

Title:

Association between oral conditions and colorectal cancer: A literature review and synthesis

Abstract:

Background: Chronic periodontitis and tooth loss are chronic oral conditions that, in recent decades, have been implicated in the occurrence of certain types of cancer. In this review, we address the question of whether colorectal cancer is associated with these oral conditions.

Results: Epidemiological studies evaluating a potential association between periodontitis, tooth loss and colorectal cancer are scarce. However, several mechanisms argue in favor of this association, notably inflammation, nutrition and possibly infection by specific bacteria, as suggested by this literature review.

Key words:

Chronic periodontitis. Periodontal disease. Tooth loss. Colorectal cancer. *Fusobacterium Nucleatum*. Epidemiology. Etiology.

Titre:

Association entre les affections buccodentaires et le cancer colorectal: Une revue et synthèse de la littérature.

Résumé:

Position du problème : La parodontite chronique et l'édentement sont des affections buccodentaires chroniques qui, depuis quelques décennies, sont incriminées dans la survenue de différents types de cancers. Cette revue de littérature a le but d'examiner l'association entre le cancer colorectal et ces affections buccodentaires.

Résultats: Les études épidémiologiques évaluant une association potentielle entre la parodontite, l'édentement et le cancer colorectal sont peu nombreuses. Cependant, plusieurs mécanismes plaident en faveur de cette association, notamment l'inflammation, la nutrition et possiblement l'infection par certains pathogènes, tel que suggéré par cette revue de la littérature.

Mots clés:

Parodontite chronique. Maladie parodontale. Édentement. Cancer colorectal. *Fusobacterium Nucleatum*. Épidémiologie. Étiologie.

1-Introduction

1-1 Le cancer colorectal

Le cancer colorectal (CCR) représente le quatrième cancer le plus diagnostiqué chez les hommes et le troisième chez les femmes [1], avec plus d'un million de nouveaux cas par an à travers le monde [2]. En 2012, le nombre de nouveaux cas de CCR est estimé à plus de 143 000 aux É.-U [3], à 42 000 en France [4] et à 24 000 au Canada [5]. Dans les trois pays, il est le troisième cancer le plus diagnostiqué chez les deux sexes [4, 5]. Son incidence est connue pour ses larges variations mondiales avec une prédominance dans les pays industrialisés et les populations ayant un statut socioéconomique élevé. Cependant, une tendance à la hausse est remarquée dans les pays où les taux d'incidence ont longtemps été faibles tels que les pays en voie de développement. Une telle tendance est expliquée par la modification des habitudes de vie [2, 6]. En effet, les facteurs comportementaux et constitutionnels sont incriminés dans la survenue du CCR. Certaines habitudes alimentaires telles que les consommations excessives de viandes rouges, de viandes transformées [7-9] et d'alcool [10], ainsi que le tabagisme [11], l'obésité [12], la sédentarité[13], le diabète[14, 15] et les facteurs génétiques [16] ont démontré une association positive avec le CCR.

Certains facteurs de risque modifiables reliés à la sphère orale, tels que la parodontite chronique et l'édentement, ont été associés à plusieurs maladies systémiques et certains types de cancer. Plus spécifiquement, des associations entre la parodontite, ou la perte des dents naturelles, et certaines affections cardiovasculaires [17], pulmonaires [18],

rhumatoïdes[19, 20], obstétricales[21], ainsi que le diabète[22] et les cancers oral, gastrique et pancréatique [23, 24] ont été rapportées.

1-2 La parodontite chronique et l'édentement

La parodontite chronique, la forme la plus fréquente des parodontites (95% des cas), est une maladie inflammatoire chronique, consécutive à l'infection des tissus de support de la dent. Elle progresse le long des surfaces dentaires radiculaires et a pour conséquence la perte d'attache par la destruction de l'os alvéolaire et la formation de poches parodontales [25]. Elle est caractérisée par une progression lente à modérée, avec des périodes actives et inactives [26]. Bien qu'elle puisse survenir à tout âge, elle est le plus souvent détectée chez les adultes. Les bactéries parodonto-pathogènes fréquemment identifiées dans les parodontites chroniques sont *Prevotella intermedia* (Pi), *Fusobacterium nucleatum* (Fn), *Campylobacter rectus*, *Tannerella forsythensis*, *Porphyromonas gingivalis* et *Treponema denticola* [27]. La présence de micro-organismes spécifiques pathogènes est nécessaire pour initier la parodontite et l'entretenir, mais pas suffisante. Leur virulence dépend de plusieurs facteurs liés à l'hôte comme l'âge, le sexe, le statut socioéconomique, le diabète, le tabagisme ainsi que l'hérédité [28]. D'ailleurs, plusieurs polymorphismes des gènes qui codent les médiateurs d'inflammation sont associés à la parodontite chronique [29]. Ces polymorphismes seraient responsables d'une susceptibilité à la parodontite par l'hypersécrétion de cytokines pro-inflammatoires en réponse aux stimuli bactériens. Ce « phénotype hyper-inflammatoire » est attribué à un contexte génétique particulier [30, 31]. C'est ainsi que, par ses deux composantes microbienne et inflammatoire, la parodontite chronique a été associée au diabète [22], aux accidents cérébro-vasculaires

non hémorragiques [17], aux infections respiratoires [18], à l'accouchement prématuré et le faible poids chez le nouveau né [32], ainsi qu'à certains types de cancer [23, 24].

La parodontite représente également la deuxième cause d'extractions dentaires après la carie [33, 34]. Le nombre de dents permanentes perdues est en effet utilisé comme une mesure indirecte de la parodontite dans des études épidémiologiques [35, 36]. Par ailleurs, l'édentement est aussi considéré comme facteur de risque de certains cancers [37-39], indépendamment de la parodontite. L'altération de la nutrition pourrait jouer un rôle dans l'association entre l'édentement et les maladies systémiques [40].

