



HAL
open science

Influence de la radiothérapie ORL sur le microbiote buccal : revue systématique de la littérature

Floriane Michèle Lucille Villat

► To cite this version:

Floriane Michèle Lucille Villat. Influence de la radiothérapie ORL sur le microbiote buccal : revue systématique de la littérature. Sciences du Vivant [q-bio]. 2018. dumas-01958132

HAL Id: dumas-01958132

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01958132>

Submitted on 17 Dec 2018

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.

U.F.R. D'ODONTOLOGIE

Année 2018

Thèse n° 67

THESE POUR L'OBTENTION DU

**DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR EN CHIRURGIE
DENTAIRE**

Présentée et soutenue publiquement

Par VILLAT Floriane, Michèle, Lucille

Née le 05 Septembre 1992 à Troyes

Le Vendredi 7 Décembre 2018

Influence de la radiothérapie ORL sur le microbiote buccal :
revue systématique de la littérature

Sous la direction de : Docteur Cécile BADET

Membres du jury

Mme Véronique DUPUIS
Mme Cécile BADET
M Johan SAMOT
M Adrien NAVEAU
M Wallid BOUJEMAA AZZI

Président
Directeur
Rapporteur
Assesseur
Assesseur

ENSEIGNANTS SECTIONS / DÉPARTEMENTS

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

			Départements	
Mme	Caroline	BERTRAND	Prothèses	58-01
Mme	Marie-José	BOILEAU	Orthopédie dento-faciale	56-01
M.	Sylvain	CATROS	Chirurgie orale	57-01
M	Raphaël	DEVILLARD	Odontologie restauratrice et endodontie	58-01
Mme	Véronique	DUPUIS	Prothèses	58-01
M.	Bruno	ELLA NGUEMA	Fonctions/dysfonctions, imagerie et biomatériaux	58-01
M.	Jean-Christophe	FRICAIN	Chirurgie orale	57-01

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

SECTION 56 - Développement, croissance et prévention

56-01 Odontologie pédiatrique et orthopédie dento-faciale				
M.	Etienne	BARDINET	Orthopédie dento-faciale	56-01
M.	Cédric	BAZERT	Orthopédie dento-faciale	56-01
M.	François	DARQUE	Orthopédie dento-faciale	56-01
M.	François	DE BRONDEAU	Orthopédie dento-faciale	56-01
M.	Yves	DELBOS	Odontologie pédiatrique	56-01
Mme	Javotte	NANCY	Odontologie pédiatrique	56-01
M.	Patrick	ROUAS	Odontologie pédiatrique	56-01
Mme	Maud	SAMPEUR	Orthopédie dento-faciale	56-01
56-02 Prévention, épidémiologie, économie de la santé, odontologie légale				
Mme	Elise	ARRIVÉ	Prévention, épidémiologie, économie de la santé, odontologie légale	56-02
M.	Christophe	BOU	Prévention, épidémiologie, économie de la santé, odontologie légale	56-02
M.	Philippe	POISSON	Prévention, épidémiologie, économie de la santé, odontologie légale	56-02

SECTION 57 - Chirurgie orale, parodontologie, biologie orale

Mme	Cécile	BADET	Biologie orale	57-01
Mme	Sylvie	BRUNET	Chirurgie orale	57-01
M.	Yves	LAUVERJAT	Parodontologie	57-01
M.	Jean-Marie	MARTEAU	Chirurgie orale	57-01
M.	Johan	SAMOT	Biologie orale	57-01
M.	Cyril	SEDARAT	Parodontologie	57-01
Mme	Noélie	THEBAUD	Biologie orale	57-01

SECTION 58 - Réhabilitation orale

M.	Michel	BARTALA	Prothèses	58-01
M.	Jacques	COLAT PARRROS	Fonctions/dysfonctions, imagerie et biomatériaux	58-01
M.	Jean-Christophe	COUTANT	Fonctions/dysfonctions, imagerie et biomatériaux	58-01
M.	Emmanuel	D'INCAU	Prothèses	58-01
M.	Dominique	GILLET	Odontologie restauratrice et endodontie	58-01
M.	Jean-François	LASSERRE	Prothèses	58-01
Mme	Odile	LAVIOLE	Prothèses	58-01
M.	Adrien	NAVEAU	Prothèses	58-01
M.	Jean-François	PELI	Odontologie restauratrice et endodontie	58-01
M.	Eric	VACHEY	Odontologie restauratrice et endodontie	58-01

ASSISTANTS

SECTION 56 - Développement, croissance et prévention

56-01 Odontologie pédiatrique et orthopédie dento-faciale					
Melle	Camille	BOULÉ-MONTPEZAT	Odontologie pédiatrique		56-01
Melle	Anaïs	CAVARÉ	Orthopédie dento-faciale		56-01
Mme	Clarisse	DE OLIVEIRA	Orthopédie dento-faciale		56-01
Mme	Elsa	GAROT	Odontologie pédiatrique		56-01
Mme	Marie	MÉDIO	Orthopédie dento-faciale		56-01
Mme	Chloé	PELOURDE	Orthopédie dento-faciale		56-01
56-02 Prévention, épidémiologie, économie de la santé, odontologie légale					
M.	Cédric	FALLA	Prévention, épidémiologie, économie de la santé, odontologie légale		56-02
Mme	Noëlla	RAJONSON	Prévention, épidémiologie, économie de la santé, odontologie légale		56-02
Mme	Audrey	SAY LIANG FAT	Prévention, épidémiologie, économie de la santé, odontologie légale		56-02

SECTION 57 - Chirurgie orale, parodontologie, biologie orale

Mme	Mathilde	FENELON	Chirurgie orale		57-01
Mme	Agathe	GREMARE	Biologie orale		57-01
M.	Emmanuel	MASSON-REGNAULT	Chirurgie orale		57-01
Mme	Meryem	MESFIOUI	Parodontologie		57-01
M.	Antoine	PEPELUT	Parodontologie		57-01

SECTION 58 - Réhabilitation orale

Mme	Audrey	AUSSEL	Fonctions/dysfonctions, imagerie, biomatériaux		58-01
Mme	Mathilde	BOUDEAU	Odontologie conservatrice et endodontie		58-01
M.	Wallid	BOUJEMAA AZZI	Odontologie conservatrice et endodontie		58-01
M.	Hubert	CHAUVEAU	Odontologie conservatrice et endodontie		58-01
M	Pierre-Hadrien	DECAUP	Fonctions/dysfonctions, imagerie, biomatériaux		58-01
Mme	Séverine	DESCAZEUX	Odontologie conservatrice et endodontie		58-01
M.	Mickaël	HYVERNAUD	Prothèses		58-01
Mme	Olivia	KEROUREDAN	Odontologie conservatrice et endodontie		58-01
M.	Adrien	LASTRADE	Prothèses		58-01
Mme	Aude	MÉNARD	Prothèses		58-01
M.	Thibaut	ROULLAND	Prothèses		58-01
M.	François	ROUZÉ L'ALZIT	Prothèses		58-01
Mme	Sophia	ZIANE	Odontologie conservatrice et endodontie		58-01

REMERCIEMENTS

A notre présidente de thèse

Madame le Professeur Véronique DUPUIS
Professeur des Université – Praticien Hospitalier
Sous-section Prothèses 58-01
Docteur en Chirurgie Dentaire

Je vous remercie d'avoir accepté de présider cette thèse, c'est pour moi un grand honneur. Je vous remercie pour votre enseignement tout au long de ma formation et garde de très bons souvenirs des moments que nous avons partagés en clinique.

Veillez trouver ici l'expression de ma sincère et respectueuse reconnaissance.

A notre directeur de thèse

Madame le docteur Cécile BADET

Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier

Sous-section Sciences biologiques 56-02

Docteur en Chirurgie Dentaire

Je vous remercie de m'avoir proposé ce sujet et de m'avoir guidée dans mon travail. Veuillez y trouver une marque de reconnaissance pour vos enseignements, votre accompagnement au sein de votre laboratoire, en milieu hospitalier et votre disponibilité tout au long de l'élaboration de cette thèse. Merci pour votre gentillesse.

Veuillez trouver ici le témoignage de toute ma considération et l'assurance de mon profond respect.

A notre rapporteur de thèse

Monsieur le Docteur Johan SAMOT

Maître de Conférence des Universités – Praticien Hospitalier

Sous-section Biologiques 56-02

Docteur en Chirurgie dentaire

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail et d'en être le rapporteur. Je vous remercie pour votre réactivité dans la correction de cette thèse. Je vous remercie pour votre gentillesse sans faille, de jour comme au milieu d'une garde hospitalière à 22h, minuit ou 3h du matin.

Veillez trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance et de ma sympathie.

A nos assesseurs

Monsieur le Docteur Adrien NAVEAU

Maître de Conférence des Université – Praticien Hospitalier

Sous-section Prothèses 58-01

Docteur en Chirurgie Dentaire

Je vous remercie d'avoir accepté d'être membre de ce jury de thèse, pour l'intérêt que vous portez à ce sujet et votre implication au sein des services hospitaliers par, entre autre, la réhabilitation prothétique de ces patients et de participer ainsi à l'amélioration de leur qualité de vie.

Veillez trouver l'expression de mes remerciements les plus sincères.

Monsieur le Docteur Wallid BOUJEMAA-AZZI

Assistant Hospitalo-Universitaire

Sous-section Odontologie conservatrice – Endodontie 58-01

Docteur en Chirurgie Dentaire

Je vous remercie de me faire l'honneur de participer à ce jury de thèse. Je trouve ici l'occasion de vous remercier pour tout ce que j'ai pu apprendre à vos côtés : lors de mes vacations hospitalières, lors du monitorat et lors de mes observations en cabinet. Ce fut un plaisir de partager mes années d'études avec vous.

Veillez trouver l'expression de mon respect le plus profond et de mon amitié sincère.

A mes parents : Maman & José, Papa & Florine,

Pour votre réussite commune malgré des chemins séparés : une fratrie unie où liens du sang et liens du cœur, indestructibles, ne font qu'un. Merci pour votre amour et votre soutien.

A mon grand frère,

Mon exemple de réussite qui, sans le savoir, m'a toujours poussée à me surpasser.

A mes petites sœurs,

Pour leurs bêtises et leur joie de vivre. Pour leur capacité à me supporter et pour leur complicité si importante à mes yeux.

A ma famille,

Pour toutes ces valeurs transmises, que je compte transmettre à mon tour, et pour tous ces moments de partage qui nous sont si chers.

A ma famille Revol-Amestoy,

Pour l'accueil chaleureux que vous m'avez fait au sein de votre belle famille. Pour tous ces moments partagés et pour tous ceux à venir.

A ses irréductibles Landais(es),

Pour m'avoir acceptée dans cette famille où il fait bon vivre malgré mes origines douteuses et mon aversion pour l'apéro. Les filles : mention spéciale pour vos épaules robustes qui me portent dans les mauvais moments de la vie (mais surtout dans les bons !).

A JB et ses drôles de dames,

Pour avoir semé tant de rire tout au long de ces années d'études. Pour ce cercle d'amis aussi déjantés que bienveillants. On s'est bien trouvé.

A tous mes copains de la famille dentaire,

Pour avoir contribué à égayer cette croisière. A ces soirées passées (et futures ?) où il a toujours fait bon vivre à vos côtés.

Aux liens privilégiés tissés avec certains par le partage d'une vacation hospitalière, d'une colloc, d'un mendoute ou au détour d'un café, d'un verre, d'un goûter ou d'une BU.

A Fefe et Wawa,

Pour tout ce que vous m'avez apporté, professionnellement et humainement. En espérant être un peu moins mauvaise qu'escompté grâce à vos conseils.

A Toi, Léo,

Pour cette force et cette sérénité que tu m'apportes au quotidien.

Pour avoir réussi à dissiper mes craintes et mes angoisses.

Pour t'être rendu indispensable à mon bonheur.

Pour cette relation solide que nous avons construite ensemble et pour toutes ces années à venir que nous passerons, je l'espère, à vieillir main dans la main.

*A Gros papi,
A Mémère et Pépère,*

A tous, un immense Merci.

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS	13
INTRODUCTION	14
PARTIE I – Cancers ORL et radiothérapie	15
1. Les cancers ORL	16
1.1. Généralités (1,2,5–8)	16
1.2. Facteurs de risque	17
1.2.1. Alcool et tabac (2,6,8–11)	17
1.2.2. Les lésions pré-cancéreuses (LPC) (6,10)	17
1.2.3. Les papillomavirus humains et l’Epstein-Barr virus (2,7,12)	18
1.2.4. Facteurs nutritionnels (10,11)	18
1.2.5. Traumatismes locaux (2,6,13)	18
1.3. Diagnostic (5,6,8,14,15)	19
1.4. Traitements (6,8)	21
2. La radiothérapie ORL	21
2.1. Généralités (8,10,16)	21
2.2. Effets secondaires buccaux de la radiothérapie sur la sphère ORL (6,16)	22
2.2.1. Xérostomie et hyposialie (6,16–19)	23
2.2.2. L’ostéoradionécrose (6,16,20,21)	24
2.2.3. Dégradation de l’état dentaire et parodontal (21–23)	24
2.3. Prévention des effets secondaires (22,24,25)	25
PARTIE II – Les maladies carieuse et parodontale	26
1. Généralités sur la maladie carieuse et la maladie parodontale	27
1.1. La maladie carieuse (11,22,26–28)	27
1.2. La maladie parodontale (29)	28
2. Aspects microbiologiques de la maladie carieuse et parodontale	28
2.1. La flore buccale cariogène (28,30,31)	28
2.2. La flore buccale parodontopathogène (29–32)	29
2.3. Les moyens d’analyse de la flore buccale	30
2.3.1. Méthodes conventionnelles ou phénotypiques (30,31)	30
2.3.2. Méthodes génotypiques (30)	31
2.3.3. Méthode protéotypique (33,34)	31

PARTIE III - Influence de la radiothérapie ORL sur le microbiote buccal : revue	
systematique de la littérature	32
1. Introduction	33
1.1. Contexte	33
1.2. Objectifs	33
2. Matériels et méthodes	33
2.1. Méthodes de recherche des études	33
2.2. Critères d'inclusions	34
3. Résultats	35
3.1. Descriptions des études	35
3.1.1. Description des études exclues	35
3.1.2. Description des études incluses	36
3.2. Qualités des études incluses	44
3.3. Synthèse des résultats des études	45
4. Discussion	49
CONCLUSION	52
ANNEXES	53
BIBLIOGRAPHIE	59

LISTE DES ABREVIATIONS

- ANOVA (test statistique) : analysis of variance
- API (galerie API) : analytical profile index
- UFC : unité formant colonie
- DMF-S : decayed, missing, and filled surfaces
- DMF-T : decayed, missing, and filled teeth
- EBV : virus d'Epstein-Barr
- HPV : human papillomavirus
- IARC : international agency for research on cancer
- LPC : lésion pré-cancéreuse
- MALDI-TOF : matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight
- OMS : organisation mondiale de la santé
- ORL : Oto-rhino-laryngologie
- OTU : operational taxonomic unit
- PAE : pellicule acquise exogène
- PCR : polymerase chain reaction
- RCMI : radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité
- RCP : réunion de concertation pluridisciplinaire
- SFORL : société française ORL
- TNM (classification TNM) : T = tumeur N = adénopathies régionales M = métastases à distance
- UCNT : undifferentiated carcinomas of nasopharyngeal type
- VADS : voies aérodigestives supérieures

INTRODUCTION

500 000 nouveaux cas de cancer des voies aérodigestives supérieures (VADS) sont diagnostiqués chaque année dans le monde (1). En France en 2012 selon l'IARC, 14 600 personnes ont été touchées par ce type de cancer, avec un taux de mortalité de 4 800 personnes. Les cancers des VADS occupent le quatrième rang des cancers les plus fréquents chez les hommes et représentent 10% des cancers en France (2,3). La radiothérapie externe est un des traitements curatifs des cancers des VADS. Elle est réalisée dans plus de 70% des cas, seule ou associée à la chimiothérapie (4).

