; 140(3): 646-52.
64. Mysak J, Podzimek S, Sommerova P, Lyuya-Mi Y, Bartova J, Janatova T, et coll. Porphyromonas gingivalis: Major Periodontopathic Pathogen Overview. *J Immunol Res*. 2014; 2014: 476068.
65. Noh MK, Jung M, Kim SH, Lee SR, Park KH, Kim DH, et coll. Assessment of IL-6, IL-8 and TNF- α levels in the gingival tissue of patients with periodontitis. *Exp Ther Med*. 2013; 6(3): 847-51.
66. Nugent Z. Periodontal disease may be associated with oral and gastrointestinal cancer. *J Evid Based Dent Pract*. 2010; 10(4): 223-4.
67. Nuyen BA, Tang CG. Gingival Metastasis: A Case Report and Literature Review. *Perm J*. 2016; 20(1): 71-3.
68. O'Brien-Simpson NM, Holden JA, Lenzo JC, Tan Y, Brammar GC, Walsh KA, et coll. A therapeutic Porphyromonas gingivalis gingipain vaccine induces neutralising

- IgG1 antibodies that protect against experimental periodontitis. *npj Vaccines*. 2016; 1(1): 16022.
69. Öğrendik M. Periodontal Pathogens in the Etiology of Pancreatic Cancer. *Gastrointest Tumors*. 2017; 3(3-4): 125-7.
70. Olsen I, Yilmaz Ö. Possible role of *Porphyromonas gingivalis* in orodigestive cancers. *J Oral Microbiol*. 2019; 11(1): 1563410.
71. Parhi L, Alon-Maimon T, Sol A, Nejman D, Shhadeh A, Fainsod-Levi T, et coll. Breast cancer colonization by *Fusobacterium nucleatum* accelerates tumor growth and metastatic progression. *Nat Commun*. 2020; 11(1): 3259.
72. Perera M, Al-hebshi N, Speicher D, Perera I, Johnson N. Emerging role of bacteria in oral carcinogenesis: a review with special reference to perio-pathogenic bacteria. *J Oral Microbiol*. 2016; 8(1): 32762.
73. Ren HG, Luu HN, Cai H, Xiang YB, Steinwandel M, Gao YT, et coll. Oral health and risk of colorectal cancer: results from three cohort studies and a meta-analysis. *Ann Oncol*. 2016; 27(7): 1329-36.
74. Sadighi Shamami M, Sadighi Shamami M, Amini S. Periodontal Disease and Tooth Loss as Risks for Cancer: A Systematic Review of the Literature. *Iran J Cancer Prev*. 2011; 4(4): 189-98.
75. Salazar CR, Francois F, Li Y, Corby P, Hays R, Leung C, et coll. Association between oral health and gastric precancerous lesions. *Carcinogenesis*. 2012; 33(2): 399-403.
76. Salazar C, Sun J, Li Y, Francois F, Corby P, Perez-Perez G, et coll. Association between Selected Oral Pathogens and Gastric Precancerous Lesions. *PLoS ONE*. 2013; 8(1): e51604.
77. Sasaki H, Ishizuka T, Muto M, Nezu M, Nakanishi Y, Inagaki Y, et coll. Presence of *Streptococcus anginosus* DNA in esophageal cancer, dysplasia of esophagus, and gastric cancer. *Cancer Res*. 1998; 58(14): 2991-5.
78. Sayehmiri F, Sayehmiri K, Asadollahi K, Soroush S, Bogdanovic L, Jalilian FA, et coll. The prevalence rate of *Porphyromonas gingivalis* and its association with cancer: A systematic review and meta-analysis. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2015; 28(2): 160-7.
79. Schulz S, Porsch M, Grosse I, Hoffmann K, Schaller H-G, Reichert S. Comparison of the oral microbiome of patients with generalized aggressive periodontitis and periodontitis-free subjects. *Arch Oral Biol*. 2019; 99: 169-76.

80. Settem RP, Honma K, Nakajima T, Phansopa C, Roy S, Stafford GP, et coll. A bacterial glycan core linked to surface (S)-layer proteins modulates host immunity through Th17 suppression. *Mucosal Immunol.* 2013; 6(2): 415-26.
81. Sfreddo CS, Maier J, De David SC, Susin C, Moreira CHC. Periodontitis and breast cancer: A case-control study. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2017; 45(6): 545-51.
82. Shao J, Wu L, Leng W, Fang C, Zhu Y, Jin Y, et coll. Periodontal Disease and Breast Cancer: A Meta-Analysis of 1,73,162 Participants. *Front Oncol.* 2018; 8: 601.
83. Shrihari TG, Vasudevan V, Manjunath V, Devaraju D. Potential Co-Relation Between Chronic Periodontitis And Cancer: An Emerging Concept. *Gulf J Oncolog.* 2016; 1(20): 20-4.
84. Söder B, Yakob M, Meurman JH, Andersson LC, Klinge B, Söder PÖ. Periodontal disease may associate with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2011; 127(2): 497-502.
85. Soto C, Bugueño I, Hoare A, Gonzalez S, Venegas D, Salinas D, et coll. The Porphyromonas gingivalis O antigen is required for inhibition of apoptosis in gingival epithelial cells following bacterial infection. *J Periodontal Res.* 2016; 51(4): 518-28.
86. Sun J, Zhou M, Salazar CR, Hays R, Bedi S, Chen Y, et coll. Chronic Periodontal Disease, Periodontal Pathogen Colonization, and Increased Risk of Precancerous Gastric Lesions. *J Periodontol.* 2017; 88(11): 1124-34.
87. Tanabe SI, Bodet C, Grenier D. Treponema denticola peptidoglycan induces the production of inflammatory mediators and matrix metalloproteinase 9 in macrophage-like cells. *J Periodontal Res.* 2009; 44(4): 503-10.
88. Tomás I, Diz P, Tobías A, Scully C, Donos N. Periodontal health status and bacteraemia from daily oral activities: systematic review/meta-analysis. *J Clin Periodontol.* 2012; 39(3): 213-28.
89. Valadi H, Ekström K, Bossios A, Sjöstrand M, Lee JJ, Lötvall JO. Exosome-mediated transfer of mRNAs and microRNAs is a novel mechanism of genetic exchange between cells. *Nat Cell Biol.* 2007; 9(6): 654-9.
90. Wang J, Yang X, Zou X, Zhang Y, Wang J, Wang Y. Relationship between periodontal disease and lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *J Periodont Res.* 2020; 55(5): 581-93.

