

► La cavité buccale est l'une des voies majeures des contaminations environnementales connues pour être impliquées dans de nombreuses maladies chroniques *via* l'alimentation, les médicaments ou même la respiration. D'autres facteurs peuvent également influencer sur l'environnement oral, certains endogènes, comme le microbiote, les variations hormonales, la salive, d'autres exogènes, comme les biomatériaux dentaires et les agents pathogènes. Cette synthèse fait le point sur l'état des connaissances, les questions et controverses sur les facteurs environnementaux courants au contact de la sphère orale impliqués dans les maladies de la cavité orale diagnostiquées chez l'adulte telles que les cancers des voies aéro-digestives supérieures, les ostéonécroses des mâchoires, et les parodontites, ces dernières pouvant d'ailleurs être directement liées à des pathologies systémiques comme les accidents vasculaires cérébraux, la maladie d'Alzheimer ou la maladie de Crohn notamment. La caractérisation des impacts environnementaux sur le microbiote oral, la salive, l'émail dentaire peut servir de marqueur pronostic précoce des maladies diagnostiquées ultérieurement, en lien avec ces expositions. ◀

Les cancers des voies aérodigestives supérieures

Avec environ 16 900 cas incidents et 4 880 décès en 2018 en France, les cancers des voies aérodigestives supérieures (VADS) représentent un vrai enjeu de santé publique. Si la majorité de ces cancers (environ 80 %) est due à des habitudes de vie (tabac, alcool, alimentation déséquilibrée, comportements sexuels à risque¹ [1], le rôle des expositions environnementales (y

La sphère orale, cible et marqueur de l'exposition environnementale

II. Maladies diagnostiquées chez l'adulte

Sylvie Babajko¹, Géraldine Lescaille², Loredana Radoi³, Ai Thu Bui¹, Vanessa Baaroun⁴, Emile Boyer⁵, Sandrine Delbosc⁶, Hélène Chardin⁷, Robert Barouki⁸, Xavier Coumoul⁸



compris en milieu professionnel) est moins bien connu. Parmi les nombreux agents physiques, chimiques ou biologiques présents dans l'environnement quotidien et professionnel, le rôle de certains d'entre eux dans la cancérogenèse des VADS est avéré : rayonnements ultraviolets pour la lèvre, radiations ionisantes pour les glandes salivaires, amiante et brouillards d'acides minéraux forts pour le larynx, formaldéhyde et virus d'Epstein-Barr pour le nasopharynx, et papillomavirus humain de type 16 pour l'oropharynx [2]. La vaccination préventive contre les papillomavirus fait actuellement ses preuves, non seulement contre les cancers génitaux concernés mais aussi contre les cancers des VADS [3,4].

Les cancers de l'oropharynx sont cependant en augmentation au niveau mondial, avec une population émergente de patients jeunes de moins de 50 ans, dont certains se révèlent ni alcooliques, ni tabagiques, ni infectés par le papillomavirus [5]. La compréhension de

¹Centre de Recherche des Cordeliers, Inserm UMRS 1138, Université de Paris, Sorbonne Université, 15 rue de l'École de Médecine, 75006, Paris, France.

²Centre d'Immunologie et des Maladies Infectieuses, Inserm UMRS 1135, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Université de Paris, Sorbonne Université, 75013 Paris, France.

³Centre de Recherche en Épidémiologie et Santé des Populations, Inserm UMSR 1018, Université de Paris, Sorbonne Université, France.

⁴Hôpital Pitié-Salpêtrière, 75013 Paris, France.

⁵Inserm, INRA, Université Rennes 1, Université Bretagne Loire, CHU de Rennes, Nutrition Metabolisms and Cancer, 35000 Rennes, France.

⁶Inserm U1148, Paris, France.

⁷UMR 8231 Chimie, Biologie, Innovation, CNRS-ESPCI Université Paris Descartes, laboratoire des Sciences Analytiques, Bioanalytiques et Miniaturisation, Paris, France.

⁸Inserm UMRS 1124, Université de Paris, Paris, France. sylvie.babajko@inserm.fr

Vignette (Photo © Inserm - Bertrand Kerebel).

¹ Rapports non protégés, partenaires multiples.