Les effets secondaires de la radiothérapie de la sphère ORL sont nombreux comme l'hyposialie, l'ostéoradionécrose ou encore les parodontopathies et la maladie carieuse. Ces dernières sont deux pathologies infectieuses qui impliquent des espèces bactériennes appartenant au microbiote buccal et qui sont responsables de la dégradation de l'état bucco-dentaire des patients.

Un certain nombre d'études ont analysé l'impact du traitement par radiothérapie externe sur la flore buccale des patients traités. Or, il n'existe à ce jour, à notre connaissance, aucune revue systématique des effets de la radiothérapie sur la flore buccale en relation avec les maladies carieuses et parodontales. L'objectif de notre thèse est donc de décrire l'influence de la radiothérapie ORL sur la composition de la flore buccale des patients traités à travers la réalisation d'une revue systématique de la littérature. En amont, nous consacrerons une première partie à la synthèse des données actuelles concernant les cancers ORL et la radiothérapie à l'aide d'une recherche bibliographique. Une seconde partie sera dédiée aux généralités concernant la maladie carieuse et parodontale et à leurs aspects microbiologiques.

PARTIE I – Cancers ORL et radiothérapie

1. Les cancers ORL

1.1. Généralités (1,2,5-8)

Les cancers de la sphère ORL, ou cancer des voies aérodigestives supérieures (VADS), sont des cancers localisés au niveau de la tête et du cou. Ils regroupent la cavité nasale, la cavité buccale, l'oropharynx, le nasopharynx, l'hypopharynx et le larynx. Les localisations multiples sont associées à une grande diversité du type tumoral, mais il s'agit dans 90% des cas de carcinomes épidermoïdes. Ces derniers sont des tumeurs malignes qui impliquent l'épithélium malpighien. La cavité orale, l'oropharynx et l'hypopharynx sont majoritairement atteints : ils représentent 75% des cas de cancer des VADS. L'atteinte du larynx est estimée à 22% des cas, celle du nasopharynx et des fosses nasales à 2% et enfin celle des cavités sinusiennes à 0,1%.

En 2017, le nombre de nouveaux cas de cancers des VADS en France était estimé à plus de 15 000 selon l'Institut National du Cancer, et associé à une morbidité d'environ 5 000 personnes. Les cancers de la sphère ORL sont la quatrième cause de décès par cancer chez l'homme en France. Le taux de survie de ces cancers est de 30 à 40% à 5 ans quel que soit le stade et la localisation tumorale. Sexes confondus, ils sont en cinquième position des cancers les plus fréquents après les cancers du sein, du côlon-rectum, de la prostate et du poumon. L'incidence des cancers des VADS en France est l'une des plus élevée d'Europe après la Hongrie.

Les hommes représentent environ 80% des nouveaux cas. Bien que les femmes soient moins touchées que les hommes, l'incidence au sein de la population féminine est en augmentation. Nous observons par ailleurs une diminution de l'incidence chez les hommes. La hausse du tabagisme et de la consommation d'alcool chez les femmes et leur diminution chez les hommes seraient en lien avec cette tendance. L'âge moyen de diagnostic est de 64 ans pour les femmes et de 60 ans pour les hommes.

1.2. Facteurs de risque

1.2.1. Alcool et tabac (2,6,8–11)

L'OMS considère le tabagisme chronique comme la première cause de décès évitable dans le monde. En plus de son rôle majeur dans l'apparition de nombreuses pathologies respiratoires et cardiovasculaires, le tabac est l'agent étiologique principal de nombreux cancers dont ceux des VADS (hors sinus et nasopharynx). Il est responsable de 54 à 87% des cancers de la sphère ORL. La fumée de tabac contient de nombreux agents chimiques carcinogènes c'est-à-dire des agents dont l'action chimique est apte à provoquer les mécanismes de la carcinogenèse. Le risque de développer un cancer des VADS est lié à la dose consommée, à la durée et à l'intensité de l'exposition. Il y a donc une corrélation entre l'âge de début d'exposition, la durée d'exposition, la dose journalière consommée et le risque carcinogène.

L'alcool est le second facteur de risque majeur des cancers de la sphère ORL dont les cibles électives sont, au niveau des VADS, la cavité buccale, l'oropharynx et l'hypopharynx. La consommation d'alcool est, en France, la seconde cause de mortalité évitable par cancer après le tabac. On estime que l'augmentation du risque de cancer des VADS par verre de boisson alcoolisée consommé au quotidien est de 168%.

Nous pouvons parler de synergie éthylo-tabagique lors de la consommation simultanée et chronique de tabac et d'alcool. Cette double intoxication est un problème majeur et est fréquemment rencontrée chez les patients atteints d'un cancer des VADS. Dans ce cas, les propriétés carcinogènes du tabac et de l'alcool ne sont pas additionnées mais multipliées.

1.2.2. Les lésions pré-cancéreuses (LPC) (6,10)

Les tumeurs des VADS peuvent apparaître *de novo* ou être précédées d'une LPC. L'OMS définit ces dernières comme « des altérations tissulaires au sein desquelles le cancer apparaît plus souvent que dans le tissu normal autologue ». Majoritairement, ces LPC sont causées par l'exposition alcoolo-tabagique. Les cancers des VADS imputables à l'évolution d'une LPC sont estimés à 20%.

1.2.3. Les papillomavirus humains et l'Epstein-Barr virus (2,7,12)

Les papillomavirus humains ou HPV (Human Papillomavirus) est le virus le plus souvent retrouvé dans les cancers des VADS. Il est présent dans 26% des cancers épidermoïdes de la sphère ORL. Les cancers des VADS à HPV positif (HPV+) touchent des patients plus jeunes que pour une étiologie de type alcool-tabagique et sont décrits comme de meilleur pronostic par rapport à une tumeur HPV négatif, quel que soit le stade, avec une plus grande radiosensibilité et chimiosensibilité.

Epstein Barr virus (EBV) est un virus responsable de cancers des VADS. Il représente un facteur de risque pour un type particulier de cancer de la sphère ORL à savoir l'UCNT (Undifferentiated Carcinomas of Nasopharyngeal Type). Ce type de cancer, dont l'étiologie est l'EBV, présente un haut potentiel métastatique et touche en majorité des patients jeunes sans la présence des facteurs de risque classiques (alcool et tabac).

1.2.4. Facteurs nutritionnels (10,11)

Les carences vitaminiques seraient également impliquées dans la survenue des cancers des VADS, en particulier un déficit en vitamines A et C. Dans le cadre d'un éthylysme chronique, ces carences sont souvent retrouvées et seraient responsables d'une anomalie de maturation du tissu épithélial favorisant la survenue de cancer. En revanche, la consommation de fruits et légumes serait un facteur protecteur.

1.2.5. Traumatismes locaux (2,6,13)

Un mauvais état bucco-dentaire favorise les cancers de la cavité buccale comme cela a été montré dans plusieurs études (13). Cependant, aucun lien entre l'amélioration de l'hygiène buccale et la baisse de la fréquence des cancers de la cavité buccale n'a été démontré par une étude récente.

1.3. Diagnostic (5,6,8,14,15)

Dans 70% des cas le diagnostic est posé à un stade tardif du développement tumoral (stade T3-T4). Ce retard de diagnostic a plusieurs origines : une croissance rapide et souvent indolore au départ, par négligence, déni, difficulté d'accès aux soins ou encore défaut d'orientation après consultation chez un professionnel de santé (médecin traitant ou chirurgien-dentiste).

Les symptômes qui peuvent révéler un cancer des VADS sont une douleur, une lésion muqueuse, une mobilité dentaire, un saignement ou encore une adénopathie cervicale. Bien que les lésions cancéreuses puissent être objectivées visuellement lors de l'examen clinique, notamment en bouche par la présence d'une lésion muqueuse bourgeonnante, ulcérée, pouvant saigner au contact, seule la biopsie de la lésion permet de poser le diagnostic. En effet, l'établissement du profil histologique de la tumeur est essentiel et permet de poser le diagnostic de certitude. Le bilan initial, qui suit les recommandations de la Société Française d'ORL (SFORL), est détaillé dans le tableau 1.

Le bilan initial va permettre, grâce au recueil des données cliniques et d'imageries, de caractériser le stade de la pathologie cancéreuse selon la classification TNM dans le but de déterminer la stratégie thérapeutique à adopter. Cette classification est un facteur pronostic majeur. A l'issue de ce bilan, une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) est organisée afin de synthétiser le dossier et de proposer une attitude thérapeutique.

Examen clinique	<ul style="list-style-type: none"> • Antécédents • Age, poids • Examen ORL complet et des aires ganglionnaires
Biopsie	
Bilan d'extension locorégionale	<ul style="list-style-type: none"> • Panendoscopie^(a) des VADS sous anesthésie générale • Scanner cervico-facial avec injection et/ou IRM cervico-faciale • Echographie chez le sujet obèse pour lequel le curage est incertain
Bilan d'extension à distance	<ul style="list-style-type: none"> • Radio pulmonaire (face + profil) • Scanner thoracique (si traitement lourd, si N3^(b), si ganglions sus-claviculaires) • Echographie abdominale (en fonction de l'examen clinique) • Scintigraphie osseuse (en fonction de l'examen clinique)
Bilan pré thérapeutique	<ul style="list-style-type: none"> • Bilan dentaire avec orthopantogramme (si traitement par chimio- et/ou radiothérapie est envisagé) • Bilan nutritionnel • Evaluation de l'état général • Consultation d'addictologie • Bilan social

Tableau 1 : Bilan initial dans le cadre de la prise en charge d'un patient atteint d'un cancer des VADS

(a) Panendoscopie : exploration visuelle de la muqueuse de l'ensemble des voies aérienne et digestive supérieures. Elle comprend un examen de la cavité buccale, une pharyngo-laryngoscopie directe, une bronchoscopie, une œsophagoscopie, ainsi qu'une palpation du cou (14)

(b) N3 : il s'agit du dernier stade de l'évaluation de l'extension lymphatique N. Le stade N3 correspond à la présence de métastases dans un ganglion lymphatique supérieures à 6 cm dans leur plus grande dimension.

1.4. Traitements (6,8)

Plusieurs armes thérapeutiques existent pour le traitement des pathologies cancéreuses des VADS. Le stade d'évolution du cancer, défini lors du bilan initial, ainsi que sa localisation orientent le type de traitement utilisé. La stratégie thérapeutique s'articule autour de trois moyens thérapeutiques, utilisés seuls ou combinés, à savoir : la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie. L'association de la chirurgie et de la radiothérapie est le plus souvent employée.

2. La radiothérapie ORL

2.1. Généralités (8,10,16)

La radiothérapie est un traitement locorégional : elle agit directement sur la zone cancéreuse et sur sa proche périphérie. Dans la majorité des cas, une radiothérapie par voie externe est entreprise. Cette technique nécessite de faire un compromis entre irradier suffisamment les tissus cancéreux et au minimum les tissus sains adjacents.

La radiothérapie par voie externe peut être employée seule ou associée à une chimiothérapie (traitement d'induction préalable à la radiothérapie ou association concomitante à l'irradiation). Après une chirurgie, la radiothérapie curative est classiquement délivrée en 5 à 6 semaines. Pour une radiothérapie curative exclusive, le temps de traitement est d'environ 7 semaines. Ce type de traitement est réalisé en ambulatoire. Le patient vient au centre de radiothérapie afin d'effectuer sa séance de traitement, qui dure environ 10 minutes. Un système de contention est utilisé pour chaque séance de soin. Il est réalisé avant le scanner de repérage afin d'y inscrire des repères pour le repositionnement de l'appareil de radiothérapie. Cette contention est un masque personnalisé thermoformé qui permettra un repositionnement du patient à l'identique pour chaque séance de radiothérapie.

Depuis une décennie, de nouvelles techniques plus sophistiquées ont vu le jour afin de se rapprocher d'un index thérapeutique optimal (qui se traduirait s'il existait par 100% de contrôle local tumoral et 0% de toxicité) supplantant la radiothérapie bidimensionnelle (ou conventionnelle). Elles s'appuient sur l'utilisation des imageries médicales les plus avancées, de logiciels de calcul de la dose délivrée performants et d'accessoires de contention sophistiqués.

- La radiothérapie conformationnelle

Cette technique permet de conformer au mieux le traitement à la géométrie tridimensionnelle de la tumeur. Les avantages qu'apporte la radiothérapie conformationnelle sont la diminution de la morbidité des tissus sains voisins (pour une même dose délivrée en radiothérapie conventionnelle) et l'augmentation de la dose dans la tumeur améliorant ainsi le contrôle tumoral. Ceci aboutit à l'optimisation de l'index thérapeutique en limitant les effets post-radiques.

- La radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité (RCMI)

La RCMI est une forme plus aboutie de la radiothérapie conformationnelle puisqu'elle permet de modifier la dose au sein même du champ d'irradiation. Cette technique est opérationnelle en France depuis les années 2000. Elle permet ainsi d'épargner les organes à risque comme les glandes salivaires, les yeux, le tronc cérébral ou encore la moelle épinière. Elle permet de couvrir les volumes cibles de manière plus efficace avec une homogénéité accrue. On peut ainsi augmenter les doses tout en ayant un meilleur index thérapeutique. Le fractionnement de la dose totale ou du temps total est possible avec la RCMI. Plusieurs protocoles sont donc possibles : hyperfractionné avec une augmentation de la dose pour un temps inchangé, accéléré avec une diminution du temps total pour une dose inchangée et très accéléré avec une dose et un temps diminués. Ces techniques fractionnées n'ont que peu d'impact sur la survie ainsi que sur la toxicité tardive. La progression rapide des cancers épidermoïdes des VADS justifie l'emploi du protocole accéléré.