91. Xiao L, Zhang Q, Peng Y, Wang D, Liu Y. The effect of periodontal bacteria infection on incidence and prognosis of cancer: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020; 99(15): e19698.
92. Yuan X, Liu Y, Kong J, Gu B, Qi Y, Wang X, et coll. Different frequencies of *Porphyromonas gingivalis* infection in cancers of the upper digestive tract. *Cancer Lett*. 2017; 404: 1-7.
93. Zambirinis CP, Pushalkar S, Saxena D, Miller G. Pancreatic Cancer, Inflammation and Microbiome. *Cancer J*. 2014; 20(3): 195-202.
94. Zeng X, Xia L, Zhang Y, Li S, Leng W, Kwong J. Periodontal Disease and Incident Lung Cancer Risk: A Meta-Analysis of Cohort Studies. *J Periodontol*. 2016; 87(10): 1158-1164.
95. Zhou Y, Luo GH. *Porphyromonas gingivalis* and digestive system cancers. *World J Clin Cases*. 2019; 7(7): 819-29.
96. Gaspard A. Interrelations entre maladies parodontales et cancers du pancréas [Thèse d'exercice]. [Nancy] : Université Henri Poincaré. Faculté d'odontologie de Nancy ; 2017. 141 p.

Références bibliographiques électroniques :

97. Anil S, Varma S, Preethanath R, Anand P, Aldosari A. The Emerging Concepts on the Impact of Periodontitis on Systemic Health [Internet]. 2012 [consulté le 18 sept 2020]. Disponible sur :
https://www.researchgate.net/publication/221923755_The_Emerging_Concepts_on_the_Impact_of_Periodontitis_on_Systemic_Health
98. GBO (Greiner Bio-One). ParoCheck® [Internet]. 2020 [consulté le 18 septembre 2020]. Disponible sur :
<https://shop.gbo.com/en/row/products/diagnostics/parocheck/>
99. HAS (Haute Autorité de Santé). Niveau de preuve et gradation des recommandations de bonne pratique : État des lieux [Internet]. 2013 [consulté le 18 septembre 2020]. Disponible sur :

https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-06/etat_des_lieux_niveau_preuve_gradation.pdf

100. ORALDNA. MyPerioPath® [Internet]. 2020 [consulté le 18 septembre 2020].

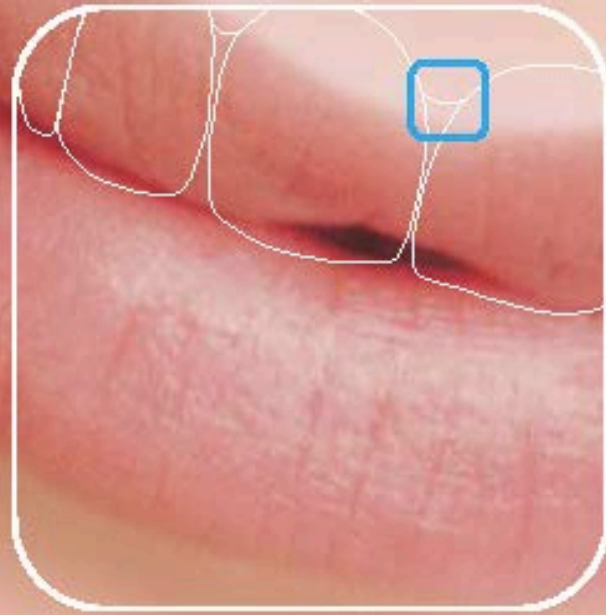
Disponible sur :

<https://www.oraldna.com/test/myperiopath/>

101. SFPIO (Société Française de Parodontologie et Implantologie buccale). New classification of periodontal and peri-implant diseases [Internet]. 2019 [consulté le 18 septembre 2020]. Disponible sur :

https://www.sfpio.com/images/ObjectifPAro/SupOP50_GuidePratiqueNCMP_sept2019.pdf

ANNEXE 1



ParoCheck[®] KIT

ParoCheck[®] is the first DNA chip for semi-quantitative detection of periodontitis-associated pathogens.



ParoCheck®- at a glance

- Complete kit with periodontitis DNA chips and solutions for 10 tests
- Molecular biological method
- Simultaneous identification of 10 or 20 different periodontal pathogens
- Detection limit: 1×10^4 bacteria

Microorganisms are detected exclusively with the aid of molecular biological methods. The test principle is based on the detection of the pathogen-specific 16S rRNA gene. After a sample has been taken from the patient, the bacterial DNA is extracted. Subsequently, parts of the 16S-rRNA-coded gene are amplified in the presence of fluorescence-labelled primer with the aid of the polymerase chain reaction (PCR). The labelled amplified parts are then hybridised to pathogen-specific DNA probes from the area of the 16S rRNA gene that are spotted to the periodontitis DNA chip. The detection of bound DNA is carried out with microarray scanners.

The innovative chip design enables the monitoring of all molecular biological working steps, such as PCR and hybridisation, as well as the quality monitoring (spot homogeneity, printing) of the DNA chip. The combination of 5 internal control systems virtually excludes false positive and false negative results. The detection limit is 10^4 copies of a bacterial genome.

The ParoCheck® DNA chip contains a total of 85 DNA measuring points, which can be evaluated by all commercially available microarray scanners. ParoCheck® is supplied as a complete ready-to-use kit consisting of a total of 10 ParoCheck® DNA chips, the PCR Master Mix (fluorescence-labelled PCR primer, nucleotide mix, reaction buffer), buffer for hybridisation (hybridisation and washing buffer) and a detailed manual.