L'impact des expositions environnementales, notamment professionnelles, permettrait de prévenir un nombre important de cancers des VADS. Une augmentation de la prévalence en lien avec l'environnement, notamment chez les sujets jeunes, a été rapportée pour d'autres pathologies chroniques, telles que le diabète de type 2, la maladie de Crohn (une maladie inflammatoire du tube digestif) et certains cancers. L'augmentation de l'incidence de nombreux cancers (dont les cancers oraux) chez les jeunes (et notamment chez les femmes entre 25 et 39 ans) au cours des dernières décennies ne peut pas s'expliquer que par des facteurs génétiques. Elle pourrait en effet être liée à l'évolution des conditions environnementales et des habitudes de vie (incluant l'exposition à des carcinogènes environnementaux, l'alimentation, l'obésité) et certains agents infectieux [6].

Biphosphonates et ostéonécroses des mâchoires ?

Certains agents médicamenteux peuvent avoir des effets secondaires indésirables sur la sphère orale. Parmi ceux-ci, les biphosphonates présentent des effets très discutés et sans doute spécifiques à la sphère orale (Figure 1). Les biphosphonates sont utilisés dans la prévention de l'ostéoporose, mais certains de leurs effets secondaires sur l'ostéonécrose des mâchoires, décrits en 2003 pour la première fois [7], ont conduit à débattre de leur utilisation. Ces événements rares peuvent en fait survenir indépendamment de la prise de ces médicaments, mais ils semblent plus fréquents chez les femmes traitées, en particulier chez celles subissant une intervention orale, telle qu'une extraction dentaire [8, 9]. Des publications récentes montrent les effets cellulaires des différents biphosphonates également utilisés dans la thérapie des cancers du sein, de la prostate, des lymphomes et des ostéosarcomes notamment [10], et apportent un éclairage nouveau sur leur possible implication dans les effets secondaires observés. Ces effets secondaires sur l'ostéonécrose des mâchoires semblent associés à des activités anti-angiogéniques de ces molécules via la voie de signalisation induite par le PDGF (*platelet-derived growth factor*) [11]. Reste à comprendre pourquoi l'os des mâchoires est spécifiquement ciblé et non d'autres os des squelettes axial et appendiculaire².

Le microbiote oral à l'origine de certaines pathologies ?

L'impact environnemental sur la santé repose sur l'implication de cibles moléculaires jouant le rôle de médiateurs directs ou indirects des agents environnementaux à l'origine des perturbations que l'on observe. Ces médiateurs peuvent être des récepteurs d'hormones, de neurotransmetteurs ou de facteurs de croissance, des canaux ioniques, qui stimulent les cellules afin qu'elles s'adaptent aux conditions auxquelles elles sont confrontées. Un élément constitutif de la cavité buccale, en plus des cellules et des tissus la constituant, est le microbiote oral (Figure 1). Il s'agit d'une communauté de bactéries riche et diversifiée comptant plus de 1500 espèces identifiées à ce jour. C'est un constituant

majeur de la santé bucco-dentaire. Le microbiote oral est propre à chaque individu, puisqu'on dénombre 250 à 300 espèces de bactéries par individu qui colonisent les surfaces muqueuses de la bouche (langue, gencive, palais) ou minéralisées (surface amélaire), à l'interface entre la dent et le parodonte, ou dans la salive, que ce soit dans un état sain ou pathologique. Moins de 5 % des bactéries de ce microbiote oral identifiées à ce jour s'avèrent pathogènes [12], mais leur proportion par rapport aux bactéries associées à un état sain constitue une signature des parodontites [13]. Aujourd'hui, les états de déséquilibres entre l'hôte et son microbiote buccal à l'origine des maladies carieuses et parodontales sont de mieux en mieux caractérisés. Cependant, s'il est admis que le réservoir bactérien que constitue la cavité buccale représente une source d'infections pour des tissus distants, le rôle du microbiote buccal dans ces affections à distance reste discuté. Les populations bactériennes buccales, leurs métabolites et leurs facteurs de virulence, sont susceptibles d'entraîner une inflammation locale, dont la chronicité aboutit à une réponse immunitaire qui pourra exacerber, à distance, une pathologie d'organe. Inflammation, réponse immunitaire et microbiote se rejoignent ainsi dans un cercle vicieux. Les maladies parodontales, associées à une charge bactérienne importante et à une défaillance du système immunitaire, sont ainsi des facteurs de comorbidité de différentes maladies d'organes, comme les maladies pulmonaires et rénales. Elles ont également été associées à la polyarthrite rhumatoïde, à la maladie d'Alzheimer, à la maladie de Crohn et aux maladies cardio-vasculaires.