2.2. Effets secondaires buccaux de la radiothérapie sur la sphère ORL (6,16)

Les complications de la radiothérapie sont les effets secondaires de la radiothérapie externe. Plusieurs types d'effets secondaires sont à distinguer : les toxicités aiguës qui surviennent au cours de l'irradiation ou dans les 3 mois suivant celle-ci, disparaissant majoritairement en moins de 6 mois, et les toxicités tardives survenant 6 mois après la fin de l'irradiation et jusqu'à plusieurs dizaines d'années après. Ces deux catégories d'effets secondaires sont indépendantes. Ainsi, la sévérité des toxicités aiguës ne prédit pas la sévérité des toxicités tardives. Le type d'irradiation utilisé est exclusivement mis en cause. Pour les effets précoces, la dose délivrée par fraction et la durée totale du traitement sont déterminants, alors que ce sont la dose délivrée par fraction, la durée entre chaque fraction et la dose totale reçue en fin de traitement qui le sont pour les effets tardifs.

L'hyposialie et la xérostomie, l'ostéoradionécrose ou encore les parodontopathies et la maladie carieuse font partie des effets secondaires fréquemment rencontrés lors de la radiothérapie par voie externe.

2.2.1. Xérostomie et hyposialie (6,16–19)

La salive est produite par les glandes salivaires majeures (glandes parotides, glandes sous-maxillaires et glandes sublinguales) et les glandes salivaires mineures. La salive a un rôle polyvalent au sein de la sphère ORL. Elle participe également à l'homéostasie de l'écosystème buccopharyngé et laryngé, et à l'élocution et la déglutition. Elle participe à la protection des muqueuses et à leur cicatrisation en cas d'agression et contribue à la préservation de l'intégrité de l'émail dentaire.

Les glandes parotides ne sont pas considérées comme des aires de drainage des cancers ORL, et peuvent être exclues du champ d'irradiation. Les glandes salivaires, de par leur situation anatomique, sont en général proches du volume cible anatomique de la plupart des cancers de la tête et du cou, ce qui entraîne en général des dommages radio-induits même de faible intensité. Les mécanismes de radiosensibilité des glandes salivaires sont encore mal compris. En effet, les glandes salivaires sont composées de cellules très différenciées donc en théorie radiorésistantes. Or, la diminution du débit salivaire survient rapidement après l'irradiation suggérant ainsi une grande radiosensibilité. La diminution du débit salivaire dégrade de façon marquée la qualité de vie des patients. L'hyposalivation induit une xérostomie qui est par définition un symptôme subjectif de bouche sèche. Une diminution de la salive augmente le risque de déminéralisation dentaire, de caries et d'infections buccales telles qu'une candidose. En effet, le rôle autonettoyant de la salive n'est plus efficace et son rôle antimicrobien n'est plus optimal. L'hyposalivation peut aussi être responsable de mucites chroniques puisque le rôle lubrifiant et protecteur de la salive n'est plus assuré, avec apparition de fissures linguales douloureuses pour le patient. Des troubles de la digestion et de la déglutition sont aussi liés à l'hyposalivation puisque la salive joue un rôle dans la formation du bol alimentaire et dans les premières étapes de la digestion (présence d'enzyme dans la composition salivaire comme l'amylase). Enfin, les substances gustatives des aliments interagissent chimiquement avec la salive : une dysgueusie peut donc apparaître.

Suite au traitement de radiothérapie, la récupération salivaire, lorsqu'elle est possible, est progressive et ce parfois sur plusieurs années.

2.2.2. L'ostéoradionécrose (6,16,20,21)

L'ostéoradionécrose est une nécrose osseuse secondaire aux rayonnements ionisants. Elle est due à l'altération des capacités de défense et de cicatrisation du tissu osseux mandibulaire ou maxillaire. Le potentiel de régénération osseuse est limité. Ainsi, un facteur déclenchant comme une extraction dentaire ou un traumatisme sur un os irradié peut ainsi déclencher une ostéoradionécrose dite secondaire. Afin de prévenir ce risque, l'éradication des foyers infectieux déclarés ou potentiels situés dans le champ d'irradiation est nécessaire. Une consultation auprès d'un chirurgien-dentiste est réalisée systématiquement avant d'entreprendre le traitement de radiothérapie.

2.2.3. Dégradation de l'état dentaire et parodontal (21-23)

La modification qualitative et quantitative de la salive est responsable d'une dégradation de l'état dentaire et parodontal.

La salive a pour rôle de protéger les surfaces amélares par sa capacité à former la pellicule acquise exogène (PAE) qui agit comme un lubrifiant. De plus le pouvoir tampon de la salive inhibe les phénomènes de déminéralisation en contrôlant la neutralité du pH salivaire d'une part, et en renforçant la charge minérale de surface par sursaturation locale d'éléments tels que le calcium, le phosphate et le fluor d'autre part. Ainsi les phénomènes de maturation et de reminéralisation des cristaux d'hydroxyapatite après attaque acide sont possibles. Tous ces phénomènes protecteurs ne sont plus efficaces en cas d'hyposialie : l'émail est plus vulnérable.

S'ajoute à cela une suppression du rôle mécanique de nettoyage de la salive qui dans des conditions physiologiques retarde la formation de la plaque dentaire. La salive est en quantité insuffisante pour remplir son rôle mais est également qualitativement inapte. En effet, la dégénérescence plus rapide des acini séreux par rapport aux acini muqueux rend la salive plus épaisse et plus visqueuse. L'accumulation de plaque dentaire induit alors une gingivite, initiant ainsi les désordres parodontaux. L'hyposialie augmente significativement les atteintes carieuses puisque les fonctions protectrices salivaires citées précédemment ne sont plus remplies.

2.3. Prévention des effets secondaires (22,24,25)

La prévention des effets secondaires commence avant même le début des séances de radiothérapie. La consultation pré-radiothérapie auprès d'un chirurgien-dentiste est un préalable indispensable. Cela permet d'identifier et d'éliminer les foyers infectieux, de réaliser les soins nécessaires et de dispenser au patient des conseils d'hygiène bucco-dentaire et alimentaire adaptés.

Une gouttière thermoformée sera réalisée, avant le traitement, afin de mettre en place une supplémentation en fluor grâce à la mise en place de gel fluoré à 1% dans l'intrados. Le port de la gouttière dure 5 minutes par jour dès la fin du traitement de radiothérapie, après la résolution des mucites précoces. Cette supplémentation en fluor est généralement recommandée à vie.

Un suivi régulier chez le chirurgien-dentiste est indispensable. Une visite tous les trois mois est recommandée. Cela permet de contrôler l'hygiène bucco-dentaire du patient, de mettre en place des moyens professionnels de contrôle de plaque et de réaliser un détartrage si nécessaire. Tout ceci dans le but d'éviter une dégradation de l'état bucco-dentaire du patient, fragilisé par l'hyposalivation. Le maintien d'une bonne santé parodontal prévient le risque d'ostéoradionécrose.

Au cours de la radiothérapie, les actes chirurgicaux endobuccaux sont déconseillés. Une antibioprofylaxie et une antibiothérapie jusqu'à cicatrisation seront nécessaires si l'acte chirurgical ne peut être évité.

Enfin, des précautions sont à prendre après le traitement de radiothérapie. Le choix entre soins conservateurs, extraction ou abstention se pose pour les dents situées dans la zone d'irradiation. L'avis du radiothérapeute est recommandé. En cas d'acte chirurgical à réaliser il sera nécessaire de mettre en place une antibioprofylaxie et une antibiothérapie jusqu'à cicatrisation, d'employer un anesthésiant sans vasoconstricteur et de réaliser systématiquement une suture gingivale.

PARTIE II – Les maladies carieuse et parodontale

1. Généralités sur la maladie carieuse et la maladie parodontale

1.1. La maladie carieuse (11,22,26–28)

La maladie carieuse est une maladie infectieuse multifactorielle. Le processus carieux est responsable d'une destruction localisée de la surface dentaire, initiée par la décalcification des tissus durs de la dent, suivie par la lyse enzymatique des structures organiques et menant à la formation d'une cavité. Les lésions carieuses sont donc les symptômes de la pathologie carieuse.

La production de sous-produits acides lors de la fermentation des glucides alimentaires par certaines bactéries est à l'origine de ce processus de déminéralisation. Plusieurs facteurs entrent en jeu, et leur action simultanée est requise : l'hôte (caractéristiques du tissu dentaire et de la salive), les bactéries cariogènes (détaillées en 2.1. La flore buccale cariogène), les facteurs comportementaux (l'alimentation, la consommation de sucres) et le temps de contact entre ces différents facteurs.

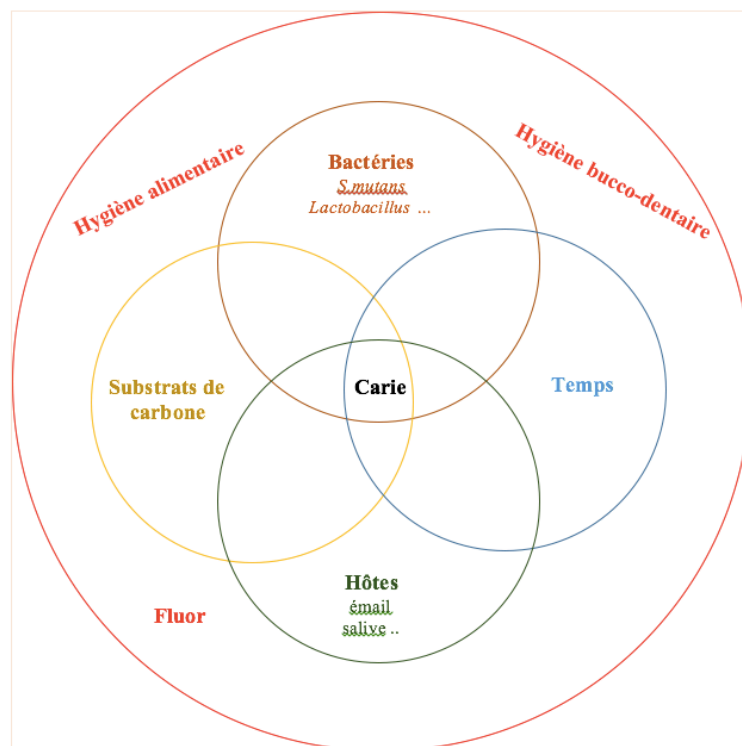


Figure 1 : Schéma de Keyes

Les caries radio-induites ont un aspect qui leur est propre. Les attaques carieuses commencent au niveau du collet des dents et progressent, rapidement, en nappe. Elles prennent donc une forme circulaire au niveau de la jonction amélo-cémentaire et gagnent peu à peu toute la surface dentaire pouvant aboutir à la fracture de la dent. Les caries radio-induites ne touchent pas exclusivement les dents incluses dans le champ de l'irradiation mais l'ensemble de la dentition. Leur développement est généralement observé 4 à 6 mois après la radiothérapie justifiant ainsi les méthodes préventives développées précédemment.

1.2. La maladie parodontale (29)

Les maladies parodontales sont des maladies inflammatoires multifactorielles d'origine bactérienne classiquement divisées en gingivites (sans perte d'attache) et parodontites (avec perte d'attache et destruction des tissus de soutien de la dent).

Les parodontites se développent en général à partir d'une gingivite. Tout comme pour la maladie carieuse, la maladie parodontale s'établit lors d'un déséquilibre de la flore buccal en faveur d'une flore parodontopathogène au sein de la plaque dentaire. Cela entraîne une inflammation mais aussi des réponses immunitaires spécifiques avec un potentiel de destruction. Il est important de souligner que la consommation de tabac et d'alcool favorise ce type de pathologies.

L'hyposialie post-radique limitant les mécanismes protecteurs de la salive, favorise le développement de maladies parodontales par l'accumulation de plaque dentaire. Les atteintes du parodonte peuvent être le facteur déclenchant d'une ostéoradionécrose.

2. Aspects microbiologiques de la maladie carieuse et parodontale

2.1. La flore buccale cariogène (28,30,31)

Les bactéries cariogènes sont indispensables à la formation de carie dentaire. *Streptococcus mutans* est l'agresseur principal : cette bactérie est acidurique (elle peut vivre en milieu acide) et acidogénique (elle produit des acides organiques). Elle possède de nombreux facteurs de virulence détaillés dans le tableau 2. Un de ces principaux facteurs de virulence est son aptitude à adhérer aux surfaces dures de la dent.

Facteurs de virulence	Rôle
- Synthèse de polymères extracellulaires	Adhésion aux surfaces dentaires
- Synthèse de polymères intracellulaires	Survie bactérienne Production d'acides lors de carence en saccharose (dégradation de ces polymères par une glycogène-phosphorylase)
- Acidogénèse (production d'acides)	Déminéralisation des tissus dentaires
- Acidotolérance (résistance aux acides)	Survie en milieu acide
- Production de dextranases ou fructanases inductibles	Apport de glucose ou de fructose en cas de carence en nutriment (hydrolyse des polymères extracellulaires)

Tableau 2 : facteurs de virulence de *S. mutans*

Les lactobacilles sont également impliqués dans le processus carieux et sont retrouvés en grand nombre en cas de pathologie carieuse en particulier dans la dentine cariée profonde. Ceci pourrait indiquer que les lactobacilles sont plus responsables de la progression de la maladie que de son initiation. Tout comme *S. mutans*, les lactobacilles sont acidogènes et acidorésistants. Les espèces les plus fréquentes sont *L. acidophilus*, *L. casei*, *L. oris*, *L. plantarum* et *L. salivarius*.

Enfin, des *Actinomyces* sont également impliqués dans le processus carieux et plus particulièrement *A. viscosus* et *A. naeslundii*.

2.2. La flore buccale parodontopathogène (29–32)

La gingivite, provoquée par l'accumulation de plaque supragingivale, est due à une flore non spécifique (flore mixte de la plaque dentaire). Les parodontites quant à elles sont associées à des bactéries spécifiques. La grande majorité des pathogènes sont de type anaérobie.

Nous retiendrons trois espèces en particulier, qui possèdent de nombreux facteurs de virulence nécessaires à la destruction du parodonte : *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis* et *Treponema denticola*.

2.3. Les moyens d'analyse de la flore buccale

2.3.1. Méthodes conventionnelles ou phénotypiques (30,31)

Les méthodes dites conventionnelles reposent sur la mise en culture des prélèvements et l'identification des colonies capables de se développer dans les conditions de culture sélectionnées (type de gélose, conditions aérobies/anaérobies).