L'ensemble de ces mécanismes évoqués précédemment pourraient éventuellement associer l'édentement, la parodontite chronique et le CCR. Le rôle de la bactérie Fn dans le développement du CCR a fait l'objet de récentes études microbiologiques et expérimentales [41-44]. Sachant que le Fn est une bactérie commensale de la cavité buccale et l'une des bactéries pathogènes de la parodontite chronique, l'éventualité d'un lien entre la parodontite chronique et le CCR mériterait d'être mieux investiguée.

Dans cette revue de synthèse, nous ferons d'abord le point sur l'état des connaissances issues à la fois des études épidémiologiques portant sur le lien entre la parodontite chronique, l'édentement et le CCR et des récentes études microbiologiques et expérimentales portant sur le lien entre le Fn et le CCR. Nous discuterons par la suite des mécanismes suggérés.

2-Revue des études épidémiologiques concernant le lien entre la parodontite chronique, l'édentement et le CCR

À ce jour, l'exposition à la parodontite chronique ou à l'édentement comme facteur de

risque du CCR spécifiquement, n'a donné lieu à aucune étude observationnelle. Les données épidémiologiques disponibles proviennent essentiellement d'études de cohortes prospectives. Ces dernières ont vérifié le lien entre ces deux facteurs et l'atteinte ou la mortalité par cancer et ont analysé les résultats pour les différents sites de cancer identifiés en fin de cohorte, y compris le site colorectal.

Nous avons recensé les publications disponibles à partir de la base de données Medline en utilisant les termes MeSH (« *periodontitis* » OR « *tooth loss* ») AND (« cancer » incluant les sous-rubriques : « *epidemiology* » AND « *etiology* » AND « *mortality* ») OR « *orodigestive cancer* ») entre 1990 et septembre 2014. La recension a donné lieu à 166 publications. Après élimination des duplicatas et des publications traitant d'autres sujets que les cancers oraux et gastro-intestinaux, seules 12 publications ont été retenues pour révision [31, 36-39, 45-51]. Le site de cancer colorectal n'était finalement spécifié que dans six publications [31, 36, 37, 39, 47, 51], dont les résultats seront analysés dans cette revue.

La majeure partie de la littérature concernait l'association entre la parodontite ou l'édentement et les cancers oraux et gastro-intestinaux supérieurs, confirmé par les deux revues de Meyer [24] et Fitzperk [23] où l'association la plus constante est rapportée entre la parodontite et les cancers oraux et œsophagiens. Les deux revues [23, 24] révèlent d'une part un véritable manque de consensus concernant la définition donnée à la parodontite dans les différentes études épidémiologiques, ce qui rend difficile la comparaison de leurs résultats. D'autre part, les facteurs de confusion potentiels, tels que le tabagisme, la consommation alimentaire, la consommation d'alcool, le statut socioéconomique, le diabète, l'âge, l'ethnicité ainsi que les facteurs

génétiques, ne sont pas contrôlés uniformément dans toutes les études. De plus, même si certaines études incluaient de larges cohortes, l'incidence de certains cancers par site, tel que le cancer colorectal, était faible. C'est l'exemple de la *NHANES I Epidemiologic Follow-up Study (NHEFS)*, une étude de cohorte prospective où 11 328 adultes âgés de 25 à 74 ans et recrutés entre 1971 et 1974 ont été suivis pendant une vingtaine d'années [47]. L'état parodontal a été initialement documenté grâce à des examens dentaires. Les sujets ayant une parodontite ont présenté un taux de mortalité par cancer plus élevé comparativement aux sujets ayant un parodonte sain (odds ratio (OR) = 1,55; intervalle de confiance (IC) à 95% : 1,25 - 1,92). Toutefois, l'association avec le cancer du côlon n'était pas significative, autant pour la parodontite (OR = 0,91 ; IC à 95% : 0,49 - 1,70) que pour l'édentement complet (OR=1,07; IC à 95% : 0,62 - 1,84) [47]. Il est important de noter que les cas de cancer de côlon recensés étaient peu nombreux dans cette étude (n=219). Des résultats semblables ont été rapportés par une autre grande étude de cohorte menée aux États-Unis, la *Health Professionals Follow-Up Study (HPFS)*. Cette cohorte était composée de 48 375 professionnels de la santé de sexe masculin, majoritairement Caucasiens et âgés de 45 à 75 ans suivis entre 1986 et 2004 [36]. Les participants qui ont auto-rapporté un antécédent de parodontite avaient une incidence totale du cancer légèrement plus élevée que ceux qui n'en avaient pas rapporté (hazard ratio (HR)= 1,27; IC à 95% de 1,19 - 1,35 et HR =1,14; IC à 95% de 1,07-1,22).

Considérant le site colorectal, le risque n'était pas significativement plus élevé (HR=1,06; IC à 95% de 0,91 - 1,24) [36]. De même, aucune association statistiquement significative n'a été observée pour les sujets ayant entre 0 et 16 dents

initialement par rapport aux hommes ayant 25 à 32 dents après l'utilisation d'un modèle multivarié (HR = 1,09 ; IC à 95% : 0,99 - 1,20).

La troisième étude de cohorte a été menée sur une population asiatique du Linxian, un état chinois rural connu pour la grande incidence de cancer de l'appareil gastro-intestinal supérieur par rapport aux autres cancers. Plus de 29 000 personnes âgées entre 40 et 69 ans ont été suivies pendant une quinzaine d'années [37]. Les cancers qui étaient considérés comme ceux de l'appareil gastro-intestinal supérieur incluaient les cancers de l'œsophage et les cancers gastriques. Après une première période de suivi de 5,25 ans, la perte de dents permanentes a été associée au risque de développer un cancer au niveau de l'appareil gastro-intestinal supérieur (risque relatif (RR)= 1,3; IC à 95% de 1,1-1,6 pour cancer de l'œsophage, RR = 1,3; IC à 95% de 1,0-1,6 pour cancer gastrique du cardia et RR =1,8; IC à 95% de 1,1-3,0 pour le cancer gastrique non-cardia) [38]. Après un suivi de 15 ans, la perte des dents était positivement associée au risque de mortalité totale (13% ; IC à 95% de 9 à 18%) et de mortalité liée au cancer gastro-intestinal supérieur (35% ; IC à 95% de 14 à 95%)[37]. Par contre, l'accroissement de la mortalité par les autres cancers, dont les cancers hépatiques, pulmonaires et colorectaux, et qui comptaient pour 16% de mortalité par cancer, n'était pas statistiquement significatif.