Un nombre croissant d'études cliniques suggère que la maladie parodontale aggrave également l'issue des accidents vasculaires cérébraux (AVC) [14, 15]. Cependant, les mécanismes sous-jacents restent mal connus. Les saignements gingivaux répétitifs caractéristiques de cette maladie entraînent une bactériémie retrouvée fréquemment, bien que cliniquement silencieuse, avec l'entrée de pathogènes parodontaux, tels que *Porphyromonas gingivalis*, dans la circulation sanguine. Lors de la restauration du flux sanguin, ou reperfusion, dans le cerveau ischémique à l'issue d'un AVC, la présence de cette bactérie dans la circulation pourrait perturber les fonctions cellulaires impliquées dans les processus de réparation du cerveau, notamment à cause des protéases produites par la bactérie, les gingipaines, dont on sait qu'elles sont capables de provoquer la protéolyse de certains récepteurs immunorégulateurs présents à la surface des cellules immunitaires et de certaines cellules stromales, ce qui pourrait affecter la récupération de l'AVC chez les patients atteints de maladie parodontale [16].

² Squelette constitué des os des membres.

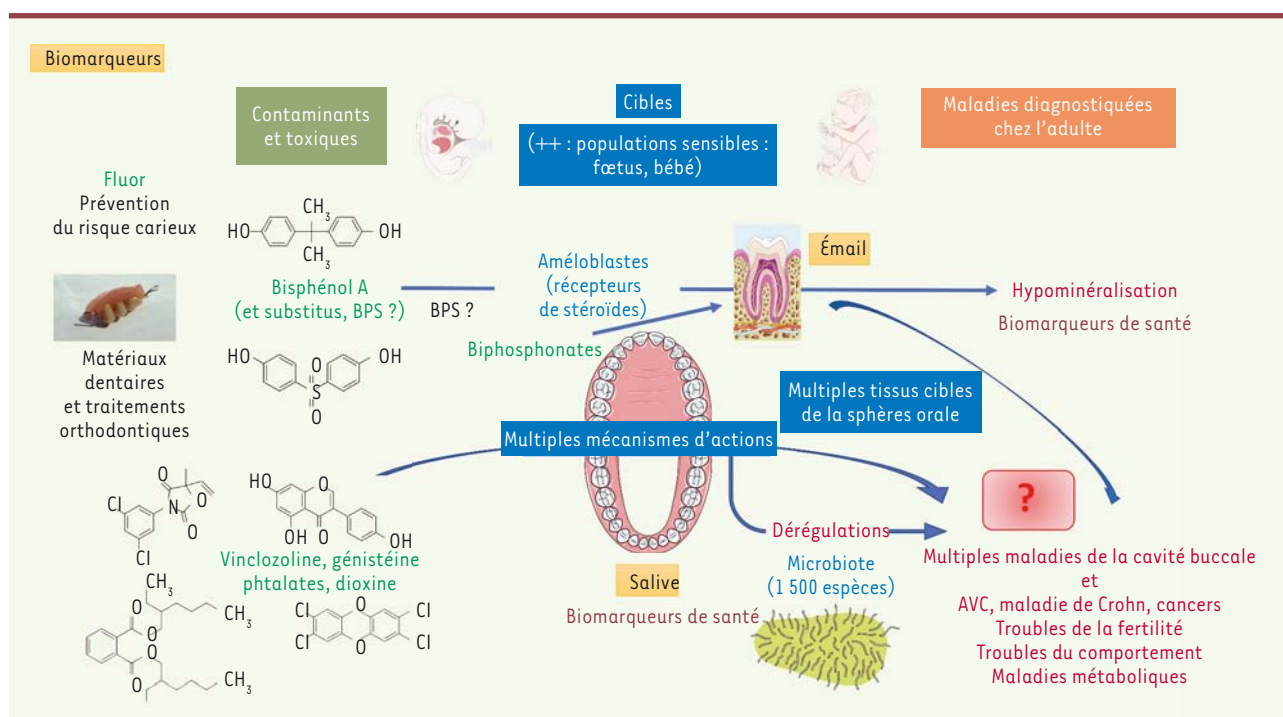


Figure 1. Les tissus de la sphère orale à la fois cibles et marqueurs d'exposition aux facteurs environnementaux. De nombreux facteurs environnementaux, dont des perturbateurs endocriniens et le fluor en excès, présents dans l'alimentation ou libérés par certains matériaux dentaires, peuvent irréversiblement altérer le développement de l'émail. De même, l'exposition chronique aux facteurs environnementaux identifiés (biphosphonates) ou supposés (HAP, perturbateurs endocriniens, etc.) peut conduire à des maladies de la cavité buccale (ostéonécroses, cancers, maladies dentaires, parodontites, etc.). La composition de la salive et celle du microbiote oral pourraient s'en trouver modifiées. Or, certains éléments pathogènes (*Porphyromonas gingivalis*) ont été associés à de multiples pathologies d'organe (AVC, maladie de Crohn, etc.). Compte tenu des caractéristiques spécifiques de l'émail et de la salive, les défauts dentaires et salivaires résultant de l'exposition aux toxiques environnementaux peuvent servir de marqueur de santé.

La cavité buccale marqueur d'exposition environnementale ?

Les maladies dentaires du développement (MIH³ et fluoroses) et post-éruptives (dont la carie) sont extrêmement fréquentes [17,25] (→). Elles résultent pour la très large majorité d'entre elles d'expositions à des agents environnementaux altérant l'émail [18-20], et à de mauvaises habitudes de vie (Figure 1). Ces altérations irréversibles qui sont des marqueurs de santé générale, pourraient être utilisées comme marqueurs précoces d'exposition, voire comme des marqueurs de pronostic de maladies qui y sont associées et qui sont diagnostiquées tardivement [21].