Divers caractères phénotypiques peuvent être évalués afin d'identifier l'espèce bactérienne : morphologiques, moléculaires, métaboliques ou encore leur sensibilité aux antibiotiques (**Tableau 3**).

Ces techniques ne permettent pas de détecter les bactéries non cultivables et ne sont pas adaptées pour l'identification de bactéries à croissance lente ou difficile. Elles sont aussi opérateurs dépendants (interprétation subjective de certains tests phénotypiques) et l'expression des phénotypes bactériens est largement tributaire des variables environnementales. Tout ceci peut par conséquent, introduire des difficultés dans le processus d'identification

Caractères morphologiques macroscopiques et microscopiques	<ul style="list-style-type: none">- Morphologie des colonies- Morphologie bactérienne- Mobilité- Coloration (exemple : coloration de Gram)
Critères moléculaires	<ul style="list-style-type: none">- Recherches de toxines- Recherches d'antigènes- Recherches d'enzymes
Critères métaboliques	<ul style="list-style-type: none">- Croissance (en fonction de la température, du pH, de la salinité, des conditions d'aérobie ou d'anaérobie)- Tests unitaires d'orientation rapide (catalase, oxydase ...)- Galerie d'identification (Système API)
Sensibilité aux antibiotiques	<ul style="list-style-type: none">- Détermination de la concentration minimale inhibitrice- Détermination de la concentration minimale bactéricide

Tableau 3 : Méthodes conventionnelles d'identification, exemples de critères et de caractères utilisés

2.3.2. Méthodes génotypiques (30)

Les méthodes moléculaires font appel à des techniques fondées sur l'étude de séquences d'ADN ou d'ARN. Chaque espèce possède dans son génome au moins une séquence d'acide nucléique, que ce soit sous forme d'ADN ou d'ARN, qui lui est propre et qui la distingue donc des autres espèces. Ces techniques moléculaires permettent rapidement et simultanément de détecter, identifier et même quantifier des bactéries à partir d'un prélèvement. Elles permettent de s'affranchir des techniques conventionnelles et la préservation de la vitalité cellulaire n'est pas nécessaire (contrairement aux méthodes de culture). Les méthodes les plus courantes reposent sur l'utilisation de sondes nucléiques par hybridation (hybridation directe - dot and slot blot – ou après électrophorèse : Southern blot) et sur l'amplification génique (amplification de la cible dans les méthodes PCR : Polymerase Chain Reaction)

2.3.3. Méthode protéotypique (33,34)

La méthode protéotypique ou spectrométrie de masse, est la méthode d'identification bactérienne la plus récente. Elle est plus connue sous le nom MALDI-TOF pour Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization-Time of Flight. Cette méthode d'identification est rapide, fiable et peu coûteuse.

Le principe de la spectrométrie de masse est d'obtenir le spectre de protéines bactériennes issues soit de colonies, soit de prélèvements biologiques. Le spectre d'analyse obtenu est comparé à une base de données de bactéries de référence. La mise à jour grandissante des profils protéiques dans les principales bases de données rend ces identifications de plus en plus précises.

**PARTIE III - Influence de la radiothérapie ORL sur
le microbiote buccal : revue systématique de la
littérature**

1. Introduction

1.1. Contexte

La radiothérapie, pour traiter les patients ayant un cancer ORL, est responsable à long terme d'hyposialie, d'ostéoradionécrose, mais aussi de maladies carieuses et/ou parodontales comme nous l'avons exposé précédemment. Des revues de la littérature existent sur ce sujet (35). Ces deux pathologies impliquent des espèces bactériennes appartenant au microbiote buccal. Un certain nombre d'études ont analysé l'impact de la radiothérapie sur la flore buccale des patients traités. Or il n'existe, à notre connaissance, à ce jour, aucune revue systématique de la littérature sur les effets de la radiothérapie sur la flore buccale en relation avec les maladies carieuses et parodontales.

1.2. Objectifs

L'objectif de cette étude est de décrire l'influence de la radiothérapie ORL sur la composition de la flore buccale, responsable de la dégradation de l'état bucco-dentaire des patients traités.

2. Matériel et méthodes

2.1. Méthodes de recherche des études

Une recherche électronique a été effectuée sur les bases de données PubMed, Scopus et Science Direct en utilisant une combinaison des mots-clefs suivants :

- « Oral microbiota » « Oral microflora »
- « Head and neck cancer »
- « Radiotherapy » « radiation therapy »

Les références bibliographiques des articles présélectionnés par cette première recherche ont fait l'objet d'une recherche manuelle sur ces mêmes bases de données.

2.2. Critères d'inclusions

Les articles répondant aux critères suivants ont été inclus dans notre revue :

- Etudes comparatives, études de cohorte, cas/témoins et séries de cas
- Articles en langues anglaise et française
- Articles ultérieurs à 1990
- Application sur l'homme
- Population majeure

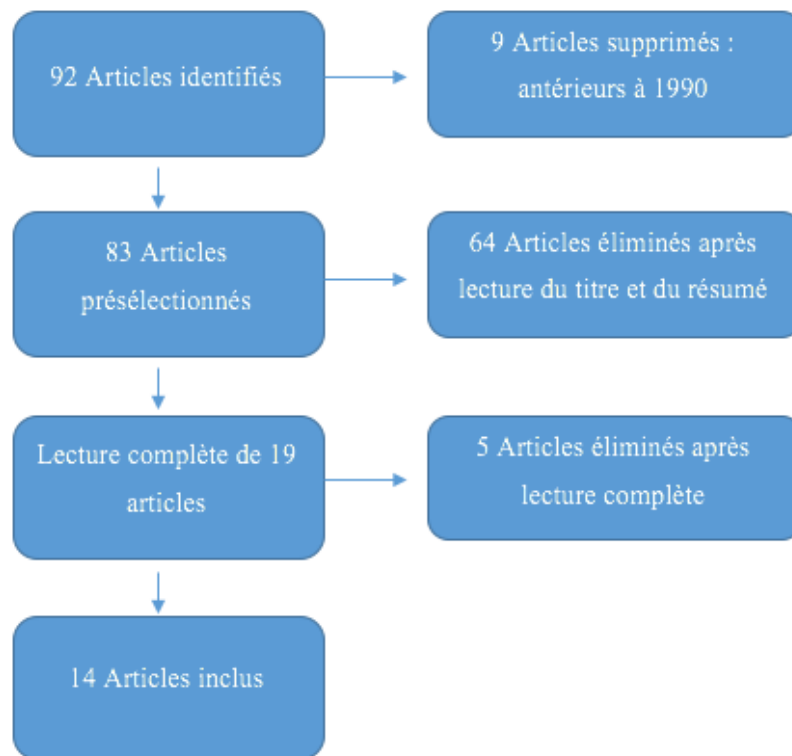


Figure 2 : Méthodologie du flux de recherche de la revue systématique

3. Résultats

3.1. Descriptions des études

3.1.1. Description des études exclues

Etude	Motif de l'exclusion
<u><i>Subgingival microbiota of shallow periodontal pockets in individuals after head and neck irradiation</i> (36)</u>	<u>Etude non pertinente</u> : Etude observationnelle de cohorte comparant la flore bactérienne sous-gingivale de deux groupes de patients ayant reçu un traitement par radiothérapie d'un cancer ORL. L'index parodontal des 2 groupes n'est pas similaire. L'étude se base sur des prélèvements post-radiothérapie réalisés en un seul temps (pas de suivi de l'évolution de la flore bactérienne sous-gingivale).
<u><i>The relationships among fluoride, cariogenic oral flora, and salivary flow rate during radiation therapy – Epstein et al. 1998</i> (37)</u>	<u>Hors sujet</u> : Etude de cohorte s'intéressant à l'impact de l'utilisation d'un traitement préventif durant la radiothérapie sur la composition de la flore buccale et de son évolution. Pas de groupe témoin.
<u><i>Oral microflora in subjects with reduced salivary secretion – Almstahl et al. 1999</i> (38)</u>	<u>Hors sujet</u> : Etude cas-témoins ne prenant pas en compte la radiothérapie comme facteur de l'hyposialie.
<u><i>Influence of préventive dental treatment on mutans streptococci counts in patients undergoing head and neck radiotherapy – Meca et al. 2010</i> (39)</u>	<u>Hors sujet</u> : Comparaison de l'évolution de la composition de la flore buccale entre différents groupes avec différents traitements préventifs.
<u><i>Investigation of salivary function and oral microbiota of radiation caries-free people with nasopharyngeal carcinoma – Zhang et al. 2015</i> (40)</u>	<u>Hors sujet</u> : Cette étude cas-témoins compare le débit, le pH, le pouvoir tampon salivaire et la composition de la flore buccale entre deux groupes de patients ayant été traités par radiothérapie pour un cancer ORL. Le premier groupe est constitué de patients sans carie radio-induite, le second groupe est constitué de patients atteints de caries radio-induites : prélèvement en un seul temps sans comparaison avec un groupe témoin.
<u><i>Effects of intensity-modulated radiotherapy on human oral microflora – Shao et al. 2015</i> (41)</u>	<u>Hors sujet</u> : Etude comparative de deux techniques de radiothérapie et leurs répercussions sur la composition de la flore buccale : la radiothérapie à modulation d'intensité et la radiothérapie conventionnelle.
<u><i>Oral complication at six months after radiation therapy for head and neck cancer – Lalla et al. 2017</i> (42)</u>	<u>Hors sujet</u> : Etude multicentrique de cohorte dont l'analyse de la composition de la flore buccale n'est pas prise en compte bien que l'augmentation du risque carieux soit étudiée. Les autres complications étudiées sont les mucites orales, les douleurs buccales et l'hyposalivation.

3.1.2. Description des études incluses

- Oral colonization of aerobic and facultatively anaerobic gram-negative rods and cocci in irradiated, dentate, xerostomic individuals – Leung et al. 2001 (43)

Méthodes	- Etude observationnelle : cohorte
Participants	- inclusion de 33 patients ayant été traités par radiothérapie pour un carcinome nasopharyngé : <ul style="list-style-type: none"> • <u>Groupe A</u> : 25 sujets âgés de moins de 60 ans • <u>Groupe B</u> : 8 sujets âgés de 60 ans ou plus - inclusion de 30 sujets sains correspondant à l'âge et au sexe des individus des groupes patients, répartis en 2 groupes : <ul style="list-style-type: none"> • <u>Groupe C</u> : 20 sujets âgés de moins de 60 ans • <u>Groupe D</u> : 10 sujets âgés de 60 ans ou plus
Interventions	- Examen clinique bucco-dentaire, traitement et mesures d'hygiène : <ul style="list-style-type: none"> - motivation à l'hygiène - application quotidienne de fluor - détartrage et polissage - traitement des lésions carieuses - extractions dentaires - application topique d'un anti-fongicide pour les patients atteints d'une candidose buccale - convocation 3 mois après l'examen clinique d'inclusion et prélèvement du produit de rinçage buccal, mesure du flux salivaire, du pH salivaire et prélèvement de salive stimulée
Analyse	- Dilution et étalement sur gélose pour identification - Extraction d'ADN et analyse par électrophorèse - Analyse informatique des données avec le logiciel Statview 4.5 : test de Bonferroni, test exact de Fisher, corrélation de Spearman

- *Non mutans streptococci in patients receiving radiotherapy in head and neck area – Tong et al. 2003 (44)*

Méthodes	- Etude observationnelle : cas-témoins
Participants	- groupe patient : 12 patients atteints d'un carcinome du nasopharynx devant recevoir un traitement par radiothérapie <ul style="list-style-type: none"> - moyenne d'âge de 45.3 ans (patients âgés de 25 à 68 ans) - pas d'autre pathologie et pas d'antécédent de radiothérapie. - groupe contrôle : 12 sujets allant de pair avec les sujets du groupe patients (sexe, âge, état bucco-dentaire similaires)
Interventions	- Récolte des échantillons après rinçage de la bouche avec une solution saline durant 60 s dans des tubes à essai stériles à trois reprises : avant la radiothérapie, juste après la fin du traitement puis un mois après la fin de la radiothérapie. - Récolte des échantillons du groupe témoin effectuée de la même manière que pour le groupe patient mais en un seul temps.
Analyse	- Mise en culture sur différentes géloses et comptage des colonies - Amplification et identification par séquençage du gène de l'ARN16S - Analyse statistique informatique grâce au test exact de Fisher ou au test de Student en fonction des variables analysées.

- *The persistence of Streptococcus mutans in nasopharyngeal carcinoma patients after radiotherapy – Meng et al. 2005 (45)*

Méthodes	- Etude observationnelle : cohorte
Participants	-10 patients atteints d'un cancer du nasopharynx et recevant un traitement par radiothérapie : <ul style="list-style-type: none"> - moyenne d'âge de 41 ans (patients âgés de 21 ans à 67 ans) - aucun antécédent de traitement par radiothérapie ou de chimiothérapie - aucune prise d'antibiotique 2 semaines avant le début de l'étude et des premiers prélèvements. - ne présentant pas d'autres pathologies pouvant être associées à une xérostomie - ayant au minimum 10 dents naturelles en bouche
Interventions	- Examen dentaire, effectué par le même examinateur tout au long de l'étude, bilan bucco-dentaire, indice CAOD-F, prélèvement de salive stimulée et non stimulée, prélèvement de plaque dentaire. - Examen en 4 temps : avant, immédiatement après, 3 mois après, 6 mois après la fin de la radiothérapie
Analyse	- Mesure du pH et du pouvoir tampon de chaque prélèvement de salive - Mise en culture sur gélose, isolement des colonies de streptocoques après identification visuelle et extraction de l'ADN pour analyser les différents génotypes présents. - Analyse informatique des données

- Prospective study of the long term change of the oral flora after radiation therapy – Al-Nawas et al. 2005 (46)

Méthodes	- Etude observationnelle : cohorte
Participants	- Inclusion de 32 patients atteints d'un carcinome épidermoïde de la sphère ORL allant recevoir un traitement par radiothérapie avec une dose cumulée supérieure à 30 Gy - 10 patients perdus de vue au cours de l'étude, analyses effectuées sur 22 patients : - 7 femmes et 15 hommes - moyenne d'âge de 47.9 ans
Interventions	- Examen bucco-dentaire réalisé en 4 temps différents (avant, 3 mois après, 6 mois après, 12 mois après le début de la radiothérapie) : indice de plaque, indice CAOD-F, prélèvement au niveau de poches parodontales avec des pointes papiers stériles (12 patients sur 22), prélèvement de salive stimulée.
Analyse	- Etalement sur gélose, identification et comptage manuel pour les bactéries cariogènes. - Flore parodontopathogène analysée par PCR à partir d'une sonde du commerce - Le test de Wilcoxon a été utilisé pour les variables continues appariées - Le test de Friedman a été utilisé pour la comparaison des variables non continues

- Microflora in oral ecosystems in subjects with radiation-induced hyposalivation – Almstahl et al. 2008 (47)

Méthodes	- Etude observationnelle : cas-témoins
Participants	- 13 patients ayant terminé depuis 6 à 8 mois leur traitement par radiothérapie dans la région ORL. 9 hommes et 4 femmes avec une moyenne d'âge de 53±8 ans ayant un minimum de 16 dents naturelles en bouche. - Un groupe contrôle a été constitué
Interventions	- Examen pré-radiothérapie : radiographie panoramique, 4 radiographies intra-buccales type bite-wings, soins réalisés si nécessaires, prescription d'une gouttière de fluoruration à porter 5 min/j pendant 2 mois - Convocation 6 à 8 mois après la radiothérapie pour 2 séances d'examen à 10 jours (± 4 jours) au cours desquelles ont été effectués : - 2 prélèvements de salive : non stimulée et stimulée - prélèvements de plaque dentaire sur le dos de la langue, la muqueuse buccale et le vestibule, au niveau molaire + prélèvement intrasulculaire à l'aide de pointes papiers stériles au niveau de quatre sites différents
Analyse	- Mise en culture sur différentes géloses pour identification et comptage des colonies bactériennes. - En cas de doute, utilisation de galerie API pour identification.