L'étude de Ansai T *et al.* (2013) [39], menée aussi sur une population asiatique, a suivi 697 personnes âgées de 80 ans vivant dans la préfecture de Fukuoka au Japon pendant 12 années afin de vérifier si l'édentement était associé à la mortalité par cancers oro-digestifs. Les cancers qui étaient regroupés sous le nom de cancers oro-digestifs étaient les cancers de la cavité orale et du pharynx, de l'œsophage, de l'estomac, du pancréas,

du foie, du côlon, du rectum ou de l'anus. Parmi 71 décès par cancer, il y a eu 37 décès par cancers oro-digestifs, dont 6 cas de cancer du côlon. La perte des dents (variable continue) était statistiquement significativement associée aux cancers oro-digestifs (RR= 1,06; IC à 95% de 1,01 à 1,13), même après avoir contrôlé pour la majorité des facteurs de confusion potentiels (sexe, tabagisme, l'indice de masse corporelle (IMC), la glycémie à jeun, le cholestérol total, la sérum-albumine, l'activité physique). L'analyse par site de cancer oro-digestif n'a montré aucune association statistiquement significative avec la perte de dents, pour les cancers du pancréas, du côlon et du foie, après avoir contrôlé pour tous facteurs confondants, dans un modèle multivarié.

L'étude de cohorte prospective de Arora M *et al.* (2010) a exploré le rôle des facteurs génétiques dans l'association entre la parodontite et le cancer en général et par sites spécifiques. Les auteurs ont suivi 15 333 jumeaux mono- et hétérozygotes, âgés de 38 ans ou plus, pendant une quarantaine d'années de 1963 jusqu'en 2004 [31]. La parodontite était définie sur la base d'une question portant sur la mobilité dentaire. Les résultats de cette étude ont montré que la parodontite était associée significativement à l'ensemble des cancers (HR=1,15 ; IC à 95% : 1,01 - 1,32) et à certains cancers par sites, dont le CCR (HR = 1,62; IC à 95%: 1,13 - 2,33) [31]. Également, l'association chez les jumeaux monozygotes était significativement réduite par rapport à l'association chez les jumeaux hétérozygotes, ce qui suggère une implication des facteurs génétiques dans cette association.

Enfin, dans une étude d'Ahn J *et al.* (2012) [51], les auteurs ont analysé les données de la National Health and Nutrition Examination Survey III (NHANES III) afin de vérifier si la maladie parodontale serait associée à la mortalité par cancers orodigestifs,

incluant le cancer colorectal. L'analyse a porté sur 12 605 adultes américains âgées de 17 ans et plus, qui ont été suivis pendant 12 à 14 ans. L'état parodontal des participants a été documenté au début de l'étude, sur la base d'examens cliniques. Les personnes ayant une parodontite ont montré un taux plus élevé de mortalité par CRC comparativement aux sujets à parodonte sain : RR=4,34 (IC à 95%: 1,31–14,44) en contrôlant pour l'âge et le sexe; et de 3,58 (IC à 95%: 1,15–11,16) lorsque d'autres facteurs de contrôle ont été aussi considérés tels que l'éducation, ethnicité, tabagisme et IMC [51]. Le nombre de décès par cancers oro-digestifs qui ont été recensés à la fin du suivi étaient cependant peu nombreux (n=105), et l'étaient encore moins pour les sites spécifiques de cancer, dont 39 décès par cancer colorectal. Cette insuffisance de puissance statistique se reflétait dans la largeur de l'intervalle de confiance du risque relatif de CCR lié à la maladie parodontale. Les auteurs ont d'ailleurs reconnu cette limite à leur étude. On peut aussi rappeler que la parodontite chronique, tout comme le cancer colorectal, ont des incidences plus élevées à partir de l'âge de 50 ans. Or, les sujets inclus au début de l'étude étaient âgées de 17 ans et plus et leur suivi n'était que de 12 à 14 ans.

Il serait difficile de confirmer la présence ou l'absence d'une association à partir des résultats des études précitées. Le nombre des cas de CCR était souvent faible. De plus, la parodontite et l'édentement étaient définis différemment d'une étude à l'autre, de même que la définition des facteurs de confusion potentiels. Notons tout de même que l'étude de Arora M *et al.* (2010) qui a montré une association significative entre la parodontite chronique et le CCR, s'est déroulée sur une période de suivi beaucoup plus longue que les autres études.

3- Revue des études microbiologiques et expérimentales portant sur le lien entre le Fn et le CCR

Environ 18 % des cancers dans le monde sont attribués à des agents infectieux [52] et leur implication dans le développement du CCR est actuellement proposée. Un agent infectieux peut entraîner le cancer par voie directe lorsque le micro-organisme a la capacité de s'intégrer dans le génome humain et d'encoder les oncogènes qui dirigent ainsi la transformation des cellules infectées. C'est l'exemple du cancer du col de l'utérus associé au papillomavirus humain[53]. Aussi, l'infection chronique par certains micro-organismes entraîne des réponses inflammatoires chroniques qui sont à l'origine du cancer. Ce mécanisme est adopté par la bactérie *Helicobacter pylori* qui contribue à la fois au cancer gastrique et au lymphome de MALT [43, 54].

Sachant que le côlon abrite un grand nombre et une grande variété de bactéries, le rôle d'une bactérie spécifique dans la carcinogénèse du côlon est de plus en plus évoqué [52, 55]. Sears & Pardoll (2011) ont établi que les bactéries de la flore intestinale sont les principaux moteurs de la réponse immunitaire de la muqueuse intestinale et que les variations ultérieures de la fonction et de la génétique des cellules épithéliales sont responsables de la transformation oncogénique [53]. Récemment, plusieurs publications ont porté sur l'implication de la bactérie Fn dans le développement du cancer colorectal [41, 42, 44, 56-58]. Rappelons que Fn est l'une des principales bactéries pathogènes de la parodontite chronique [27].