La salive est un autre constituant de la cavité buccale qui fait l'objet d'un intérêt croissant en tant que biomarqueur de santé. C'est un fluide biologique facile d'accès qui pourrait être utilisé comme substitut aux prélèvements sanguins, car moins invasif. La salive est constituée des produits de sécrétion des glandes salivaires (facteurs de croissance, hormones notamment) et du fluide gingival, dont la composition est semblable à celle du plasma. L'utilisation

de ce fluide buccal comme outil de diagnostic suscite donc un grand engouement. D'une part, le suivi de marqueurs biologiques, par ailleurs identifiés, pourrait permettre d'évaluer la réponse immunitaire muqueuse (sécrétion d'immunoglobulines A [IgA], par exemple) avec un intérêt en allergologie notamment [22]. D'autre part, le développement de la métabolomique salivaire pourrait aider à identifier de nouveaux biomarqueurs comme outils de diagnostic. Cette approche est d'ailleurs explorée dans le cadre du cancer du sein [23] ou de cancers affectant directement la sphère orale, tels que les cancers des VADS [24].

Conclusion

Les tissus de la sphère orale, qu'ils soient minéralisés ou non, peuvent être la cible de multiples facteurs environnementaux dont l'exposition chronique peut conduire à un état pathologique. La compréhension et la caractérisation de l'impact environnemental dans la

³ Hypominéralisation des molaires et des incisives.

sphère orale aidera à prévenir de multiples maladies non seulement de la cavité orale, mais également des maladies plus éloignées dont le lien avec la cavité orale n'a été établi que récemment. ♦

SUMMARY

Oral cavity as a target and a marker of environmental exposures: diseases diagnosed during adulthood

The oral cavity is one of the main route for environmental contaminations associated to many chronic diseases via alimentation, medications and respiration. Other factors may also impact the oral environment, some of them are endogenous, like microbiota, hormones and saliva, and others are exogenous, like dental materials and pathogens. The present report aims to review the state of knowledge, questions and controversies on common environmental factors in contact with the oral cavity involved in oral diseases of adults such as oral carcinomas, jaw osteonecrosis and parodontitis, the last being associated with systemic diseases such as ischemic stroke, Alzheimer's and Crohn's diseases. The characterization of environmental impact on oral microbiota, saliva, tooth enamel may be used as early marker of diseases resulting from these exposures and diagnosed later. ♦