- Oral microbial carriage in oral squamous cell carcinoma patients at the time of diagnosis and during radiotherapy – a comparative study –Sonalika et al. 2012 (48)

Méthodes	- Etude observationnelle : cohorte
Participants	- Inclusion de patients atteints d'un cancer épidermoïde buccal devant être traités par radiothérapie après chirurgie d'ablation tumorale. Dose cumulée reçue de 60Gy. - Inclusion de 72 sujets répartis en deux groupes contrôles : - 35 sujets sains, d'âge et de sexe similaires au groupe patient, non-fumeurs - 37 sujets sains, d'âge et de sexe similaires au groupe patient, fumeurs
Interventions	- Prélèvements de salive non stimulée en 3 temps pour le groupe patient - au moment du diagnostic - en milieu de radiothérapie, après chirurgie (14 ^{ème} /16 ^{ème} jour de radiothérapie) - en fin de radiothérapie (28 ^{ème} /30 ^{ème} jour de radiothérapie) - Prélèvement de salive non stimulée en 1 seul temps pour les groupes contrôles
Analyse	- Mise en culture sur différentes géloses et incubation. Identification des micro-organismes grâce à leur morphologie et leurs propriétés métaboliques - Analyses statistiques grâce au test du χ^2 , test z, Kruskal Wallis, Mann Whitney, Friedman et Wilcoxon en fonction des variables étudiées.

- Exploring the Dynamic Core Microbiome of Plaque Microbiota during Head-and-Neck Radiotherapy Using Pyrosequencing -Hu et al. Février 2013 (49)

Méthodes	- Etude observationnelle : cohorte
Participants	- Inclusion de 8 patients devant être traités par radiothérapie dans le cadre d'un cancer intéressant la sphère ORL, sujets âgés de 26 à 70 ans, n'ayant pas eu de traitement antibiotique durant les 3 mois précédant l'inclusion à l'étude, pas de syndrome de Sjögren ou autre pathologie associée à une xérostomie - inclusion des glandes salivaires principales dans le champ de radiothérapie
Interventions	- Prélèvements de plaque dentaire en 7 temps avant et pendant la radiothérapie : - T0 : avant le début de la radiothérapie (prélèvement témoin) - T1 : première semaine de traitement (dose cumulée de 10Gy) - T2 : seconde semaine de traitement (dose cumulée de 20Gy) - T3 : troisième semaine de traitement (dose cumulée de 30Gy) - T4 : quatrième semaine de traitement (dose cumulée de 40Gy) - T5 : cinquième semaine de traitement (dose cumulée de 50Gy) - T6 : sixième semaine de traitement (dose cumulée de 60Gy)
Analyse	- Analyse bio-informatique des données récoltées après pyroséquençage du gène de l'ARN 16S.

- Characterization of oral bacterial diversity of irradiated patients by high-throughput sequencing - Hu et al. Mars 2013 (50)

Méthodes	- Etude observationnelle : cohorte
Participants	- Inclusion de 8 patients devant être traités par radiothérapie pour une pathologie cancéreuse de la sphère ORL - moyenne d'âge : 45 ans, n'ayant pas eu de traitement antibiotique durant les 3 mois précédant l'inclusion à l'étude, pas de syndrome de Sjögren ou autre pathologie associée à une xérostomie - Inclusion des glandes salivaires principales dans le champ de radiothérapie
Interventions	- Prélèvements de plaque dentaire en 7 temps avant et pendant la radiothérapie : - T0 : avant le début de la radiothérapie (prélèvement témoin) - T1 : première semaine de traitement (dose cumulée de 10Gy) - T2 : seconde semaine de traitement (dose cumulée de 20Gy) - T3 : troisième semaine de traitement (dose cumulée de 30Gy) - T4 : quatrième semaine de traitement (dose cumulée de 40Gy) - T5 : cinquième semaine de traitement (dose cumulée de 50Gy) - T6 : sixième semaine de traitement (dose cumulée de 60Gy)
Analyse	- Analyse bio-informatique basée sur le pyroséquençage du gène de l'ARNr 16S

- Changes of saliva microbiota in nasopharyngeal carcinoma patients under chemoradiation therapy - Xu et al. 2014 (51)

Méthodes	- Etude observationnelle : cas-témoins
Participants	- 3 patients atteints d'un carcinome du nasopharynx et devant être traités par radiothérapie : âgés de 34 à 45 ans, ayant au minimum 16 dents naturelles en bouche - Dose cumulée reçue : 68 à 70 Gy - 3 sujets sains âgés de 21 à 23 ans inclus afin de constituer le groupe témoin
Interventions	- Prélèvement de salive en 3 temps : - avant le début du traitement - 7 mois après la fin du traitement - 12 mois après la fin du traitement - Prélèvement de salive sur 3 sujets sains afin de former le groupe contrôle
Analyse	- Identification des bactéries par pyroséquençage du gène de l'ARN 16S - Analyse informatique des données

- Microflora in oral ecosystems and salivary secretion rates – a 3 years follow-up after radiation therapy to the head and neck region – Almstahl et al. 2015 (52)

Méthodes	- Etude observationnelle : cas-témoins
Participants	- 12 sujets atteints d'hyposalivation radio-induite, âgés de 45 à 70 ans, ayant un minimum de 16 dents naturelles en bouche - 12 sujets sains appariés aux sujets du groupe patient en tenant compte de l'âge, du sexe et du nombre de dents naturelles présentes en bouche.
Interventions	- Examen pré-radiothérapie : radiographie panoramique, 4 radiographies type bitewing, soins nécessaires réalisés, prescription d'un traitement préventif par gouttière fluorée 5 min/jour pendant 2 mois. - Examen bucco-dentaire et prélèvement de salive stimulée et non stimulée en 4 temps : 6 mois, 1 an post-traitement, 2 ans, 3 ans post-traitement
Analyse	- Etalement des prélèvements sur géloses spécifiques et non spécifiques et identification - Analyse statistique ANOVA, test de Newmann-Keuls et test de Student

- Exploring the variation of oral microbiota in supragingival plaque during and after head and neck radiotherapy using pyrosequencing – Gao et al. 2015 (53)

Méthodes	- Etude observationnelle : cohorte
Participants	- 3 sujets devant être traités par radiothérapie dans le cadre d'un cancer intéressant la sphère ORL et ne présentant pas d'autres pathologies pouvant entraîner une xérostomie.
Interventions	- Examen pré-radiothérapie suivi des soins si nécessaires. Prélèvement de plaque dentaire en 7 temps pendant et après le traitement par radiothérapie : - En début, en milieu, en fin de radiothérapie - 1 mois, 3 mois, 6 mois, 1 an après la fin du traitement
Analyse	- Pyroséquençage du gène de l'ARN 16S - Analyse statistique informatique

- Head and neck intensity modulated radiation therapy leads to an increase of opportunistic oral pathogens – Schuurhuis et al. 2016 (54)

Méthodes	- Etude observationnelle : cohorte
Participants	<p>- Inclusion de sujets atteints d'un cancer de la cavité buccale ou du nasopharynx répartis en 3 groupes en fonction du type de protocole de soin retenu par l'équipe médicale :</p> <ul style="list-style-type: none"> - chirurgie : 29 patients âgés de 54 à 64 ans. - radiothérapie : 26 patients âgés de 58 à 69 ans. Ce traitement peut être le traitement primaire de la pathologie tumorale ou un traitement secondaire à une chirurgie. La dose cumulée reçue de 70 Gy. - radiothérapie associée à une chimiothérapie : 27 patients âgés de 50 à 62 ans <p>- Les sujets inclus n'ont pas d'antécédent tumoral, de radiothérapie, ou de chimiothérapie au niveau de la sphère ORL.</p>
Interventions	<p>- Examen bucco-dentaire préopératoire clinique et radiographique. Evaluation des consommations d'alcool et de tabac.</p> <p>- Rinçage de bouche et récupération de la solution, prélèvement de biofilm sous-gingival, prélèvement de salive stimulée et non stimulée :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Groupe chirurgie : <ul style="list-style-type: none"> • Préopératoire • 6 mois et 1 an post-chirurgical - Groupe radiothérapie : <ul style="list-style-type: none"> • Préopératoire • avant la première séance • après la dernière séance • 6 mois et 1 an après la fin du traitement - Groupe radiothérapie/chimiothérapie : <ul style="list-style-type: none"> • préopératoire • Avant la première séance • Après la dernière séance • 6 mois et 1 an après la fin du traitement <p>- Protocole de soin préventif mis en place quotidiennement pour les patients du groupe radiothérapie et ceux du groupe radiothérapie/chimiothérapie :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bain de bouche au bicarbonate de soude 8 à 10 fois par jour • Gouttière et gel de fluoruration à utiliser tous les deux jours
Analyse	<p>- Les prélèvements ont été traités et analysés par un laboratoire de microbiologie orale, les protocoles d'analyses ne sont pas détaillés.</p> <p>- Analyse informatique des données par le logiciel SPSS Statistics</p>

- Supragingival and subgingival microbiota from patients with poor oral hygiene submitted to radiotherapy for head and neck cancer treatment – Gaetti-Jardin et al. 2018 (55)

Méthodes	- Etude observationnelle : cas-témoins
Participants	- Inclusion de 28 patients, âgés de 18 à 68 ans (moyenne d'âge de 56.2 ans), devant recevoir un traitement par radiothérapie dans le cadre d'une pathologie cancéreuse ORL, ayant un minimum de 8 dents naturelles en bouche, aucun antécédent de pathologie cancéreuse - Inclusion de 28 sujets sains (âgés de 18 à 65 ans) ayant un âge, habitude de vie (alcool, tabac), état bucco-dentaire, similaires aux individus du groupe patient
Interventions	- Examen bucco-dentaire préopératoire et conseils d'hygiène donnés par le dentiste examinateur : <ul style="list-style-type: none"> • Utilisation d'un dentifrice fluoré à 1100 ppm 2 fois par jour et d'un bain de bouche fluoré 2 fois par jour - Examen bucco-dentaire : <ul style="list-style-type: none"> • Évaluation de l'état dentaire, de l'état parodontal • Bitewing • Mesure du flux salivaire non stimulé et stimulé, du pouvoir tampon et du pH salivaire - Prélèvement de plaque supra-gingivale à l'aide d'une curette. - Prélèvement de plaque sous-gingivale au niveau de trois sites les plus atteints par la maladie parodontale à l'aide d'une pointe papier stérile. - Examens et prélèvements effectués à 4 reprises : <ul style="list-style-type: none"> • Avant la première séance de radiothérapie • 15 à 22 jours après la première séance de radiothérapie • Après la dernière séance de radiothérapie • 6 mois après la fin de la radiothérapie
Analyse	- Mise en culture sur différentes géloses. - Identification des colonies bactériennes grâce à la coloration de Gram, leur morphologie ainsi que par des tests d'identification du commerce. - Identification des levures par étude de leur morphologie et de leur métabolisme. - Analyse informatique des données par un logiciel de statistiques : Chi ² , test exact de Fisher, test de Mann-Whitney, ANOVA et test de Kruskal-Wallis en fonction des variables étudiées.

- Explorative study on mucosal and major salivary secretion rates, caries and plaque microflora in head and neck cancer patients - Almstahl et al. 2018 (56)

Méthodes	- Etude observationnelle : cohorte
Participants	- inclusion de 33 patients atteints d'un cancer ORL et devant recevoir une radiothérapie accompagnée ou non d'une chimiothérapie présentant au moins 16 dents naturelles en bouche
Interventions	- Examen bucco-dentaire clinique et radiographique pré-radiothérapie : radiographie panoramique, 4 radiographies intrabuccales type bitewing. Les soins dentaires ont été réalisés si nécessaire. - Mesures préventives mises en place : <ul style="list-style-type: none"> • Gouttière et gel fluoré 5 min/jour pendant 2 mois • Bain de bouche fluoré quotidien - Examen bucco-dentaire, mesure du flux salivaire et prélèvement de plaque dentaire à 5 reprises : <ul style="list-style-type: none"> • Avant radiothérapie • Au cours de la radiothérapie • 6 mois, 1 an, 2 ans après la radiothérapie
Analyse	- Identification des colonies bactériennes après étalement sur gélose - Analyse informatique des données par le logiciel IBM SPSS Statistics : test signé des rangs signés de Wilcoxon, test de Student, corrélation de Spearman

3.2. Qualités des études incluses

Neuf articles sont attribuables au grade B (présomption scientifique) de recommandation représentant un niveau 2 de preuve scientifique. Il s'agit des études de cohorte suivantes : Leung et al. 2001(43), Meng et al. 2005(45), Al-Nawas et al. 2005 (46), Almstahl et al. 2012 (48), Hu et al. Fev. 2013 (49) et Mars 2013 (50), Gao et al. 2015 (53), Schuurhuis et al. 2016 (54) et Almstahl et al. 2018 (56).