Cat.-No.	460 010	460 110	460 020	460 120
Description	ParoCheck® Kit 10 identification of 10 periodontal pathogens	ParoCheck® Kit 10 identification of 10 periodontal pathogens	ParoCheck® Kit 20 identification of 20 periodontal pathogens	ParoCheck® Kit 20 identification of 20 periodontal pathogens
Platform	HTA®*Slide12/3-D Amino	HTA®*Slide12/3-D Amino	HTA®*Slide12/3-D Amino	HTA®*Slide12/3-D Amino
Tests per case	10	60	10	60

ParoCheck®

A quick and simple way to get a safe result.

ParoCheck® is the first DNA chip for semi-quantitative detection of periodontitis-associated pathogens and allows the rapid and exact determination of 10 or 20 different pathogens. ParoCheck® provides a unique solution for the monitoring of pathogens in all areas of periodontal disease:

- juvenile periodontitis
- chronic adult periodontitis
- rapid course, progressive periodontitis
- refractory, marginal periodontitis

Detectable Periodontal Pathogens with ParoCheck® Ki1 *10*

Porphyromonas gingivalis
Actinobacillus
actinomycesetemcomitans
Prevotella intermedia

Fusobacterium nucleatum
Eikenella corrodens
Treponema denticola
Actinomyces viscosus

Tannerella forsythensis
Campylobacter rectus
Peptostreptococcus micros

Detectable Periodontal Pathogens with ParoCheck® Ki1 *20*

Porphyromonas gingivalis
Actinobacillus
actinomycesetemcomitans
Prevotella intermedia
Fusobacterium nucleatum
Eikenella corrodens
Treponema denticola

Actinomyces viscosus
Tannerella forsythensis
Campylobacter rectus
Peptostreptococcus micros
Streptococcus mitis
Streptococcus gordonii
Prevotella nigrescens

Streptococcus constellatus
Veillonella parvula
Capnocytophaga gingivalis
Actinomyces odontolyticus
Campylobacter concisus
Eubacterium nodatum
Campylobacter gracilis

Working steps using the ParoCheck® Kit



1

Specimen collection from
patient

Duration: 5 minutes

Description:

Collection of specimens from
patients with sterile paper tips.
After transferring the samples
into marked reaction tubes,
they will be shipped at room
temperature.

2

DNA-Extraction

Duration: 30 minutes

Description:

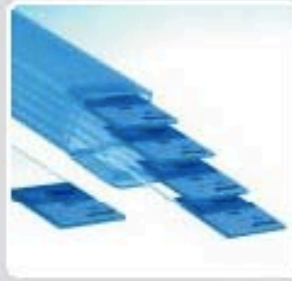
Fast extraction using
commercially available kits.



3
Amplification of bacterial DNA using fluorescence-labelled primers

Duration: 90 minutes

Description:
Amplification of the pathogen-specific 16S rRNA genes with aid of polymerase chain reaction. The utilization of fluorescence-labelled primers (Cy3) enables the detection of bound DNA. (All solutions are provided with the kit)



4
Hybridisation of labelled amplified products to the ParaCheck® DNA chip

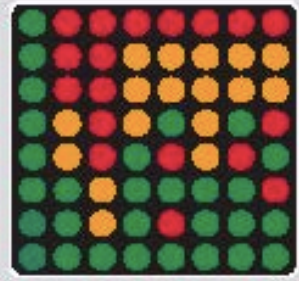
Duration: 10 minutes

Description:
Hybridisation and washing are performed at 60 °C in a steam saturated atmosphere. (The solutions of the hybridisation and the washing steps are provided with the kit)



5
Washing of the ParaCheck® DNA chip with the washing solutions

Duration: 5 minutes



6
Scan/Evaluation

Duration: 10 minutes

Description:
The evaluation of the ParaCheck® DNA chips is possible in all commercially available microarray scanners. The excitation wave lengths required for the detection are: - 632 nm (Cy3) and - 636 nm (Cy5). Reporting of results with the ParaCheck® Report-Software (are provided with the kit).

For further information, please visit our website at www.gbo.com/paroccheck or contact us:

Germany (Main office)
Greiner Bio-One GmbH
Maybachstraße 2
D-72636 Frickenhausen
Phone: (+49) 7022 948-0
Fax: (+49) 7022 948-514
E-Mail: info@de.gbo.com

Netherlands
Greiner Bio-One B.V.
Phone: (+31) 172-42 09 00
Fax: (+31) 172-44 38 01
E-Mail: info@nl.gbo.com

France
Greiner Bio-One S.A.R.L.
Phone: (+33) 5 49-88 75 88
Fax: (+33) 5 49-88 76 01

Belgium
Greiner Bio-One N.V.
Phone: (+32) 2-4 61 09 10
Fax: (+32) 2-4 61 09 05
E-Mail: info@be.gbo.com

USA
Greiner Bio-One Inc.
Phone: (+1) 8 00-8 84-47 03
Fax: (+1) 4 07-3 33-30 01
E-Mail: info@us.gbo.com

UK
Greiner Bio-One Ltd.
Phone: (+44) 14 53-82 52 55
Fax: (+44) 14 53-82 62 66
E-Mail: info@uk.gbo.com

Japan
Greiner Bio-One Co. Ltd.
Phone: (+81) 3-35 05-88 75
Fax: (+81) 3-35 05-89 74
E-Mail: info@jp.gbo.com



When it comes to periodontal disease...