Nous avons alors effectué une recherche sur la base de données Medline jusqu'à date de septembre 2014, en associant les MeSH «*Fusobacterium nucleatum*» et «colorectal cancer/ inflammatory bowel diseases/ colonic neoplasms/ intestinal polyps ». Nous

avons inclus les MeSH portant sur les maladies inflammatoires chroniques des intestins et les adénomes du colon, car ce sont des précurseurs du cancer colorectal, et pour étaler la recherche, vu qu'une première recherche exploratoire a montré que le nombre de publications est déjà restreint.

Les résultats de la recherche nous ont mené à 8 études pertinentes, toutes publiées à partir de 2011 [41-44, 56, 59-61]. Ces études ont, pour certaines, analysé des biopsies ou résections chirurgicales de tissus colorectaux ou aussi des selles, à la recherche d'une abondance de la bactérie. D'autres de nature fondamentale, ont cherché à comprendre les propriétés et mécanismes qui permettraient à cette bactérie d'intervenir dans le développement du cancer colorectal. Ceci est un résumé des résultats de ces études :

Kostic *et al.* (2012) ont mené une analyse génomique de la séquence d'ADN complète sur neuf cancers colorectaux et leurs tissus normaux appariés. Les résultats de l'étude ont révélé une abondance de séquences d'ADN de la bactérie Fn dans l'ADN de tumeurs colorectales et aussi dans l'ADN des métastases de tumeurs du côlon [43]. Cette haute concentration en Fn a été également confirmée par l'analyse histologique du tissu tumoral colorectal [41, 42] .

Une abondance du Fn dans des échantillons de selles provenant de patients avec adénome colorectal et de patients atteints de CCR comparativement aux sujets sains a été également rapportée [42]. De plus, les biopsies provenant de patients atteints de maladies inflammatoires de l'intestin ont démontré une prévalence plus élevée de Fn et des souches plus invasives que celles chez les sujets sains [61].

Dans une plus récente étude, publiée par Flanagan *et al.* (2014) [56], des analyses d'ADN extrait de biopsies et résections chirurgicales de tissu colorectal provenant de 122 patients européens atteints de CCR ont montré une abondance significative du Fn dans les tissus cancéreux comparativement aux tissus normaux. Les chercheurs ont aussi analysé des adénomes colorectaux chez 52 patients Irlandais. L'abondance du Fn n'était pas significativement excessive par rapport aux tissus normaux, mais était significative pour les stades avancés de dysplasie. Ils ont aussi rapporté des quantités plus élevées du Fn dans les échantillons de selles de patients avec CRC, comparativement aux patients avec tissus colorectaux normaux ou avec adénomes colorectaux [56].

Han *et al.* (2005) ont identifié une adhésine à la surface du Fn, la FadA [60]. Il s'agit d'un antigène extrêmement virulent qui permet au Fn d'adhérer et d'envahir les cellules épithéliales et endothéliales. Ce mécanisme expliquerait la présence du Fn dans le côlon [44, 59, 60]. La FadA entraînerait une augmentation de l'expression des facteurs de transcription, des oncogènes et des gènes inflammatoires, ainsi que la stimulation de la croissance des cellules tumorales colorectales [44]. Dans un modèle murin de CCR (*APC +/-*), l'introduction du Fn augmentait la multiplicité tumorale et le recrutement sélectif des cellules myéloïdes infiltrant les tumeurs, favorisant ainsi la progression tumorale [42]. Le Fn stimule également le recrutement des cellules immunitaires d'infiltration tumorale, ce qui génère un microenvironnement inflammatoire propice à la progression de la néoplasie colorectale [42]. Les tumeurs de souris (*APC +/-*) exposées au Fn présentent une expression pro-inflammatoire, similaire à celle observée dans les tumeurs colorectales humaines positives au Fn [42].

Le Fn est en effet une bactérie anaérobie commensale de la cavité buccale, abondante dans les échantillons salivaires de patients atteints de gingivite, de parodontite chronique et de parodontite agressive [62, 63]. Ses propriétés de co-agrégation lui permettent de transporter d'autres bactéries parodonto-pathogènes [64] et de faciliter la colonisation et l'invasion des surfaces dentaires par d'autres espèces pathogènes. L'augmentation du nombre de bactéries associées au Fn stimule le recrutement et l'activation des cellules immunitaires locales, entraînant ainsi la destruction tissulaire et la progression de la parodontite [65]. Des combinaisons entre Fn et certaines souches parodonto-pathogènes sont observées dans les sites de parodontite sévère et les sites réfractaires au traitement parodontal [66].

Ces découvertes récentes concernant l'implication probable du Fn dans le développement du CCR viennent donc appuyer l'association précédemment suggérée entre la parodontite chronique et le CCR, bien qu'un lien de cause à effet reste encore à être démontré.

4-Discussion

Il en ressort de cette revue de littérature qu'il existe effectivement un manque de données épidémiologiques concernant l'association entre la parodontite chronique, l'édentement et le CCR. Cependant, cette association pourrait exister à travers différents mécanismes, présents aussi bien dans la parodontite que dans l'édentement, ou distincts à chacune de ces deux affectations buccodentaires.

4-1 Mécanismes pouvant associer la parodontite chronique au CCR

Le facteur étiologique primaire de la parodontite est la présence de bactéries anaérobies à Gram négatif dans le biofilm dentaire qui stimule la réponse inflammatoire de l'hôte.