Les 5 autres articles sont des études comparatives de type cas/témoins correspondant à un grade C de recommandation se reportant à un faible niveau de preuve scientifique de niveau 3 : Tong et al. 2003 (44), Almstahl et al. 2008 (47), Xu et al. 2014 (51), Almstahl et al. 2015 (52), Gaetti-Jardin et al. 2018(55)

3.3. Synthèse des résultats des études

Si certaines des études incluses montrent que la flore buccale des patients traités par radiothérapie se modifie en faveur d'une flore plus cariogène et plus parodontopathogène, d'autres viennent contredire ces résultats :

- Leung et al.(43) montrent une augmentation significative du nombre total de bactéries aérobies et anaérobies facultatives Gram-négatives (bacilles et cocci) entre les groupes patients et les groupes de sujets sains respectifs ($p < 0.05$). Malgré les soins d'hygiène dentaire reçus par les patients, les auteurs mettent en avant la persistance de ce changement de composition 3 mois après le premier prélèvement.

- De même, Tong et al.(44) ont rapporté un changement de composition de la flore buccale en post-radiothérapie avec une modification de l'espèce prédominante. Les auteurs ont montré que les lactobacilles augmentaient de manière significative en post-radiothérapie ($p < 0.01$) et devenaient ainsi l'espèce prédominante : la flore est plus acidogène et acidurique et donc plus cariogène. En outre, ils ont montré que les flores buccales des patients avant radiothérapie et du groupe contrôle étaient similaires. Les auteurs ont conclu que le carcinome en lui-même n'influence pas le microbiome oral.

- Meng et al. (45) se sont intéressés plus particulièrement à *Streptococcus mutans* et ont montré une augmentation significative ($p < 0,01$) de leur nombre après la radiothérapie, tendant vers la constitution d'une flore buccale cariogène comme l'ont montré les auteurs précédents. Cependant, bien que les scores CAOD et CAOOF augmentent après radiothérapie, les auteurs n'ont pas montré de différence significative ($p > 0,05$).

- L'étude de Al-Nawas et al. (46) va dans ce sens en constatant également une augmentation du nombre de bactéries cariogènes (*Lactobacilli* et *S. mutans*) entre les prélèvements pré-radiothérapie et post-radiothérapie. Cependant, en observant la moyenne des variations du nombre de bactéries, les auteurs décrivent une variation tout juste significative entre les prélèvements U0/U6 concernant les *S. mutans* uniquement ainsi que pour les prélèvements U0-U12 concernant *S. mutans* et *Lactobacilli*.

Cette variation faiblement significative est donc observable sur le long terme.

Bien qu'une motivation à l'hygiène rigoureuse ait été mise en place lors de la visite préopératoire, incluant des visites de contrôle et d'hygiène dentaire régulières au cours du traitement, les auteurs ne font pas état d'une diminution de l'indice de plaque et observent même une augmentation de l'index CAO. Concernant l'étude des bactéries parodontopathogènes, Al-Nawas et al.(46) notent une augmentation non significative du nombre de patients porteurs d'au moins un type de bactérie parodontopathogène entre les prélèvements U0 et U3. Cette augmentation tend selon eux à se normaliser en post-traitement justifiant ainsi qu'il n'y a pas d'effets à long terme sur la flore parodontopathogène contrairement à la flore cariogène.

- Almstahl et al. (47,52,56) montrent aussi dans leurs études de 2008, 2015 et 2018 une augmentation de la proportion de bactéries aciduriques et acidogéniques dans les prélèvements du groupe de patients par rapport au groupe contrôle. Une augmentation importante du nombre de lactobacilles a été objectivée par les auteurs dans le groupe de patients dans leurs différentes études. Cependant, nous pouvons observer, dans l'article de 2015, des incohérences de résultats que nous développerons ultérieurement.

- En revanche, les recherches de Sonalika et al. (48) montrent une augmentation du nombre d'unités formant colonie (UFC) pour les bactéries aérobies ($p : 0.004$) et anaérobies ($p : 0,000$) dans les groupes de patients par rapport aux sujets sains. Les auteurs supposent que la présence de la tumeur, baignant dans le flux salivaire, constitue une niche écologique favorisant ces modifications. Concernant l'évolution de la flore buccale au cours de la radiothérapie, Sonalika et al. ne montrent aucun changement significatif avant radiothérapie, en milieu de traitement et en fin de traitement.

- Hu et al.(49,50) ont pu montrer dans un premier article une corrélation négative en observant le nombre d'OTU en fonction de la dose de rayonnements délivrée : l'augmentation de la dose délivrée entraîne une diminution du nombre d'OTU. Leur second article paru le mois suivant va également dans ce sens. Les auteurs observent un changement de la flore buccale en faveur d'une flore cariogène au cours de la radiothérapie avec la prédominance de *Streptococcus*, *Veillonella* et *Actinomyces*. Leurs analyses montrent également une augmentation du nombre de lactobacilles en fin de radiothérapie.

- Xu et al. (51) montrent qu'il n'y a pas de différence significative ($p > 0.05$) entre le groupe de malades et le groupe témoin, ainsi qu'entre les différents temps de prélèvements, concernant la diversité et la richesse bactérienne des échantillons. Ils ne montrent pas la prédominance de bactéries cariogènes ou parodontopathogènes après radiothérapie.

- Gao et al. (53) ont observé que la diversité bactérienne des échantillons de plaque supragingivale diminuait au fur et à mesure que la dose en rayonnements délivrée augmentait. La diversité bactérienne augmente ensuite en post-traitement et tend à se normaliser 1 an après la radiothérapie. Le pic de raréfaction semblerait se produire après 1 mois de traitement selon les données recueillies par les auteurs.

- Schuurhuis et al. (54) n'ont pas montré de différence significative du nombre total de bactéries entre les différents groupes et entre les différents temps de prélèvements. Les auteurs décrivent une diminution progressive de la prévalence des *S. mutans* au cours du suivi des patients traités par radiothérapie tout comme pour les patients traités par chimiothérapie et radiothérapie. La diminution des bactéries parodontopathogènes est également observée au cours du traitement par chimiothérapie et radiothérapie dans cette étude.

- Gaetti-Jardim et al. (55) rapportent une détérioration évidente de l'état buccodentaire des patients au cours de la radiothérapie ainsi qu'en post-traitement avec une augmentation de l'indice de plaque. Cependant aucune détérioration des indices parodontaux n'est mise en évidence. Les auteurs montrent que le nombre de bactéries dans le biofilm supra gingival reste stable durant et après la radiothérapie. Ils notent cependant une augmentation du nombre de certaines bactéries, dont les Actinomycetes et *S. mutans*, associée à la diminution de certaines espèces, dont *P. gingivalis* et *Prevotella intermedia*.

Etudes incluses	Constitution d'une flore cariogène	Constitution d'une flore parodontopathogène	Diversité bactérienne
Leung et al.			↑ de UFC
Tong et al.	Oui		
Meng et al.	Oui		
Al-Nawas et al.	Oui	Non	
Almstahl et al. 2008	Oui		
Sonalika et al.	Non		↑ de UFC
Hu et al. Fév.2013	Oui		
Hu et al. Mars 2013	Oui		
Xu et al.	Non	Non	
Almstahl et al.2015	Oui		
Gao et al.			↓ de UFC
Schuurhuis et al.	Non	Non	
Gaetti-Jardim et al	Oui	Non	
Almstahl et al.2018	Oui		

Tableau 4 : Synthèse des résultats des études incluses

4. Discussion

Cette revue de la littérature montre que la majorité des études va dans le sens d'une modification de la flore buccale, bien que des biais existent quant à la sélection des populations d'étude. En effet, elles ne sont pas toutes comparables (Annexes, **Tableau 5**). Nous pouvons tout d'abord souligner un effectif insuffisant dans les travaux de Gao et al.(53) et Xu et al.(51). Ces auteurs incluent le plus faible nombre de patients, uniquement trois sujets. Cette population d'étude semble insuffisante pour pouvoir en tirer des conclusions fiables. Leung et al.(43), Al-Nawas et al.(46), Schuurhuis et al.(54), Gaetti-Jardim et al.(55) et Almstahl et al. 2018(56) étudient quant à eux une population de patients plus large, incluant au minimum une vingtaine de sujets, ce qui semble être un effectif acceptable. Nous ne possédons que peu d'informations sur les populations d'Al-Nawas et al.(46) Hu et al.(49,50) Almstahl et al. 2015 (52) ou encore Gao et al.(53) concernant leur âge notamment. Si le sexe n'a que peu d'importance, l'âge semblerait être un facteur à prendre en considération. En effet, les cancers ORL des populations jeunes sont principalement dus à une infection au Papillomavirus ou à l'EBV. En revanche, les cancers des VADS des populations plus âgées seraient associés à la consommation d'alcool, de tabac et d'un mauvais état bucco-dentaire. Les flores buccales de ces populations, avant traitement, pourraient donc présenter des différences. Nous notons que dans la majorité des études, les possibles causes des cancers ne sont pas mentionnées.

Dans la majorité des études incluses, les auteurs ont constitué une population témoin. Ce n'est pas le cas des études de Meng et al.(45), Al-Nawas et al.(46), Gao et al.(53), Schuurhuis et al.(54) et Almstals et al.(56) (dans leur étude de 2018) dont les sujets sont leur propre témoin. Cependant, pour éviter tout biais, le prélèvement témoin ne devrait-il pas être effectué lorsque le sujet est sain, donc avant la déclaration de la pathologie cancéreuse ?

Les études incluant une population témoin présentent également certains biais. Leung et al. (43) ne précisent pas si les patients sont appariés à un témoin ayant un état bucco-dentaire comparable, ce qui semble être un critère essentiel pour limiter les biais (Annexes, **Tableau 6**). Ce critère a été pris en compte pour l'inclusion des témoins dans les études de Tong et al.(44), Almstahl et al. (pour leurs publications de 2008 (47) et 2015 (52)) et Gaetti-Jardim et al.(55). Ces derniers ajoutent également, comme critère d'inclusion, l'hygiène de vie du sujet, à savoir la consommation d'alcool et de tabac, ce qui permet de constituer un groupe témoin représentatif de la population du groupe patient.

Dans l'étude de Xu et al.(51), nous remarquons que la moyenne d'âge des témoins est de 22 ans, soit bien inférieure à la moyenne d'âge du groupe patient. De plus, les patients ne sont pas appariés avec un témoin ayant le même indice CAOOF. Le groupe témoin n'est donc pas représentatif du groupe patient pour cette étude ayant des résultats allant à l'encontre des résultats obtenus par la plupart des auteurs.

La majorité des études incluses tendent vers la modification de la flore buccale, en faveur d'une flore cariogène, confirmant l'hypothèse de notre étude. Nous supposons que ce changement est dû en grande partie aux modifications quantitatives et qualitatives de la salive (*2.2.3 Dégradation de l'état dentaire et parodontal*). La flore parodontopathogène quant à elle est très peu étudiée dans les études récentes et les résultats vont à l'encontre des observations cliniques. Al-Nawas et al.(46) rapportent cependant une augmentation, non significative, de certaines bactéries pathogènes au sein de leurs prélèvements intrasulculaires qui tend à se normaliser rapidement après la fin du traitement.

Les protocoles de prévention mis en place lors de la première visite ne sont pas tous identiques (Annexes, **Tableau 7**). L'application quotidienne de fluor, respectant les recommandations en vigueur, a été mise en place dans les études de Leung et al.(43), Al-Nawas et al.(46), Almstahl et al. 2005 et 2018 (47,56) ainsi que Xu et al.(51). Les moyens de prévention employés pourraient être considérés comme un biais possible puisque le fluor est un facteur protecteur contre la maladie carieuse. Or, nous ne remarquons pas de résultats incohérents avec notre hypothèse, excepté pour ceux de l'étude de Xu et al.(51) imputables aux biais de sélections de la population évoqués précédemment. Les autres études ne mentionnent pas la mise en place d'une quelconque supplémentation en fluor.

Les protocoles de prélèvement de nos études incluses sont divers : récupération du produit de rinçage de la bouche, échantillon de plaque supragingivale, prélèvement du biofilm sous-gingivale, prélèvement de salive (Annexes, **Tableau 8**). Ces échantillons sont analysés de différentes manières selon les études (Annexes, **Tableau 9**). Leung et al.(43), Almstahl et al.(47,52) (études de 2008 et 2015) ainsi que Sonalika et al.(48) se contentent d'utiliser des méthodes d'analyse par culture sur gélose suivie d'une identification visuelle et biochimique. Ces techniques sont parfois insuffisantes et nécessiteraient l'utilisation complémentaire d'autres méthodes d'analyses plus modernes et plus fiables comme les analyses par PCR. Cette technique a été utilisée pour les études de Tong et al.(44), Al-Nawas et al.(46), Hu et al.(49,50), Xu et al.(51), Gao et al.(53) et Gaetti-Jardim et al.(54).

Cependant, les PCR ont été réalisées après isolement de colonies pures en milieu de culture. Or la culture de certaines bactéries peut s'avérer délicate, notamment pour les bactéries anaérobies dont font partie les bactéries parodontopathogènes (30). Les difficultés de culture de ces bactéries seraient-elles la source des résultats obtenus, contraires à notre hypothèse ? L'introduction des techniques de spectrométrie de masse, pouvant s'affranchir de l'étape de mise en culture, pour être intéressante en ce sens (*2.3.3 Méthode protéotypique*) (34).

Les effets de la radiothérapie sur le corps humain sont répartis en deux catégories comme étudiés précédemment (*2.2 Effets secondaires buccaux de la radiothérapie sur la sphère ORL*) à savoir les effets à court terme et les effets à long terme. Il est donc intéressant de pouvoir observer l'évolution de la composition de la flore buccale en ces deux temps. En terme de suivi patient (Annexes, **Tableau 8**), l'étude de Almstahl et al.(56) de 2018 entreprend le protocole le plus complet permettant d'avoir une vue à court et long terme des changements de la flore buccale provoqués par la radiothérapie (jusqu'à 2 ans post-traitement). De plus, la récupération du débit salivaire, lorsqu'elle est possible, peut prendre plusieurs années : le suivi à long terme a donc un intérêt pour identifier un changement de flore buccale lié à la récupération salivaire (*2.2.1 Xérostomie et hyposalivation*).

Certains auteurs comme Tong et al.(44), Meng et al.(45) et Gaetti-Jardim et al.(55) se sont concentrés sur une étude des effets à court terme avec le dernier examen à 6 mois au plus tard alors que Hu et al.(49,50) se concentrent uniquement sur la période de traitement. Al-Nawas et al.(46), Xu et al.(51), Gao et al.(53) et Schuurhuis et al.(54) ont mené des études à moyen terme allant jusqu'à un an post-radiothérapie. Quant à Leung et al.(43), la période d'intérêt est uniquement l'après traitement. Il s'agit donc d'une étude des effets à long terme du traitement de radiothérapie mais sans comparaison avec la composition de la flore en pré- et per-radiothérapie constituant donc une limite à ces deux études.