Test, Don't Guess

MyPerioPath®

Salivary DNA test that determines the cause of periodontal infections

The test report will tell you:

- The type and concentration of disease-causing bacteria
- The bacterial information necessary to help classify high-risk versus low-risk cases
- Targeted treatment considerations designed to help you provide personalized therapy

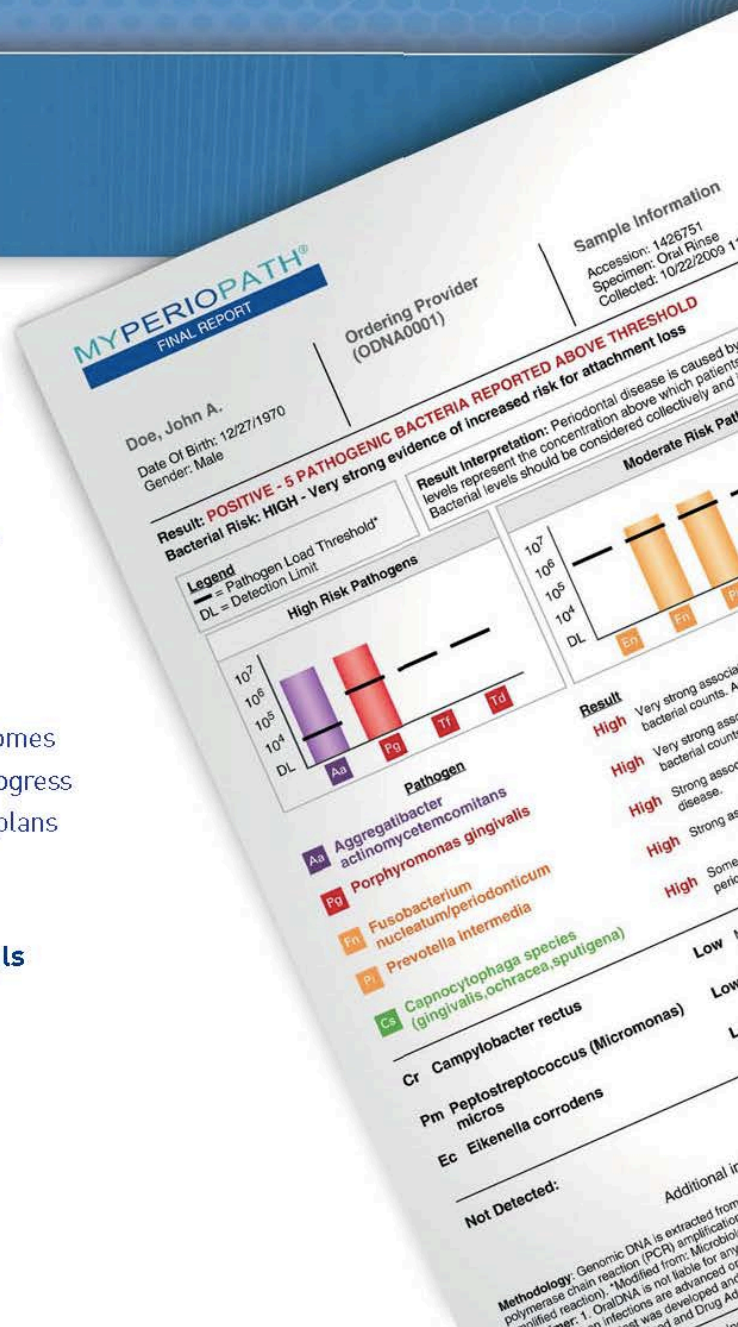
Treat the cause, not the symptoms:

- Create a highly personalized treatment approach
- Enable better risk assessment for more predictable outcomes
- Establish a systematic way to track patient oral health progress
- Increase patient acceptance of recommended treatment plans

For more information, contact:
855-ORALDNA or visit www.OralDNA.com/professionals



ORALDNA® LABS
 Innovations in Salivary Diagnostics



ANNEXE 3

Doe, John

Date Of Birth: 09/20/1980 (36 yrs)
Gender: Male
Patient Id:
Patient Location:

Ordering Provider

Ronald McGlennen MD
7400 Flying Cloud Drive
Eden Prairie, MN 55344
855-672-5362

Sample Information

Specimen#: 3022131004
Accession#: 201611-08469
Specimen: Oral Rinse(P)

Collected: 11/12/2016 10:30
Received: 11/13/2016 12:01
Reported: 11/16/2016 12:30

MYPERIOPATH MOLECULAR ANALYSIS OF PERIODONTAL AND SYSTEMIC PATHOGENS

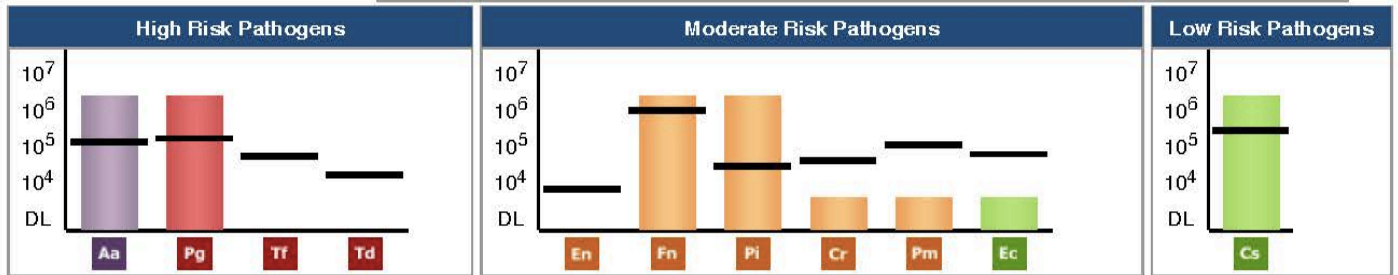
Result: PATHOGENIC BACTERIA DETECTED, 5 ABOVE THERAPEUTIC THRESHOLD

Aa Pg Fn Pi Cs

Bacterial Risk: HIGH - Very strong evidence of increased risk for attachment loss

Legend
— = Therapeutic Threshold*
DL = Detection Limit

Result Interpretation: Periodontal disease is caused by specific, or groups of specific bacteria. Threshold levels represent the concentration above which patients are generally at increased risk for attachment loss. Bacterial levels should be considered collectively and in context with clinical signs and other risk factors.