Ces bactéries possèdent plusieurs facteurs de virulence qui leur permettent d'envahir les tissus avoisinants, ou même éloignés, de la surface dentaire. Ceci peut alors induire une inflammation chronique systémique par l'entremise d'une colonisation de sites éloignés de la cavité buccale par ces bactéries parodonto-pathogènes, la dissémination de leurs endotoxines, tels que les lipopolysaccharides (LPS), ou la dissémination des produits de l'inflammation directement dans la circulation sanguine. Les LPS peuvent provoquer une augmentation dans la circulation des médiateurs d'inflammation systémique, tels que la protéine C-réactive (CRP), l'IL-6 et le TNF- α 1 [22, 30]. Des études ont montré des taux élevés de CRP chez les personnes présentant une parodontite et la réduction de ces taux suite au traitement parodontal [67-69].

De son côté, l'inflammation chronique favorise la carcinogénèse par l'induction de mutations génétiques, l'inhibition de l'apoptose, la stimulation de l'angiogénèse et la prolifération cellulaire. L'inflammation induit également des altérations épi-génétiques qui sont associées au développement du cancer [70]. Sa relation causale avec le cancer est donc largement acceptée [71, 72].

Les récentes découvertes concernant l'abondance de la bactérie Fn dans les tumeurs colorectales, ses capacités d'envahissement endothélial et son rôle dans la stimulation de la croissance des cellules cancéreuses colorectales, pourraient suggérer que le développement du CCR serait lié à la colonisation du côlon par Fn provenant de la cavité buccale, plus spécifiquement de sites atteints de parodontite chronique. Cependant, ces conclusions sont encore non vérifiées puisqu'il n'a pas encore été démontré si l'abondance du Fn dans les tumeurs colorectales est une cause ou plutôt une conséquence [58].

4-2 Mécanismes pouvant associer l'édentement au CCR

La perte des dents naturelles n'est pas sans conséquences. La littérature scientifique suggère que la perte des dents affecte la qualité diététique et l'apport en nutriments, ce qui peut augmenter le risque de plusieurs maladies systémiques [40]. En effet, les sujets ayant moins de dents consommeraient plus de calories, moins de légumes, de fibres et de carotène et plus de cholestérol et de graisses saturées [73, 74]. Nowjack *et al.* (2007) ont analysé l'association entre le nombre de dents naturelles présentes et la diète auprès d'un échantillon de 6 985 adultes américains excluant les édentés complets et ne portant aucune prothèse amovible pour remplacer les dents absentes [74]. Les sujets ayant entre 1 et 10 dents restantes mangeaient des carottes 2,5 fois moins souvent que les personnes présentant au moins 28 dents. De même, ceux ayant entre 11 et 20 dents ont déclaré avoir mangé des salades vertes 9,1 fois par mois, comparativement à 11 fois pour ceux qui avaient au moins 28 dents. Enfin, les taux sanguins en bêta-carotène, en vitamine C et en acide folique baissaient avec la diminution du nombre de dents présentes [74]. Dans une étude antérieure, les sujets édentés avaient tendance à consommer plus d'aliments transformés que les sujets dentés, avec des tendances significatives suivant le nombre de dents manquantes [73]. En raison de ces habitudes alimentaires, les personnes édentées auraient plus de chance d'être soit maigres en raison d'un apport calorique insuffisant lié à la déficience masticatoire, soit obèses par la sélection d'aliments mous faciles à mastiquer et très caloriques [75, 76]. Selon Joshipura *et al.* (1996) qui ont rapporté un apport calorique plus élevée chez les édentés, il n'est pas clair si les participants édentés consommaient plus de nourriture pour compenser la perte de goût, l'incapacité de manger une variété

d'aliments ou en raison d'une mauvaise absorption causée par des aliments mal mastiqués [73]. Selon la revue de Ritchie *et al.* (2002) [40], l'impact de la perte des dents sur l'alimentation n'est que partiellement compensé par des prothèses amovibles. Krall *et al.* (1998) ont observé que la fonction masticatoire était significativement compromise chez les personnes qui avaient des prothèses amovibles, totales ou partielles, comparativement aux personnes dont la denture était complète [77]. La présence de moins de 14 dents naturelles des deux côtés de la bouche a aussi été associée à une moins bonne fonction masticatoire [77]. Cependant, les apports nutritionnels des sujets qui avaient des dents remplacées par des prothèses partielles amovibles étaient comparables à ceux des sujets dont la dentition était intacte et toujours mieux que ceux ayant des dents manquantes non remplacées ou portant des prothèses complètes [77]. Le critère le plus important n'est pas le nombre total de dents résiduelles chez un sujet, mais le nombre de dents résiduelles postérieures maxillaires et mandibulaires qui peuvent assurer une occlusion fonctionnelle et essentielle à la mastication des aliments [75]. La distribution des dents manquantes et le type de remplacement serait donc un meilleur discriminateur de la fonction masticatoire que le nombre de dents présentes [77].

L'édentement a des répercussions non négligeables sur les habitudes alimentaires des sujets qui sont fortement associées au développement du CCR. La baisse de l'efficacité masticatoire consécutive à la perte des dents naturelles peut amener les personnes vers des choix et habitudes alimentaires moins saines, tel qu'un apport plus faible en fibres et plus élevé en aliments transformés. Ce type de consommation alimentaire est aussi un facteur de risque pour l'obésité, augmentant ainsi une fois de plus le risque de

développer un CCR. D'autre part, la diminution de la fonction masticatoire chez les sujets édentés peut altérer ce qu'on appelle « la qualité de vie liée à la santé buccodentaire» (Oral Health related quality of life (OHRQol)). D'autres aspects de l'altération de l'OHRQol ont été rapportés chez les personnes édentées, tels que la fermeture sur soi, l'évitement d'autrui, et un style de vie sédentaire. L'édentement peut donc favoriser l'adoption et l'entretien de certains facteurs de risque environnementaux et comportementaux du CCR (ex. : tabagisme, consommation plus élevée d'alcool, surpoids, sédentarité).