CONCLUSION

Cette revue systématique de la littérature montre que la radiothérapie influence la flore buccale des patients. Majoritairement, la constitution d'une flore cariogène est observée, persistant après la fin du traitement. L'impact sur la flore parodontale est très peu étudié. Les études s'y intéressant ne montrent pas de changement significatif en faveur d'une flore parodontopathogène. Cependant, la dégradation de l'état bucco-dentaire du patient due aux effets de la maladie carieuse et parodontale est un fait établi.

Une meilleure compréhension du microbiote buccal des patients traités par radiothérapie permettrait de mettre en place des moyens de prévention plus ciblés. Ceci dans le but de limiter et, idéalement, stopper la dégradation de l'état bucco-dentaire de ces patients, responsable d'une dégradation de leur qualité de vie.

Cette revue systématique de la littérature montre d'une part que la flore cariogène et parodontopathogène chez les patients traités par radiothérapie dans le cadre d'un cancer des VADS est très peu étudié et d'autre part qu'aucune étude française n'existe sur ce sujet à ce jour.

ANNEXES

Etudes incluses	Groupe PATIENTS				Groupe TEMOINS			
	âge	H	F	Total	âge	H	F	Total
Leung et al. 2001	Groupe A < 60 ans				Groupe C < 60 ans			
	< 60	16	9	25	< 60	12	8	20
	Groupe B ≥ 60				Groupe D ≥ 60			
	≥ 60	0	8	8	≥ 60	0	10	10
			33				30	
Tong et al. 2003	45,3	9	3	12	répartition âge/sexe similaire			12
Meng et al. 2005	41	4	6	10	Pas de population témoin			
Al-Nawas et al. 2005	NR	NR	NR	22	Pas de population témoin			
Almstahl et al. 2008	52	9	4	13	répartition âge/sexe similaire			
Sonalika et al. 2012	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	72
Hu et al. Fév. 2013	26-70	NR	NR	8	Pas de population témoin			
Hu et al. Mars 2013	45	NR	NR	8	Pas de population témoin			
Xu et al. 2013	38	3	0	3	m= 22	0	3	3
Almstahl et al. 2015	45-70	NR	NR	12	répartition âge/sexe similaire			12
Gao et al. 2015	NR	NR	NR	3	Pas de population témoin			
Schuurhuis et al. 2016	Groupe CHIR				Pas de population témoin			
	60	16	13	29				
	Groupe RT							
	63	14	12	26				
	Groupe RT et CT							
	58	18	9	27				
			82					
Gaetti-Jardim et al. 2018	56.2	20	8	28	m= 52,4	18	10	28
Almstahl et al. 2018	58	23	10	33	Pas de population témoin			

Tableau 5 : Populations des études incluses

H : homme

F : femme

Âge : moyenne en année

NR : non renseigné

Etudes incluses	Moyens de prévention mis en œuvre
Leung et al. 2001	Motivation à l'hygiène bucco-dentaire Application quotidienne de fluor au cours du traitement Détartrage et polissage lors de chaque visite
Tong et al. 2003	Motivation à l'hygiène bucco-dentaire Détartrage et polissage lors de chaque visite Conseils alimentaires : réduction de la consommation de sucre
Meng et al. 2005	Motivation à l'hygiène bucco-dentaire Conseils alimentaires : réduction de la consommation de sucre
Al-Nawas et al. 2005	Motivation à l'hygiène bucco-dentaire Détartrage et polissage lors de la pré-visite d'inclusion Protocole de prévention des mucites Gel fluoré et gel à base de chlorhexidine utilisés alternativement 2x/j durant toute la période du traitement
Almstahl et al. 2008	Utilisation de gel fluoré déposé dans l'intrados d'une gouttière 5min/j pendant 2 mois. Traitement des mucites si nécessaire Détartrage 1 à 2 fois durant l'étude
Sonalika et al. 2012	Non renseigné
Hu et al. Fev 2013	Motivation à l'hygiène bucco-dentaire
Hu et al. Mars 2013	Non renseigné
Xu et al. 2013	Utilisation de gel fluoré déposé dans l'intrados d'une gouttière 5min/j pendant 2 mois Traitement des mucites si nécessaire
Almstahl et al. 2015	Détartrage 1 à 2 fois durant la période de radiothérapie
Gao et al. 2015	Motivation à l'hygiène bucco-dentaire
Schuurhuis et al. 2016	Motivation à l'hygiène bucco-dentaire Utilisation d'un dentifrice fluoré à 1100ppm 2x/j
Gaetti-Jardim et al. 2018	traitement des mucites si nécessaire
Almstahl et al. 2018	Utilisation de gel fluoré déposé dans l'intrados d'une gouttière 5min/j pendant 2 mois Utilisation d'un bain de bouche fluoré 1x/j après la radiothérapie et durant tout le long de l'étude Traitement des mucites si nécessaire

Tableau 7 : protocoles de prévention mis en place au cours des études incluses

Etudes	Moyens et temps de prélèvement
Leung et al. 2001	Rinçage de la bouche à l'aide d'une solution stérile de sérum physiologique, solution récupérée dans un flacon stérile <ul style="list-style-type: none"> • Groupe patient : en post-traitement, lors de la première visite d'inclusion puis 3 mois après • Groupe témoin : lors de la visite d'inclusion
Tong et al. 2003	Rinçage de la bouche à l'aide d'une solution stérile de sérum physiologique, solution récupérée dans un flacon stérile <ul style="list-style-type: none"> • Groupe patient : avant la première séance, après la dernière séance et 1 mois après la fin du traitement par radiothérapie • Groupe témoin : lors de la visite d'inclusion
Meng et al. 2005	Plaque dentaire en cervical et interproximal de chaque dent et en occlusal des molaires à l'aide d'une sonde stérile <ul style="list-style-type: none"> • Les patients n'ont pas bu, pas mangé, pas fumé et ne se sont pas brossés les dents 2h avant. Avant et juste après, 3 mois après et 6 mois après le traitement
Al-Nawas et al. 2005	Salive stimulée, biofilm bactérien de la poche parodontale la plus profonde présente en bouche à l'aide d'une pointe papier stérile <ul style="list-style-type: none"> • En pré-radiothérapie, 3 mois, 6 mois, 12 mois après la 1^{ère} séance de radiothérapie
Almstahl et al. 2008	Plaque sur le dos de la langue, la muqueuse buccale et le fond du vestibule au niveau de la région molaire à l'aide d'un coton stérile imbibé d'une solution d'échantillonnage. Plaque supragingivale en interdentaire de 16/17, 6/37, en palatin de 16 et lingual de 36 à l'aide d'un cure dent stérile. Biofilm intrasulculaire à l'aide de pointes papiers stériles en mésial de 16/36 et en distal de 14/34 <ul style="list-style-type: none"> • Groupe témoin prélevé en même temps que le groupe patient. 2 séances à 10 jours d'intervalle 6 à 8 mois après la fin du traitement.
Sonalika et al. 2012	Salive non stimulée <ul style="list-style-type: none"> • Groupe patient : au moment du diagnostic, en milieu et en fin de traitement • Groupe témoin : lors de la visite d'inclusion
Hu et al. Fev. 2013 et Mars 2013	Plaque supragingivale sur la face vestibulaire de 16 après isolation (cotons salivaires) et séchage de la surface à l'aide d'une curette de Gracey stérile <ul style="list-style-type: none"> • Avant le traitement, lors de la 1^{ère}, 2nd, 3^{ème}, 4^{ème}, 5^{ème} et 6^{ème} semaine de traitement
Xu et al. 2013	Salive (protocole non détaillé) <ul style="list-style-type: none"> • Groupe patient : avant le traitement, 7 mois et 12 mois après le traitement • Groupe témoin : lors de l'inclusion
Almstahl et al. 2015	Protocole identique à celui de Almstahl et al. 2008 <ul style="list-style-type: none"> • Groupe témoin prélevé en même temps que le groupe patient : 6 mois, 1 an, 2 ans et 3 ans post-radiothérapie.
Gao et al. 2015	Bain de bouche à l'eau distillée puis prélèvement de plaque supragingivale sur la face vestibulaire de 16 après isolation (cotons salivaires) et séchage de la surface <ul style="list-style-type: none"> • En début, milieu et fin de traitement et 1 mois, 3 mois, 6 mois et 1 an après traitement
Schuurhuis et al. 2016	Rinçage de la bouche, solution récupérée, et prélèvement du biofilm sous-gingivale (protocole non détaillé) <ul style="list-style-type: none"> • En préopératoire, 6 mois et 1 an post chirurgical pour le groupe chirurgie. Lors de l'inclusion, avant la 1^{ère} séance, juste après la dernière séance, 6 mois et 1 an post traitement pour le groupe radiothérapie et radiothérapie/chimiothérapie
Gaetti-Jardim et al. 2018	Biofilm sous gingivale à l'aide de pointes papiers stériles au niveau des 3 sites les plus atteints par la maladie parodontale <ul style="list-style-type: none"> • Groupe patient : avant la 1^{ère} séance, 15 à 22 jours après la 1^{ère} séance, juste après et 6 mois après la dernière séance. Non renseigné pour le groupe témoin.
Almstahl et al. 2018	Plaque supragingivale à l'aide d'un cure dent stérile en interdentaire de 16/17, 22/23 et 42/43 <ul style="list-style-type: none"> • Avant, pendant et après la radiothérapie (6 mois, 1 an et 2 ans post-op)

Tableau 8 : Moyens et temps de prélèvement mis en œuvre dans les études incluses

<u>Etudes</u>	<u>Cultures et identification</u>
Leung et al. 2001	<ul style="list-style-type: none"> • Étalement sur gélose MAC (après dilution) et isolement des colonies afin d'obtenir des échantillons purs • Identification grâce à l'étude de leurs propriétés physiques et de leur métabolisme complété par un test API 20E
Tong et al. 2003	<ul style="list-style-type: none"> • Étalement sur différentes géloses sélectives (après dilution) : BHI, Mitis-salivarius, TYCSB, Rogosa • Identification des streptocoques par PCR
Meng et al. 2005	<ul style="list-style-type: none"> • Étalement sur gélose TYCSB (après dilution) • Identification et comptage des CFU de <i>S. mutans</i>, isolement de 10 colonies pour chaque prélèvement de chaque patient, mise en bouillon, incubation puis étalement sur gélose TYCSB • Collecte des colonies afin de réaliser des tests biochimiques d'identification. Analyse par électrophorèse de l'ADN extrait de ces colonies isolées
Al-Nawas et al. 2005	<ul style="list-style-type: none"> • Identification de 5 pathogènes parodontaux par PCR réalisée par le fournisseur de la sonde ADN • Principales bactéries cariogènes (<i>Streptococci</i> et <i>Lactobacilli</i>) cultivées sur gélose sélective du commerce (CarioCheck plus)
Almstahl et al. 2008	<ul style="list-style-type: none"> • Étalement sur différentes géloses sélectives après dilution : Brucella, Mitis-Salivarius, Matis-Salivarius) Bacitracine, Rogosa-SL, CFAT, <i>Staphylococcus</i>, Drigalski, <i>Enterococcus</i>, Sabouraud Dextrose et étalement sur gélose TSBV (sans dilution) • Identification par leurs caractéristiques morphologiques et métaboliques. Utilisation de galeries API pour identification en cas de doute
Sonalika et al. 2012	<ul style="list-style-type: none"> • Étalement sur différentes géloses sélectives : MacConkey, Chocolate, Sabouraud, Dextrose, BBE, Brewer anaérobies, Columbia au sang • Identification des colonies par leurs caractéristiques morphologiques (coloration de gram et tests biochimiques standards)
Hu et al. Fev 2013 et Mars 2013	<ul style="list-style-type: none"> • Identification par pyroséquençage du gène de l'ARN 16S
Xu et al. 2013	<ul style="list-style-type: none"> • Identification par pyroséquençage du gène de l'ARN 16S
Almstahl et al. 2015	<ul style="list-style-type: none"> • Méthodes d'analyse identiques à celles de l'étude d'Almstahl et al. 2008
Gao et al. 2015	<ul style="list-style-type: none"> • Identification par pyroséquençage du gène de l'ARN 16S
Schuurhuis et al. 2016	<ul style="list-style-type: none"> • Analyse par un laboratoire de microbiologie orale : les protocoles et les méthodes employés ne sont pas détaillés
Gaetti-Jardim et al. 2018	<ul style="list-style-type: none"> • Étalement sur gélose FA, Mitis-Salivarius-Bacitracine, TSBV, Mannitol Salt, Sabouraud Dextrose, Eosine-bleu de méthylène, SS et vert brillant (après dilution) • Identification par étude de leur morphologie et de leur métabolisme, associée à des kits d'identification du commerce. PCR en complément pour les colonies d'<i>Actinomyces</i>, <i>Porphyromonas</i> et <i>Prevotella</i>
Almstahl et al. 2018	<ul style="list-style-type: none"> • Étalement sur gélose Brucella, au sang, Mitis-Salivarius Bacitracine, Rogosa et Gc-CI (après dilution)

Tableau 9 : Méthodes de culture et d'identification mises en œuvre dans les études incluses

BIBLIOGRAPHIE

1. Cojocariu OM, Huguet F, Lefevre M, Périé S. Facteurs pronostiques et prédictifs des cancers des voies aérodigestives supérieures. *Bull Cancer (Paris)*. avr 2009;96(4):369-78.
2. Périé S, Meyers M, Mazzaschi O, De Crouy Chanel O, Baujat B, Lacau St Guily J. Épidémiologie et anatomie des cancers ORL. *Bull Cancer (Paris)*. 1 mai 2014;101(5):404-10.
3. Moizan H, Meningaud J-P, Giumelli B, Hervé C, Head and Neck Cancer Committee. [Committee on cancer of the upper aerodigestive tract and survey on buccodental aspects. Report of 164 teams]. *Rev Stomatol Chir Maxillofac*. févr 2003;104(1):5-9.
4. Davido N. YK. Médecine orale et chirurgie orale - Parodontologie. Maloine; 2014. (internat en odontologie).
5. Baujat B, Périé S, Bardet E, Lacau St Guily J. Cancers de la cavité orale. Mise au point Sous l'égide de l'Intergroupe ORL. *Bull Cancer (Paris)*. 1 mai 2014;101(5):424-8.
6. Tarragano H. Les cancers de la cavité buccales : du diagnostic aux applications thérapeutiques. Reuil-Malmaison: Editions CdP; 2008. (Collection JPIO).
7. Dana-Farber cancer institute. Etats-Unis. Atlas of diagnostic oncology. 4th ed. Philadelphia: Mosby-Elsevier; 2010.
8. Poissonnet G, Benezery K, Peyrade F, Bozec A, Bensadoun R-J, Marcy PY, et al. Cancer ORL : les grands principes thérapeutiques. *Presse Medicale Paris Fr* 1983. nov 2007;36(11 Pt 2):1634-42.
9. Castellsagué X, Quintana MJ, Martínez MC, Nieto A, Sánchez MJ, Juan A, et al. The role of type of tobacco and type of alcoholic beverage in oral carcinogenesis. *Int J Cancer*. 20 févr 2004;108(5):741-9.
10. Paré A, Joly A. Cancer de la cavité buccale : facteurs de risque et prise en charge. *Presse Med*. 2017;46(3):320-30.
11. Barthélémy I, Sannajust J-P, Revol P, Mondié J-M. Cancers de la cavité buccale. Préambule, épidémiologie, étude clinique. *EMC-Stomatol*. 2005;1(4):277-94.
12. Michaud DS, Langevin SM, Eliot M, Nelson HH, Pawlita M, McClean MD, et al. High-risk HPV types and head and neck cancer. *Int J Cancer*. 1 oct 2014;135(7):1653-61.
13. Wang R-S, Hu X-Y, Gu W-J, Hu Z, Wei B. Tooth loss and risk of head and neck cancer: a meta-analysis. *PloS One*. 2013;8(8):e71122.
14. https://www.orl-hno.ch/fileadmin/user_upload/Dokumente/Pour_patients/Pathologies_ORL/Pharynx/IP-F_Panendoscopie.pdf.
15. Cuny F, Babin E, Lacau-Saint-Guily J, Baujat B, Bensadoun R, Bozec A, et al. French Society of ENT (SFORL) guidelines for care pathway organization in head and neck oncology (short version). Early management of head and neck cancer. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. sept

2015;132(4):205-8.