Pathogen	Result	Clinical Significance
Aa Aggregatibacter actinomycetemcomitans	High	Very strong association with PD: Transmittable, tissue invasive, and pathogenic at relatively low bacterial counts. Associated with aggressive forms of disease.
Pg Porphyromonas gingivalis	High	Very strong association with PD: Transmittable, tissue invasive, and pathogenic at relatively low bacterial counts. Associated with aggressive forms of disease.
Fn Fusobacterium nucleatum/periodonticum	High	Strong association with PD: adherence properties to several oral pathogens; often seen in refractory disease.
Pi Prevotella intermedia	High	Strong association with PD: virulent properties similar to Pg; often seen in refractory disease.
Cs Capnocytophaga species (gingivalis, ochracea, sputigena)	High	Some association with PD: Frequently found in gingivitis. Often found in association with other periodontal pathogens. May increase temporarily following active therapy.
Cr Campylobacter rectus	Low	Moderate association with development of PD: usually found in combination with other suspected pathogens in refractory disease.
Pm Peptostreptococcus (Micromonas) micros	Low	Moderate association with PD: detected in higher numbers at sites of active disease.
Ec Eikenella corrodens	Low	Moderate association with PD: Found more frequently in active sites of disease; often seen in refractory disease.

Not Detected: (Tf) Tannerella forsythia, (Td) Treponema denticola, (En) Eubacterium nodatum

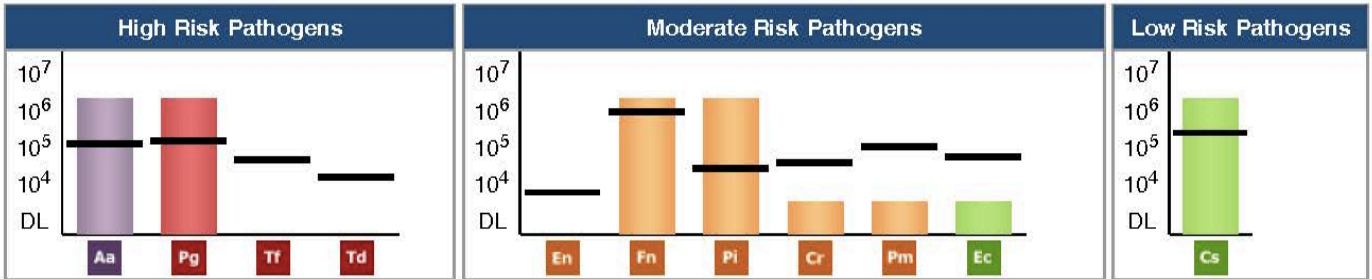
Additional information is available from OralDNA.com

Methodology: Genomic DNA is extracted from the submitted sample and tested for 10 species-specific bacteria and 1 genus of bacteria known to cause periodontal disease. The bacteria are assayed by real-time quantitative polymerase chain reaction (qPCR). Bacterial loads are reported in log copies per mL of sample (e.g. 1x10^{4.3} = 1000 bacteria copies per mL of collection). *Modified from: Microbiological goals of periodontal therapy; Periodontology 2000, Vol. 42, 2006, 180-218. This test was developed, and its performance characteristics determined by OralDNA Labs pursuant to CLIA requirements. This test has not been cleared or approved by the U.S. Food and Drug Administration. The FDA has determined that such clearance or approval is not necessary.

Result: PATHOGENIC BACTERIA DETECTED, 5 ABOVE THERAPEUTIC THRESHOLD

Aa Pg Fn Pi Cs

Bacterial Risk: HIGH - Very strong evidence of increased risk for attachment loss



Treatment Considerations

- Office Periodontal Therapy:** Protocols to disrupt biofilm and reduce pathogens.
- Systemic Antibiotic Option to Augment Therapy at Clinician's Discretion:**
Clinician to determine if local antimicrobials (e.g. Chlorhexidine) and/or local antibiotics (e.g. Arestin) are sufficient to resolve infection. Published guidelines suggest (subject to allergy, drug interaction, and other medical considerations) the following as a possible adjunct to treatment based on patient's bacterial profile: Amoxicillin 500 mg tid for 8-10 days AND Metronidazole 500 mg bid for 8-10 days, depending on the severity of infection.
Note: The prescribing doctor is responsible for patient therapy. Consider the patient's dental and medical history (e.g. pregnancy/nursing, diabetes, immuno-suppression, other patient medications) when evaluating the use of antibiotic medications. Many antibiotics may impact/interact with other medications and may produce adverse side effects. Review the manufacturer warnings for any contraindications, or consult with the patient's physician if there are concerns with the selected antibiotic regimen.
- Home Care:** Office recommended procedures to daily disrupt biofilm and reduce pathogens.
- Reassessment:** Compare clinical signs and bacterial levels pre- and post-treatment.
- A 2nd sample should be collected six to eight weeks post-therapy.

Additional Risk Factors

Clinical	Diagnostic	Medical
BOP <input type="checkbox"/>	Localized <input type="checkbox"/>	Family History of PD <input type="checkbox"/>
Inflammation/Swelling <input checked="" type="checkbox"/>	Generalized <input checked="" type="checkbox"/>	Pregnant/Nursing <input type="checkbox"/>
Bone Loss <input type="checkbox"/>	Type V Refractory Periodontitis; ADA Code 4900 <input type="checkbox"/>	Immunosuppressed <input type="checkbox"/>
Redness/Discoloration <input type="checkbox"/>	Type IV (>6mm); Advanced Periodontitis; ADA Code 4800 <input type="checkbox"/>	Diabetes <input type="checkbox"/>
Halitosis/Malodor <input type="checkbox"/>	Type III (4-6mm); Moderate Periodontitis; ADA Code 4700 <input checked="" type="checkbox"/>	Cardiovascular Disease <input checked="" type="checkbox"/>
	Type II (3-4mm); Mild Periodontitis; ADA Code 4600 <input type="checkbox"/>	Current Smoker <input type="checkbox"/>
	Type I (1-3mm); Gingivitis; ADA Code 4500 <input type="checkbox"/>	
	Good Periodontal Health <input type="checkbox"/>	