Slade *et al.* (2000) ont rapporté des taux de CRP aussi élevés chez les personnes complètement édentées que chez les sujets atteints de poches parodontales profondes, et ce, même après avoir contrôlé pour les autres facteurs de risque [78]. Ajwanil *et al.* (2003) ont également rapporté des taux de CRP plus élevés chez les personnes édentées par rapport à celles ayant 20 dents naturelles ou plus [79]. L'édentement, tout comme la parodontite chronique, serait donc un facteur de risque de l'inflammation systémique par le biais de l'apport nutritionnel altéré et l'inflammation buccale chronique, expliquant ainsi l'association entre l'édentement et le CCR.

D'autre part, le remplacement des dents absentes par des prothèses dentaires amovibles, qu'elle soit partielles ou complètes, peut également exposer les sujets à des stomatites ou candidoses prothétiques. Ces maladies inflammatoires chroniques pourraient avoir des répercussions systémiques. La présence de prothèses amovibles (partielles ou complètes) a déjà été associée aux maladies cardiovasculaires, tel que rapporté par Buhlin *et al.* (2002) lors d'une analyse des données de l'enquête nationale suédoise sur la santé orale et les maladies cardiovasculaires (OR=1,57; IC à 95% :

1,13 - 2,20); $p=0.008$) [80]. La prothèse amovible partielle peut être à la fois une conséquence de la perte de dents naturelles causée par la maladie parodontale, comme elle peut elle-même favoriser et entretenir la maladie parodontale [81]. Aussi, la prothèse amovible partielle est souvent un traitement de choix devant un édentement partiel de longue portée. Le non port de prothèse amovible a déjà été utilisé comme proxy à l'exposition à l'édentement non compensé [82].

5-Conclusion

Cette revue de littérature montre un manque apparent de données épidémiologiques concernant l'association entre la parodontite, l'édentement et le CCR. Cependant, de plus en plus de facteurs plaident en faveur de la plausibilité biologique de cette association. De nouvelles études épidémiologiques s'avèrent donc nécessaires. Ces études futures doivent d'une part adopter une définition uniforme de la parodontite chronique et de la perte des dents naturelles et, d'autre part, considérer tous les facteurs de confusion potentiels. Enfin, le rôle de certains pathogènes tel que le Fn en lien avec le CCR ouvre de nouvelles perspectives de recherche épidémiologique.

BIBLIOGRAPHIE

1. Parkin, D.M., *International variation*. *Oncogene*, 2004. **23**(38): p. 6329-40.
2. Potter, J.D. and N.M. Lindor, *Genetics of Colorectal Cancer*. 2009, New York, USA: Springer Science + Business Media.
3. Siegel, R., D. Naishadham, and A. Jemal, *Cancer statistics, 2012*. CA: a Cancer Journal for Clinicians, 2012. **62**(1): p. 10-29.
4. ©*Les cancers en France en 2013*, in *Collection état des lieux et des connaissances, ouvrage collectif édité par l'INCa, Boulogne-Billancourt*. janvier 2014.
5. Comité directeur de la Société canadienne du cancer, *Statistiques canadiennes sur le cancer*. 2012, Société canadienne du cancer: Toronto (Ontario).
6. Shike, M., *Diet and lifestyle in the prevention of colorectal cancer: an overview*. *American Journal of Medicine*, 1999. **106**(1A): p. 11S-15S.
7. Cross, A.J., et al., *A large prospective study of meat consumption and colorectal cancer risk: an investigation of potential mechanisms underlying this association*. *Cancer Research*, 2010. **70**(6): p. 2406-14.
8. Larsson, S.C. and A. Wolk, *Meat consumption and risk of colorectal cancer: a meta-analysis of prospective studies*. *International Journal of Cancer*, 2006. **119**(11): p. 2657-64.
9. Norat, T., et al., *Meat consumption and colorectal cancer risk: dose-response meta-analysis of epidemiological studies*. *International Journal of Cancer*, 2002. **98**(2): p. 241-56.
10. Cho, E., et al., *Alcohol intake and colorectal cancer: a pooled analysis of 8 cohort studies*. *Annals of Internal Medicine*, 2004. **140**(8): p. 603-13.
11. Liang, P.S., T.-Y. Chen, and E. Giovannucci, *Cigarette smoking and colorectal cancer incidence and mortality: systematic review and meta-analysis*. *International Journal of Cancer*, 2009. **124**(10): p. 2406-15.
12. Ning, Y., L. Wang, and E.L. Giovannucci, *A quantitative analysis of body mass index and colorectal cancer: findings from 56 observational studies*. *Obesity Reviews*, 2010. **11**(1): p. 19-30.
13. Robsahm, T.E., et al., *Body mass index, physical activity, and colorectal cancer by anatomical subsites: a systematic review and meta-analysis of cohort studies*. *European Journal of Cancer Prevention*, 2013. **22**(6): p. 492-505.
14. Deng, L., et al., *Diabetes mellitus and the incidence of colorectal cancer: an updated systematic review and meta-analysis*. *Digestive Diseases & Sciences*, 2012. **57**(6): p. 1576-85.
15. Sun, L. and S. Yu, *Diabetes mellitus is an independent risk factor for colorectal cancer*. *Digestive Diseases & Sciences*, 2012. **57**(6): p. 1586-97.
16. Cyr, A., T.A. Dunnagan, and G. Haynes, *Efficacy of the health belief model for predicting intention to pursue genetic testing for colorectal cancer*. *Journal of Genetic Counseling*, 2010. **19**(2): p. 174-86.