16. Société française d'oto-rhino-laryngologie et de chirurgie de la face et du cou. Complications et séquelles des traitements en cancérologie ORL : rapport 2013 de la Société française d'ORL et de chirurgie cervico-faciale. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2013.
17. Meirovitz A, Murdoch-Kinch CA, Schipper M, Pan C, Eisbruch A. Grading xerostomia by physicians or by patients after intensity-modulated radiotherapy of head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol.* 1 oct 2006;66(2):445-53.
18. Deng J, Jackson L, Epstein JB, Migliorati CA, Murphy BA. Dental demineralization and caries in patients with head and neck cancer. *Oral Oncol.* sept 2015;51(9):824-31.
19. Ortholan C, Benezery K, Bensadoun R-J. Dose de tolérance à l'irradiation des tissus sains : les glandes salivaires. *Cancer/Radiothérapie.* 1 juill 2010;14(4):290-4.
20. Buglione M, Cavagnini R, Di Rosario F, Sottocornola L, Maddalo M, Vassalli L, et al. Oral toxicity management in head and neck cancer patients treated with chemotherapy and radiation: Dental pathologies and osteoradionecrosis (Part 1) literature review and consensus statement. *Crit Rev Oncol Hematol.* 1 janv 2016;97:131-42.
21. Rouers M, Truntzer P, Dubourg S, Guihard S, Antoni D, Noël G. État dentaire des patients atteints d'un cancer des voies aérodigestives supérieures. *Cancer/Radiothérapie.* 1 mai 2015;19(3):205-10.
22. Edwina, Kidd. *Essentials of dental caries.* 3rd édition. Oxford: Oxford University Press; 2005.
23. Guibert Jocelyn. Aspects qualitatifs de la salive dans le cadre de la radiothérapie cervico-faciale: revue systématique de la littérature. 2018.
24. Organisation du parcours initial de soins en cancérologie des VADS - https://www.orlfrance.org/wp-content/uploads/2018/01/reco_organisation_parcours_soins.pdf.
25. Kufta K, Forman M, Swisher-McClure S, Sollecito TP, Panchal N. Pre-Radiation dental considerations and management for head and neck cancer patients. *Oral Oncol.* 1 janv 2018;76:42-51.
26. Selwitz RH, Ismail AI, Pitts NB. Dental caries. *Lancet Lond Engl.* 6 janv 2007;369(9555):51-9.
27. Ole Fejerskov, Edwina Kidd. *Dental caries : the disease and its clinical management.* 2nd edition. Oxford: Blackwell Munksgaard; 2008.
28. Courson Frédéric, Gerval Jacques, Landru Marie-Marguerite. *La carie dentaire.* Paris: Hermann; 1998. (Ouverture médicale).
29. Herbert F. Wolf, Edith M., Klaus H. Rateitschak. *Parodontologie.* 3ème édition. Paris: Masson; 2005.
30. H. Chardin, O. Barsotti, M. Bonnaure-Mallet. *Microbiologie en odonto-stomatologie.* Paris: Maloine; 2006.
31. Lakshman Samaranayake. *Essential microbiology for dentistry.* 3ème édition. Edinburgh etc: Elsevier Churchill Livingstone; 2006.
32. Richard J. Lamont, Robert A. Burne, Marilyn S. Lantz, Donald J. Leblanc. *Oral microbiology and*

immunology. Washington: ASM Press; 2006.

33. Suarez S, Nassif X, Ferroni A. Applications de la technologie MALDI-TOF en microbiologie clinique. *Pathol Biol.* 1 févr 2015;63(1):43-52.
34. Degand N, Ruimy R. Intérêts et les limites actuelles du MALDI-TOF en microbiologie clinique. *J Anti-Infect.* 1 nov 2012;14(4):159-67.
35. Sroussi HY, Epstein JB, Bensadoun R-J, Saunders DP, Lalla RV, Migliorati CA, et al. Common oral complications of head and neck cancer radiation therapy: mucositis, infections, saliva change, fibrosis, sensory dysfunctions, dental caries, periodontal disease, and osteoradionecrosis. *Cancer Med.* déc 2017;6(12):2918-31.
36. Leung WK, Jin LJ, Samaranayake LP, Chiu GK. Subgingival microbiota of shallow periodontal pockets in individuals after head and neck irradiation. *Oral Microbiol Immunol.* févr 1998;13(1):1-10.
37. Epstein JB, Chin EA, Jacobson JJ, Rishiraj B, Le N. The relationships among fluoride, cariogenic oral flora, and salivary flow rate during radiation therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* sept 1998;86(3):286-92.
38. Almståhl A, Wikström M. Oral microflora in subjects with reduced salivary secretion. *J Dent Res.* août 1999;78(8):1410-6.
39. Meca LB, Souza FRN de, Tanimoto HM, Castro AL de, Gaetti-Jardim Júnior E. Influence of preventive dental treatment on mutans streptococci counts in patients undergoing head and neck radiotherapy. *J Appl Oral Sci Rev FOB.* 2009;17 Suppl:5-12.
40. Zhang J, Liu H, Liang X, Zhang M, Wang R, Peng G, et al. Investigation of salivary function and oral microbiota of radiation caries-free people with nasopharyngeal carcinoma. *PloS One.* 2015;10(4):e0123137.
41. Shao Z-Y, Tang Z-S, Yan C, Jiang Y-T, Ma R, Liu Z, et al. Effects of intensity-modulated radiotherapy on human oral microflora. *J Radiat Res (Tokyo).* 2011;52(6):834-9.
42. Lalla RV, Treister N, Sollecito T, Schmidt B, Patton LL, Mohammadi K, et al. Oral complications at 6 months after radiation therapy for head and neck cancer. *Oral Dis.* nov 2017;23(8):1134-43.
43. Leung WK, Jin LJ, Yam WC, Samaranayake LP. Oral colonization of aerobic and facultatively anaerobic gram-negative rods and cocci in irradiated, dentate, xerostomic individuals. *Oral Microbiol Immunol.* févr 2001;16(1):1-9.
44. Tong HC, Gao XJ, Dong XZ. Non-mutans streptococci in patients receiving radiotherapy in the head and neck area. *Caries Res.* août 2003;37(4):261-6.
45. Meng L, Liu J, Peng B, Fan M, Nie M, Chen Z, et al. The persistence of *Streptococcus mutans* in nasopharyngeal carcinoma patients after radiotherapy. *Caries Res.* déc 2005;39(6):484-9.
46. Al-Nawas B, Grötz KA. Prospective study of the long term change of the oral flora after radiation therapy. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer.* mars 2006;14(3):291-6.

47. Almståhl A, Wikström M, Fagerberg-Mohlin B. Microflora in oral ecosystems in subjects with radiation-induced hyposalivation. *Oral Dis.* sept 2008;14(6):541-9.
48. Sonalika WG, Amsavardani Tayaar S, Bhat KG, Patil BR, Muddapur MV. Oral microbial carriage in oral squamous cell carcinoma patients at the time of diagnosis and during radiotherapy - a comparative study. *Oral Oncol.* sept 2012;48(9):881-6.
49. Hu Y, Shao Z, Wang Q, Jiang Y, Ma R, Tang Z, et al. Exploring the dynamic core microbiome of plaque microbiota during head-and-neck radiotherapy using pyrosequencing. *PloS One.* 2013;8(2):e56343.
50. Hu Y-J, Wang Q, Jiang Y-T, Ma R, Xia W-W, Tang Z-S, et al. Characterization of oral bacterial diversity of irradiated patients by high-throughput sequencing. *Int J Oral Sci.* mars 2013;5(1):21-5.
51. Xu Y, Teng F, Huang S, Lin Z, Yuan X, Zeng X, et al. Changes of saliva microbiota in nasopharyngeal carcinoma patients under chemoradiation therapy. *Arch Oral Biol.* févr 2014;59(2):176-86.
52. Almståhl A, Wikström M, Fagerberg-Mohlin B. Microflora in oral ecosystems and salivary secretion rates--A 3-year follow-up after radiation therapy to the head and neck region. *Arch Oral Biol.* sept 2015;60(9):1187-95.
53. Gao L, Hu Y, Wang Y, Jiang W, He Z, Zhu C, et al. Exploring the variation of oral microbiota in supragingival plaque during and after head-and-neck radiotherapy using pyrosequencing. *Arch Oral Biol.* sept 2015;60(9):1222-30.
54. Schuurhuis JM, Stokman MA, Witjes MJH, Langendijk JA, van Winkelhoff AJ, Vissink A, et al. Head and neck intensity modulated radiation therapy leads to an increase of opportunistic oral pathogens. *Oral Oncol.* juill 2016;58:32-40.
55. Gaetti-Jardim E, Jardim ECG, Schweitzer CM, da Silva JCL, Oliveira MM, Masocatto DC, et al. Supragingival and subgingival microbiota from patients with poor oral hygiene submitted to radiotherapy for head and neck cancer treatment. *Arch Oral Biol.* 8 janv 2018;90:45-52.
56. Almståhl A, Finizia C, Carlén A, Fagerberg-Mohlin B, Alstad T. Explorative study on mucosal and major salivary secretion rates, caries and plaque microflora in head and neck cancer patients. *Int J Dent Hyg.* 13 mars 2018;

Collège des Sciences de la Santé

UFR des Sciences Odontologiques

Serment

En présence de mes Maîtres et de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de l'art dentaire.

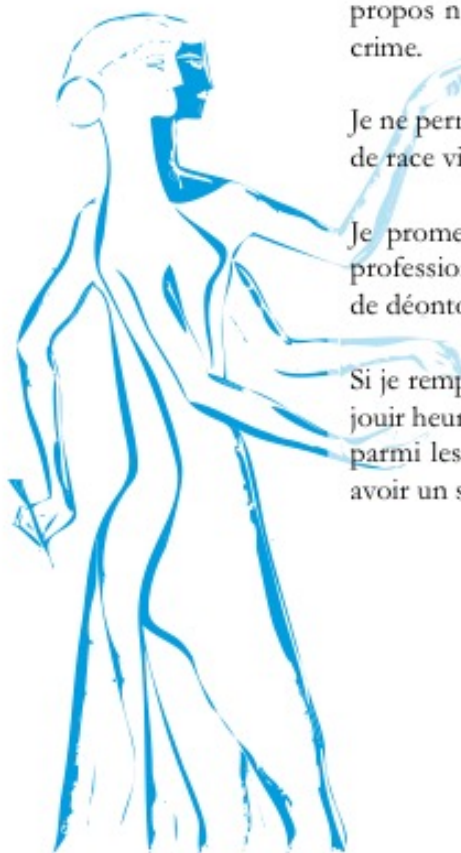
Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un honoraire au-dessus de mon travail. Ma langue taira les secrets qui me seront confiés. Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Mes connaissances et mon état ne serviront ni à diffuser des propos non avérés, ni à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des conditions de croyance, de nation et de race viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je promets et je jure de conformer strictement ma conduite professionnelle aux principes et aux règles prescrites par le code de déontologie.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.



Vu, Le Président du Jury,

Date, Signature :

Vu, la Directrice de l'UFR des Sciences Odontologiques,

Date, Signature :

Vu, le Président de l'Université de Bordeaux,

Date, Signature :

Influence de la radiothérapie ORL sur le microbiote buccal : revue systématique de la littérature

Résumé :

Les cancers des VADS occupent le quatrième rang des cancers les plus fréquents chez les hommes et représentent 10% des cancers en France. La radiothérapie externe est un des traitements curatifs des cancers des VADS. Elle est réalisée dans plus de 70% des cas, seule ou associée à la chimiothérapie. Les effets secondaires de la radiothérapie de la sphère ORL sont nombreux comme l'hyposialie, l'ostéoradionécrose ou encore les parodontopathies et la maladie carieuse. Ces dernières sont deux pathologies infectieuses qui impliquent des espèces bactériennes appartenant au microbiote buccal et qui sont responsables de la dégradation de l'état bucco-dentaire des patients. Un certain nombre d'études ont analysé l'impact du traitement par radiothérapie externe sur la flore buccale des patients traités. Or, il n'existe à ce jour, à notre connaissance, aucune revue systématique des effets de la radiothérapie sur la flore buccale en relation avec les maladies carieuses et parodontales.

Mots clés : Microbiote buccal, Radiothérapie, Cancer ORL, Maladie carieuse, Maladie parodontale

Influence of head and neck cancer radiation therapy on oral microbiota : a systematic review

Abstract :

Head and neck cancers are the fourth most frequent cancers in men and represent 10% of the cancers in France. External radiotherapy is one of the curative treatments for head and neck cancers. It is performed in more than 70% of the cases, alone or in association with chemotherapy. The side effects of head and neck radiation therapy are numerous, they can be hyposialy, osteoradionecrosis, the periodontal disease and the carious disease. The latter are two infectious diseases that involve bacterial species belonging to the oral microbiota and which are responsible for the deterioration of the oral state of the patents. A Number of studies have analyzed the impact of external radiation treatment on the oral flora of treated patients. However, to our knowledge, there is currently no systematic review of the effects of radiation therapy on the oral flora in relation to caries and periodontal diseases.

Keywords : Oral microbiota, Radiotherapy, Head and neck cancer, Dental caries, Periodontal disease