Antibiotic Allergies: None Reported

Tooth Numbers	3	9	14	19	24	30
Pocket Depths	4mm	4mm	5mm	4mm	4mm	3mm

Additional information is available from OralDNA.com

Ronald C. McGlennen

Ronald McGlennen MD, FCAP, FACMG, ABMG
Medical Director

ANNEXE 4

MyPerioPath® INTERPRETING RESULTS

PAGE 1



MYPERIOPATH®
FINAL REPORT

Doe, John
Date Of Birth: 09/20/1980 (36 yrs)
Gender: Male
Patient Id:
Patient Location:

Ordering Provider
Ronald McGlennen MD
7400 Flying Cloud Drive
Eden Prairie, MN 55344
855-672-5362

Sample Information
Specimen#: 3022131004
Accession#: 201611-08469
Specimen: Oral Rinse(P)
Collected: 11/12/2016 10:30
Received: 11/13/2016 12:01
Reported: 11/16/2016 12:30

MYPERIOPATH MOLECULAR ANALYSIS OF PERIODONTAL AND SYSTEMIC PATHOGENS

Result: PATHOGENIC BACTERIA DETECTED, 5 ABOVE THERAPEUTIC THRESHOLD Aa Pg Fn Pi Cs

Bacterial Risk: HIGH - Very strong evidence of increased risk for attachment loss

Legend
— = Therapeutic Threshold*
DL = Detection Limit

Result Interpretation: Periodontal disease is caused by specific, or groups of specific bacteria. Threshold levels represent the concentration above which patients are generally at increased risk for attachment loss. Bacterial levels should be considered collectively and in context with clinical signs and other risk factors.

High Risk Pathogens

Moderate Risk Pathogens

Low Risk Pathogens

Pathogen	Result
Aa Aggregatibacter actinomycetemcomitans	High Very strong association with PD; Transmittable, tissue invasive, and pathogenic at relatively low bacterial counts. Associated with aggressive forms of disease.
Pg Porphyromonas gingivalis	High Very strong association with PD; Transmittable, tissue invasive, and pathogenic at relatively low bacterial counts. Associated with aggressive forms of disease.
Fn Fusobacterium nucleatum/periodonticum	High Strong association with PD; adherence properties to several oral pathogens; often seen in refractory disease.
Pi Prevotella intermedia	High Strong association with PD; virulent properties similar to Pg; often seen in refractory disease.
Cs Capnocytophaga species (gingivalis, ochracea, sputigena)	High Some association with PD; Frequently found in gingivitis. Often found in association with other periodontal pathogens. May increase temporarily following active therapy.
Cr Campylobacter rectus	Low Moderate association with development of PD; usually found in combination with other suspected pathogens in refractory disease.
Pm Peptostreptococcus (Micromonas) micros	Low Moderate association with PD; detected in higher numbers at sites of active disease.
Ec Eikenella corrodens	Low Moderate association with PD; Found more frequently in active sites of disease; often seen in refractory disease.

Not Detected: (Tf) Tannerella forsythia, (Td) Treponema denticola, (En) Eubacterium nodatum

Additional information is available from OralDNA.com

Methodology: Genomic DNA is extracted from the submitted sample and tested for 10 species-specific bacteria and 1 genus of bacteria known to cause periodontal disease. The bacteria are assayed by real-time quantitative polymerase chain reaction (qPCR). Bacterial loads are reported in log copies per mL of sample (e.g. 1x10⁶ = 1000 bacteria copies per mL of collection). *Modified from: Microbiological goals of periodontal therapy; Periodontology 2000, Vol. 42, 2006, 180-218. This test was developed, and its performance characteristics determined by OralDNA Labs pursuant to CLIA requirements. This test has not been cleared or approved by the U.S. Food and Drug Administration. The FDA has determined that such clearance or approval is not necessary.

OralDNA Labs, A Service of Access Genetics, LLC, 7400 Flying Cloud Drive, Eden Prairie, MN 55344 Phone: 855-672-5362; Fax: 952-942-0703 www.oraldna.com
CLIA#: 24D1033809 CAP#: 7190878

1 of 2

1

2

3

- 1** "Result"
Indication of bacterial pathogens detected above or below threshold
- 2** "Bacterial Risk"
Risk of disease progression based on specific bacteria
- 3** "Therapeutic Threshold"
The level of bacterial load above which there is a high confidence of a clinically important infection and the consensus to recommend the treatment of that infection. (represented by black lines)