17. Wu, T., et al., *Periodontal disease and risk of cerebrovascular disease: the first national health and nutrition examination survey and its follow-up study*. Archives of Internal Medicine, 2000. **160**(18): p. 2749-55.
18. Azarpazhooh, A. and J.L. Leake, *Systematic review of the association between respiratory diseases and oral health*. Journal of Periodontology, 2006. **77**(9): p. 1465-82.
19. Chen, H.H., et al., *Association between a history of periodontitis and the risk of rheumatoid arthritis: a nationwide, population-based, case-control study*. Annals of the Rheumatic Diseases, 2013. **72**(7): p. 1206-11.
20. Joseph, R., et al., *Association between chronic periodontitis and rheumatoid arthritis: a hospital-based case-control study*. Rheumatology International, 2013. **33**(1): p. 103-9.
21. Chambrone, L., et al., *Evidence grade associating periodontitis to preterm birth and/or low birth weight: I. A systematic review of prospective cohort studies*. Journal of Clinical Periodontology, 2011. **38**(9): p. 795-808.
22. Cullinan, M.P. and G.J. Seymour, *Periodontal disease and systemic illness: will the evidence ever be enough?* Periodontology 2000, 2013. **62**(1): p. 271-86.
23. Fitzpatrick, S.G. and J. Katz, *The association between periodontal disease and cancer: a review of the literature*. Journal of Dentistry, 2010. **38**(2): p. 83-95.
24. Meyer, M.S., et al., *A review of the relationship between tooth loss, periodontal disease, and cancer*. Cancer Causes & Control, 2008. **19**(9): p. 895-907.
25. Lindhe, J., et al., *Consensus Report: Chronic Periodontitis*. Annals of Periodontology, 1999. **4**(1): p. 38-38.
26. Borrell, L.N. and P.N. Papapanou, *Analytical epidemiology of periodontitis*. J Clin Periodontol, 2005. **32** (Suppl 6): p. 132-58.
27. Flemmig, T.F., *Periodontitis*. Annals of Periodontology, 1999. **4**(1): p. 32-37.
28. Lindhe, J., T. Karring, and N.P. Laug, *Clinical Periodontology and Implant Dentistry*. Vol. 4. 2003, UK: Blackwell Munksgaard.
29. Nikolopoulos, G.K., et al., *Cytokine gene polymorphisms in periodontal disease: a meta-analysis of 53 studies including 4178 cases and 4590 controls*. Journal of Clinical Periodontology, 2008. **35**(9): p. 754-67.
30. Moutsopoulos, N.M. and P.N. Madianos, *Low-grade inflammation in chronic infectious diseases: paradigm of periodontal infections*. Annals of the New York Academy of Sciences, 2006. **1088**: p. 251-64.
31. Arora, M., et al., *An exploration of shared genetic risk factors between periodontal disease and cancers: a prospective co-twin study*. American Journal of Epidemiology, 2010. **171**(2): p. 253-9.
32. Chambrone, L., et al., *Evidence grade associating periodontitis with preterm birth and/or low birth weight: II: a systematic review of randomized trials evaluating the effects of periodontal treatment*. Journal of Clinical Periodontology, 2011. **38**(10): p. 902-14.
33. Chestnutt, I.G., V.I. Binnie, and M.M. Taylor, *Reasons for tooth extraction in Scotland*. Journal of Dentistry, 2000. **28**(4): p. 295-7.
34. Hull, P.S., et al., *The reasons for tooth extractions in adults and their validation*. Journal of Dentistry, 1997. **25**(3-4): p. 233-7.

35. Hiraki, A., et al., *Teeth loss and risk of cancer at 14 common sites in Japanese*. Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention, 2008. **17**(5): p. 1222-7.
36. Michaud, D.S., et al., *Periodontal disease, tooth loss, and cancer risk in male health professionals: a prospective cohort study*. Lancet Oncology, 2008. **9**(6): p. 550-8.
37. Abnet, C.C., et al., *Tooth loss is associated with increased risk of total death and death from upper gastrointestinal cancer, heart disease, and stroke in a Chinese population-based cohort*. International Journal of Epidemiology, 2005. **34**(2): p. 467-74.
38. Abnet, C.C., et al., *Prospective study of tooth loss and incident esophageal and gastric cancers in China*. Cancer Causes & Control, 2001. **12**(9): p. 847-54.
39. Ansai, T., et al., *Association between tooth loss and orodigestive cancer mortality in an 80-year-old community-dwelling Japanese population: a 12-year prospective study*. BMC Public Health, 2013. **13**: p. 814.
40. Ritchie, C.S., et al., *Nutrition as a mediator in the relation between oral and systemic disease: associations between specific measures of adult oral health and nutrition outcomes*. Critical Reviews in Oral Biology & Medicine, 2002. **13**(3): p. 291-300.
41. Castellarin, M., et al., *Fusobacterium nucleatum infection is prevalent in human colorectal carcinoma*. Genome Research, 2012. **22**(2): p. 299-306.
42. Kostic, A.D., et al., *Fusobacterium nucleatum potentiates intestinal tumorigenesis and modulates the tumor-immune microenvironment*. Cell Host & Microbe, 2013. **14**(2): p. 207-15.
43. Kostic, A.D., et al., *Genomic analysis identifies association of Fusobacterium with colorectal carcinoma*. Genome Research, 2012. **22**(2): p. 292-8.
44. Rubinstein, M.R., et al., *Fusobacterium nucleatum promotes colorectal carcinogenesis by modulating E-cadherin/beta-catenin signaling via its FadA adhesin*. Cell Host & Microbe, 2013. **14**(2): p. 195-206.
45. Tu, Y.K., et al., *Associations between tooth loss and mortality patterns in the Glasgow Alumni Cohort*. Heart, 2007. **93**(9): p. 1098-103.
46. Cabrera, C., et al., *Can the relation between tooth loss and chronic disease be explained by socio-economic status? A 24-year follow-up from the population study of women in Gothenburg, Sweden*. European Journal of Epidemiology, 2005. **20**(3): p. 229-36.
47. Hujoel, P.P., et al., *An exploration of the periodontitis-cancer association*. Annals of Epidemiology, 2003. **13**(5): p. 312-6.
48. Aida, J., et al., *Oral health and cancer, cardiovascular, and respiratory mortality of Japanese*. Journal of Dental Research, 2011. **90**(9): p. 1129-35.
49. Soder, B., et al., *Periodontitis and premature death: a 16-year longitudinal study in a Swedish urban population*. Journal of Periodontal Research, 2007. **42**(4): p. 361-6.
50. Jansson, L., S. Lavstedt, and L. Frithiof, *Relationship between oral health and mortality rate*. Journal of Clinical Periodontology, 2002. **29**(11): p. 1029-34.
51. Ahn, J., S. Segers, and R.B. Hayes, *Periodontal disease, Porphyromonas gingivalis serum antibody levels and orodigestive cancer mortality*. Carcinogenesis, 2012. **33**(5): p. 1055-8.