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Marant-Micallef C, Shield KD, Vignat J, et al. Nombre et fractions de cancers attribuables au mode de vie et à l'environnement en France métropolitaine en 2015 : résultats principaux. *Bull Epidemiol Hebd* 2018 ; 21 : 442-8.
2. Coglianò VJ, Baan R, Straif K, et al. Preventable exposures associated with human cancers. *J Natl Cancer Inst* 2011 ; 103 : 1827-39.
3. Mehanna H, Bryant TS, Babrah J, et al. Human papillomavirus (HPV) vaccine effectiveness and potential herd immunity for reducing oncogenic oropharyngeal HPV16 prevalence in the UK - a cross-sectional study. *Clin Infect Dis* 2019 ; 69 : 1296-302.
4. Lazcano-Ponce E, Salmerón J, González A, et al. Prevention and control of neoplasms associated with HPV in high-risk groups in Mexico City: The Condesa Study. *Salud Publica Mex* 2018 ; 60 : 703-12.
5. Emmett S, Jenkins G, Boros S, et al. Low prevalence of human papillomavirus in oral cavity squamous cell carcinoma in Queensland, Australia. *ANZ J Surg* 2017 ; 87 : 714-9.
6. Kehm RD, Yang W, Tehranifar P, Terry MB. 40 Years of change in age - and stage-specific cancer incidence rates in US women and men. *JNCI Cancer Spectr* 2019 ; 3 : pkz038.
7. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003 ; 61 : 1115-7.
8. Wotton CJ, Green J, Brown A, et al. Use of oral bisphosphonates and risk of hospital admission with osteonecrosis of the jaw: Large prospective cohort study in UK women. *Bone* 2019 ; 124 : 69-74.
9. Watts NB, Grbic JT, Binkley N, et al. Invasive oral procedures and events in postmenopausal women with osteoporosis treated with denosumab for up to 10 years. *J Clin Endocrinol Metab* 2019 ; 104 : 2443-52.
10. Eleutherakis-Papaikakou E, Bamias A. Antiresorptive treatment-associated ONJ. *Eur J Cancer Care* 2017 ; 26.
11. Adornato MC, Morcos I, Rozanski J. The treatment of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws with bone resection and autologous platelet-derived growth factors. *J Am Dent Assoc* 2007 ; 138 : 971-7.
12. Pérez-Chaparro PJ, Gonçalves C, Figueiredo LC, et al. Newly identified pathogens associated with periodontitis: a systematic review. *J Dent Res* 2014 ; 93 : 846-58.
13. Meuric V, Le Gall-David S, Boyer E, et al. Signature of microbial dysbiosis in periodontitis. *Appl Environ Microbiol* 2017 ; 83 : e00462-17.
14. Pussinen PJ, Alfthan G, Jousilahti P, et al. Systemic exposure to *Porphyromonas gingivalis* predicts incident stroke. *Atherosclerosis* 2007 ; 193 : 222-8.
15. Sen S, Chung M, Duda V, et al. Periodontal disease associated with aortic arch atheroma in patients with stroke or transient ischemic attack. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2017 ; 26 : 2137-44.
16. Delbosc S, Rouer M, Alsac JM, et al. High-density lipoprotein therapy inhibits *Porphyromonas gingivalis*-induced abdominal aortic aneurysm progression. *Thromb Haemost* 2016 ; 115 : 789-99.
17. Peres MA, Macpherson LMD, Weyant RJ, et al. Oral diseases: a global public health challenge. *Lancet* 2019 ; 394 : 261-72.
18. Alaluusua S. Aetiology of molar-incisor hypomineralisation: a systematic review. *Eur Arch Paediatr Dent* 2010 ; 11 : 53-8.
19. Jedeon K, Houari S, Loiodice S, et al. Chronic exposure to bisphenol A exacerbates dental fluorosis in growing rats. *J Bone Miner Res* 2016 ; 31 : 1955-66.
20. Silva MJ, Scurrah KJ, Craig JM et al. Etiology of molar incisor hypomineralization: a systematic review. *Community Dent Oral Epidemiol* 2016 ; 44 : 342-53.
21. Houari S, Picard E, Wurtz T, et al. Disrupted iron storage in dental fluorosis. *J Dent Res* 2019 ; 98 : 994-1001.
22. Chardin H, Mercier K, Frydman C, Vollmer N. Surface plasmon resonance imaging: a method to measure the affinity of the antibodies in allergy diagnosis. *J Immunol Methods* 2014 ; 405 : 23-8.
23. Porto-Mascarenhas EC, Assad DX, Chardin H, et al. Salivary biomarkers in the diagnosis of breast cancer: A review. *Crit Rev Oncol Hematol* 2017 ; 110 : 62-73.
24. Guerra EN, Acevedo AC, Leite AF, et al. Diagnostic capability of salivary biomarkers in the assessment of head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oral Oncol* 2015 ; 51 : 805-18.
25. Babajko S, Gayraud V, Houari S, et al. La sphère orale, cible et marqueur de l'exposition environnementale. I. Défaits du développement dentaire. *Med Sci (Paris)* 2020 ; 36 : 225-30.

TIRÉS À PART

S. Babajko