PL-000228-B

92

<p>MYPERIOPATH® CLINICAL CONSIDERATIONS</p>	<p>Doe, John Date Of Birth: 09/20/1980 Gender: Male</p>	<p>Sample Information Specimen#: 3022131004 Accession#: 201611-08469 Specimen: Oral Rinse(P) Collected: 11/12/2016</p>	<p>ORALDNA LABS Innovations in Salivary Diagnostics</p>																											
<p>Result: PATHOGENIC BACTERIA DETECTED, 5 ABOVE THERAPEUTIC THRESHOLD</p> <p>Bacterial Risk: HIGH - Very strong evidence of increased risk for attachment loss</p>																														
<p>Aa Pg Fn Pi Cs</p>																														
<p>High Risk Pathogens</p>		<p>Moderate Risk Pathogens</p>																												
<p>Low Risk Pathogens</p>																														
4	<p>Treatment Considerations</p> <ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="checkbox"/> Office Periodontal Therapy: Protocols to disrupt biofilm and reduce pathogens. <input checked="" type="checkbox"/> Systemic Antibiotic Option to Augment Therapy at Clinician's Discretion: Clinician to determine if local antimicrobials (e.g. Chlorhexidine) and/or local antibiotics (e.g. Arestin) are sufficient to resolve infection. Published guidelines suggest (subject to allergy, drug interaction, and other medical considerations) the following as a possible adjunct to treatment based on patient's bacterial profile: Amoxicillin 500 mg tid for 8-10 days AND Metronidazole 500 mg bid for 8-10 days, depending on the severity of infection. <small>Note: The prescribing doctor is responsible for patient therapy. Consider the patient's dental and medical history (e.g. pregnancy/nursing, diabetes, immuno-suppression, other patient medications) when evaluating the use of antibiotic medications. Many antibiotics may impact/interact with other medications and may produce adverse side effects. Review the manufacturer warnings for any contraindications, or consult with the patient's physician if there are concerns with the selected antibiotic regimen.</small> <input checked="" type="checkbox"/> Home Care: Office recommended procedures to daily disrupt biofilm and reduce pathogens. <input checked="" type="checkbox"/> Reassessment: Compare clinical signs and bacterial levels pre- and post-treatment. - A 2nd sample should be collected six to eight weeks post-therapy. 																													
5	<p>Additional Risk Factors</p> <table border="1" style="width:100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width:33%;">Clinical</th> <th style="width:33%;">Diagnostic</th> <th style="width:33%;">Medical</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>BOP <input type="checkbox"/></td> <td>Localized <input type="checkbox"/></td> <td>Family History of PD <input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Inflammation/Swelling <input checked="" type="checkbox"/></td> <td>Generalized <input checked="" type="checkbox"/></td> <td>Pregnant/Nursing <input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Bone Loss <input type="checkbox"/></td> <td>Type V Refractory Periodontitis; ADA Code 4900 <input type="checkbox"/></td> <td>Immunosuppressed <input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Redness/Discoloration <input type="checkbox"/></td> <td>Type IV (>6mm); Advanced Periodontitis; ADA Code 4800 <input type="checkbox"/></td> <td>Diabetes <input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Halitosis/Malodor <input type="checkbox"/></td> <td>Type III (4-6mm); Moderate Periodontitis; ADA Code 4700 <input checked="" type="checkbox"/></td> <td>Cardiovascular Disease <input checked="" type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td></td> <td>Type II (3-4mm); Mild Periodontitis; ADA Code 4600 <input type="checkbox"/></td> <td>Current Smoker <input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td></td> <td>Type I (1-3mm); Gingivitis; ADA Code 4500 <input type="checkbox"/></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>Good Periodontal Health <input type="checkbox"/></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>			Clinical	Diagnostic	Medical	BOP <input type="checkbox"/>	Localized <input type="checkbox"/>	Family History of PD <input type="checkbox"/>	Inflammation/Swelling <input checked="" type="checkbox"/>	Generalized <input checked="" type="checkbox"/>	Pregnant/Nursing <input type="checkbox"/>	Bone Loss <input type="checkbox"/>	Type V Refractory Periodontitis; ADA Code 4900 <input type="checkbox"/>	Immunosuppressed <input type="checkbox"/>	Redness/Discoloration <input type="checkbox"/>	Type IV (>6mm); Advanced Periodontitis; ADA Code 4800 <input type="checkbox"/>	Diabetes <input type="checkbox"/>	Halitosis/Malodor <input type="checkbox"/>	Type III (4-6mm); Moderate Periodontitis; ADA Code 4700 <input checked="" type="checkbox"/>	Cardiovascular Disease <input checked="" type="checkbox"/>		Type II (3-4mm); Mild Periodontitis; ADA Code 4600 <input type="checkbox"/>	Current Smoker <input type="checkbox"/>		Type I (1-3mm); Gingivitis; ADA Code 4500 <input type="checkbox"/>			Good Periodontal Health <input type="checkbox"/>	
Clinical	Diagnostic	Medical																												
BOP <input type="checkbox"/>	Localized <input type="checkbox"/>	Family History of PD <input type="checkbox"/>																												
Inflammation/Swelling <input checked="" type="checkbox"/>	Generalized <input checked="" type="checkbox"/>	Pregnant/Nursing <input type="checkbox"/>																												
Bone Loss <input type="checkbox"/>	Type V Refractory Periodontitis; ADA Code 4900 <input type="checkbox"/>	Immunosuppressed <input type="checkbox"/>																												
Redness/Discoloration <input type="checkbox"/>	Type IV (>6mm); Advanced Periodontitis; ADA Code 4800 <input type="checkbox"/>	Diabetes <input type="checkbox"/>																												
Halitosis/Malodor <input type="checkbox"/>	Type III (4-6mm); Moderate Periodontitis; ADA Code 4700 <input checked="" type="checkbox"/>	Cardiovascular Disease <input checked="" type="checkbox"/>																												
	Type II (3-4mm); Mild Periodontitis; ADA Code 4600 <input type="checkbox"/>	Current Smoker <input type="checkbox"/>																												
	Type I (1-3mm); Gingivitis; ADA Code 4500 <input type="checkbox"/>																													
	Good Periodontal Health <input type="checkbox"/>																													
6	<p>Antibiotic Allergies: None Reported</p> <table border="1" style="width:100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width:15%;">Tooth Numbers</td> <td style="width:10%;">3</td> <td style="width:10%;">9</td> <td style="width:10%;">14</td> <td style="width:10%;">19</td> <td style="width:10%;">24</td> <td style="width:10%;">30</td> </tr> <tr> <td>Pocket Depths</td> <td>4mm</td> <td>4mm</td> <td>5mm</td> <td>4mm</td> <td>4mm</td> <td>3mm</td> </tr> </table> <p>Additional information is available from www.OraIDNA.com</p> <p><i>Ronald C. McGlennen</i> Ronald McGlennen MD, FCAP, FACMG, ABMG Medical Director</p>			Tooth Numbers	3	9	14	19	24	30	Pocket Depths	4mm	4mm	5mm	4mm	4mm	3mm													
Tooth Numbers	3	9	14	19	24	30																								
Pocket Depths	4mm	4mm	5mm	4mm	4mm	3mm																								
<p>OralDNA Labs, A Service of Access Genetics, LLC, 7400 Flying Cloud Drive, Eden Prairie, MN 55344 Phone: 855-672-5362; Fax: 952-942-0703 www.oraldna.com CLIA#: 24D1033809 CAP#: 7190878</p>																														
<p>Web enabled system provided by: access genetics</p>																														
<p>2 of 2</p>																														