52. Ray, K., *Fusobacterium nucleatum* found in colon cancer tissue-could an infection cause colorectal cancer? *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 2011. **8**(12): p. 662.
53. Sears, C.L. and D.M. Pardoll, *Perspective: alpha-bugs, their microbial partners, and the link to colon cancer*. *Journal of Infectious Diseases*, 2011. **203**(3): p. 306-11.
54. Kostic, A.D., Chun, E., Meyerson, M., Garrett, W. S., *Microbes and Inflammation in Colorectal Cancer*. *Cancer Immunol Res* 2013;1:150-157.
55. Collins, D., A.M. Hogan, and D.C. Winter, *Microbial and viral pathogens in colorectal cancer*. *Lancet Oncology*, 2011. **12**(5): p. 504-12.
56. Flanagan, L., et al., *Fusobacterium nucleatum* associates with stages of colorectal neoplasia development, colorectal cancer and disease outcome. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 2014. **33**(8): p. 1381-90.
57. Han, Y.W., *Commentary: Oral bacteria as drivers for colorectal cancer*. *Journal of Periodontology*, 2014. **85**(9): p. 1155-7.
58. Keku, T.O., A.N. McCoy, and A.M. Azcarate-Peril, *Fusobacterium spp. and colorectal cancer: cause or consequence?* *Trends in Microbiology*, 2013. **21**(10): p. 506-8.
59. Fardini, Y., et al., *Fusobacterium nucleatum* adhesin FadA binds vascular endothelial cadherin and alters endothelial integrity. *Molecular Microbiology*, 2011. **82**(6): p. 1468-80.
60. Han, Y.W., et al., *Identification and characterization of a novel adhesin unique to oral fusobacteria*. *Journal of Bacteriology*, 2005. **187**(15): p. 5330-40.
61. Strauss, J., et al., *Invasive potential of gut mucosa-derived Fusobacterium nucleatum positively correlates with IBD status of the host*. *Inflammatory Bowel Diseases*, 2011. **17**(9): p. 1971-8.
62. Saygun, I., et al., *Salivary infectious agents and periodontal disease status*. *Journal of Periodontal Research*, 2011. **46**(2): p. 235-9.
63. Eke, P.I., et al., *Advances in surveillance of periodontitis: the Centers for Disease Control and Prevention periodontal disease surveillance project*. *Journal of Periodontology*, 2012. **83**(11): p. 1337-42.
64. Dumitrescu, A.L., *Etiology and pathogenesis of periodontal disease*. 2010, London & New York: Springer.
65. Signat, B., et al., *Fusobacterium nucleatum* in periodontal health and disease. *Current Issues in Molecular Biology*, 2011. **13**(2): p. 25-36.
66. Bolstad, A.I., H.B. Jensen, and V. Bakken, *Taxonomy, biology, and periodontal aspects of Fusobacterium nucleatum*. *Clinical Microbiology Reviews*, 1996. **9**(1): p. 55-71.
67. Yamazaki, K., et al., *Effect of periodontal treatment on the C-reactive protein and proinflammatory cytokine levels in Japanese periodontitis patients*. *Journal of Periodontal Research*, 2005. **40**(1): p. 53-8.
68. D'Aiuto, F., D. Ready, and M.S. Tonetti, *Periodontal disease and C-reactive protein-associated cardiovascular risk*. *Journal of Periodontal Research*, 2004. **39**(4): p. 236-41.

69. Tonetti, M.S., et al., *Treatment of periodontitis and endothelial function*. New England Journal of Medicine, 2007. **356**(9): p. 911-20.
70. Kraus, S. and N. Arber, *Inflammation and colorectal cancer*. Current Opinion in Pharmacology, 2009. **9**(4): p. 405-10.
71. Coussens, L.M. and Z. Werb, *Inflammation and cancer*. Nature, 2002. **420**(6917): p. 860-7.
72. Mantovani, A., et al., *Cancer-related inflammation*. Nature, 2008. **454**(7203): p. 436-44.
73. Joshipura, K.J., W.C. Willett, and C.W. Douglass, *The impact of edentulousness on food and nutrient intake*. Journal of the American Dental Association, 1996. **127**(4): p. 459-67.
74. Nowjack-Raymer, R.E. and A. Sheiham, *Numbers of natural teeth, diet, and nutritional status in US adults*. Journal of Dental Research, 2007. **86**(12): p. 1171-5.
75. Hébuterne, X., et al., *Traité de nutrition de la personne âgée*. 2009, Paris, France: Springer-Verlag.
76. Torres, L.H., et al., *Association between underweight and overweight/obesity with oral health among independently living Brazilian elderly*. Nutrition, 2013. **29**(1): p. 152-7.
77. Krall, E., C. Hayes, and R. Garcia, *How dentition status and masticatory function affect nutrient intake*. Journal of the American Dental Association, 1998. **129**(9): p. 1261-9.
78. Slade, G.D., et al., *Acute-phase inflammatory response to periodontal disease in the US population*. Journal of Dental Research, 2000. **79**(1): p. 49-57.
79. Ajwani, S., et al., *Oral health status, C-reactive protein and mortality: a 10 year follow-up study*. Gerodontology, 2003. **20**(1): p. 32-40.
80. Buhlin, K., et al., *Oral health and cardiovascular disease in Sweden*. Journal of Clinical Periodontology, 2002. **29**(3): p. 254-9.
81. Kurtis, B., et al., *Clinical examination and interleukin-1beta levels in gingival crevicular fluid in patients treated with removable partial dentures*. International Journal of Prosthodontics, 2003. **16**(1): p. 59-63.
82. Yoshida, M., et al., *Eight-year mortality associated with dental occlusion and denture use in community-dwelling elderly persons*. Gerodontology, 2005. **22**(4): p. 234-7.