- 4** Treatment considerations and options to reduce risk
- 5** Follow-up and additional considerations
- 6** Links to additional information at www.OraIDNA.com

TABLES DES MATIÈRES

<u>1. LA MALADIE PARODONTALE.....</u>	15
1.1. DESCRIPTION DE LA MALADIE PARODONTALE	15
1.2. MECANISME DE L'INFLAMMATION PARODONTALE.....	20
1.2.1. BIOFILM PARODONTAL ET PATHOGENES ORAUX RETROUVES DANS LA PARODONTITE.....	20
1.2.2. ROLE DE LA COMMUNAUTE SOUS-GINGIVALE ET DES VOIES PRO-INFLAMMATOIRES	23
<u>2. REVUE SYSTEMATIQUE DE LITTERATURE : LA CORRELATION ENTRE INFLAMMATION PARODONTALE ET PROCESSUS DE CANCERISATION EXTRA-ORAL</u>	30
2.1. OBJECTIF DE RECHERCHE.....	30
2.2. METHODE DE RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE	30
2.2.1. PERIODE.....	30
2.2.2. BASE DE DONNEES	30
2.2.3. CRITERES DE SELECTION DES ETUDES : INCLUSION ET EXCLUSION.....	31
2.2.4. TYPE D'ETUDES.....	32
2.2.5. MOTS UTILISES	32
2.3. RÉSULTATS ET DISCUSSION	33
2.3.1. RÉSULTATS DES RECHERCHES BIBLIOGRAPHIQUES	33
2.3.2. LE PROCESSUS CANCERIGENE INDUIT PAR DES BACTERIES ET DES MEDIEURS INFLAMMATOIRES ASSOCIES A LA PARODONTITE	41
2.3.3. LES MALADIES EXTRA-ORALES RESULTANTES DE CETTE INFLAMMATION PARODONTALE : LES CANCERS EXTRA- ORAUX	49
<u>3. LIMITES ET PERSPECTIVES FUTURES.....</u>	66
3.1. LIMITES DES ETUDES ACTUELLES	66
3.2. INFLUENCE POSITIVE DE LA MALADIE PARODONTALE DANS CERTAINS CANCERS ET PERSPECTIVES FUTURES....	68

Vu la demande du doyen de la faculté d'odontologie de Lorraine sur le rapport du jury :

Président : P. AMBROSINI – Professeur des universités (directeur de thèse)
Membre du jury : D. JOSEPH – Maître de conférences des universités
Membre du jury : B. PHULPIN – Maître de conférences des universités
Membre du jury : S. GALLINA – Chirurgien-dentiste

le président de l'université de Lorraine autorise

Madame Imane BOUKHADRA

née à CHENÔVE (Côte d'Or) le 22 octobre 1993,

à soutenir et imprimer sa thèse en vue d'obtenir le diplôme d'État de docteur en chirurgie dentaire intitulée :

**« RELATION ENTRE MALADIE PARODONTALE ET CANCERS : REVUE SYSTÉMATIQUE DE LA
LITTÉRATURE DE 2010 À 2019 »**

Nancy, le 19 novembre 2020

N° autorisation : **11529 C**

Le président de l'université de Lorraine



P. MUTZENHARDT

BOUKHADRA Imane – Relation entre maladie parodontale et cancers : revue systématique de littérature de 2010 à 2019

Nancy 2020 : 93 pages, 9 figures, 2 tableaux

Th. : Chir.-Dent. : Nancy 2020

Mots-clefs :

- Maladie parodontale et cancers
- Parodontite et cancers
- Relation entre la maladie parodontale et les cancers

Résumé :

La santé bucco-dentaire devient de plus en plus un aspect médical influant sur la santé générale de chaque patient. La sphère orale est considérée comme la porte d'entrée de nombreuses bactéries et n'offre aucune frontière à la propagation de celles-ci dans la circulation générale.

De nombreuses études ont établi le rôle de la maladie parodontale dans l'apparition de maladies systémiques tels que le diabète, la polyarthrite rhumatoïde, les maladies cardio-vasculaires ou la prématurité.

Ces dernières années, c'est l'hypothèse d'une association positive avec les cancers qui a intéressé de nombreux chercheurs.

Le cancer est une des causes de mortalité la plus importante de notre siècle dans les pays développés. Ainsi, la potentielle corrélation de la maladie parodontale sur son incidence est à investiguer.

Certains pathogènes parodontaux associées à la maladie parodontale peuvent exercer leur actions sur les cellules à distance de la cavité orale par dissémination dans la circulation générale. De plus, l'activation des voies pro-inflammatoires consécutives à l'inflammation parodontale pourrait entraîner un risque de développement de certains types de cancers.

L'étroit lien entre la parodontite et les cancers oraux a déjà été établi plus facilement étant donné leur site commun de développement. Ce qui nous intéresse dans cette revue est de rechercher le lien éventuel avec les cancers extra-oraux.

L'objectif de cette thèse est de rassembler les études de 2010 à 2019 traitant de la relation entre la maladie parodontale et les cancers extra-oraux, de les analyser et d'en faire une synthèse afin de conclure à une association positive ou non avec certains types de cancer.

Jury :

Président : Pr Pascal AMBROSINI

Membres : Dr David JOSEPH
Dr Bérange PHULPIN
Dr Sébastien GALLINA

Adresse de l'auteur :

Imane BOUKHADRA
1 rue Jacques BREL
21800 QUETIGNY