

EFFET DE LA CHIMIOTHÉRAPIE ANTICANCÉREUSE SUR LA FLORE BUCCALE CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DU CANCER DU NASOPHARYNX

DJAFAR N⁽¹⁾, SALAH MARS R⁽²⁾, ZAGHEZ M⁽¹⁾.

1) Service Parodontologie CHU Annaba.

2) Service pathologie bucco-dentaire CHU Constantine.

RÉSUMÉ :

Il s'agit d'une étude épidémiologique prospective, portant sur 80 cas incidents de cancer du nasopharynx appelés à subir une chimiothérapie au centre anti cancer d'Annaba durant une période d'étude de 2 ans ; l'objectif consiste à étudier les modifications de la flore buccale au cours de la chimiothérapie anticancéreuse. La méthode de culture bactériologique utilisée est classique, basée sur l'identification et la quantification des bactéries après culture sur milieu sélectif et non sélectif. Les sites de prélèvements choisis sont les poches parodontales et la face dorsale de la langue sur une superficie de 9 cm² selon le calendrier (J0, J7, J14). Les résultats montrent que le profil bactérien n'est pas reflétant de l'ensemble de la cavité buccale, les changements au niveau des poches parodontales et au niveau de la langue ne sont pas identiques. L'évaluation de la flore parodontale au cours de la chimiothérapie dans notre étude montre une augmentation significative des streptocoques alpha hémolytiques (p=0,0390) ; alors que pour la microflore de la face dorsale de la langue, les modifications sont différentes d'une espèce à une autre sans différence statistiquement significative. La flore bactérienne orale joue un rôle important dans l'apparition des lésions au niveau des muqueuses buccales à cause des changements marqués lors de la chimiothérapie. Une meilleure compréhension des modifications de la flore buccale chez le cancéreux sous chimiothérapie permet de comprendre le développement de la bactériémie aux différents degrés de lésions buccales et permet le développement des traitements antimicrobiens efficaces pour la prévention et la gestion de ces lésions.

Mots clés: Chimiothérapie, Cancer du nasopharynx, Gestion.

ABSTRACT: EFFECT OF CANCER CHEMOTHERAPY ON ORAL FLORA IN NASOPHARYNX CANCER PATIENTS.

This is a prospective epidemiological study, involving 80 incident cases of nasopharynx cancer called for chemotherapy at the Annaba Cancer Centre over a 2-year study period. The objective is to study changes in the oral flora during cancer chemotherapy. The bacteriological culture method used is conventional, based on the identification and quantification of bacteria after culture on selective and non-selective media. The chosen sampling sites are the periodontal pockets and the dorsal surface of the tongue on an area of 9 cm² according to the calendar D0, D7, D14. The results show that the bacterial profile does not reflect the entire oral cavity, the changes in periodontal pockets and tongue are not identical. Evaluation of periodontal flora during chemotherapy in our study shows a significant increase in hemolytic α streptococci (p=0.0390), while for the microflora of the dorsal face of the tongue, the changes are different from one species to another without statistically significant differences. Oral bacterial flora plays an important role in the development of lesions in the oral mucous membranes due to marked changes in chemotherapy. A better understanding of changes in the oral flora in cancer patients under chemotherapy helps to understand the development of bacteremia at different levels of oral lesions and to promote the development of effective antimicrobial treatments for cancer prevention and management of its lesions.

Key words: Chemotherapy, Nasopharynx cancer, Management.

INTRODUCTION

La cavité buccale est considérée comme une zone d'impact et un miroir de l'action des différents traitements anticancéreux, comme la chimiothérapie, administrée dans le cadre du traitement du cancer du nasopharynx qui représente un vrai problème de santé publique, avec une incidence annuelle de $5,5/10^5$ habitants pour le sexe masculin, et de $3/10^5$ habitants pour le sexe féminin. Selon le registre du cancer [1-3], l'Algérie enregistre entre 1500-2000 nouveaux cas par an dont 20 % sont des sujets de moins de 20 ans. Cette pathologie tumorale diffère des autres carcinomes de la tête et du cou par son histologie caractéristique, son épidémiologie sans rapport avec l'alcool et le tabac, et sa relation avec le virus d'Epstein-Barr (EBV), elle est caractérisée par une distribution bimodale, avec un premier pic à 15ans et un deuxième à 50 ans [4-21].

Les molécules stomatotoxiques administrées lors de sa prise en charge provoquent la rupture de l'équilibre entre les mécanismes de défense de l'hôte, l'harmonie de la flore et le flux salivaire [2], soit par une cytotoxicité, une granulocytopenie ou une altération par les cytokines (IL-1, TNF) [2-6], ce qui rend la bouche fragile et prédisposés à développer des lésions buccales.

Le rôle de la flore buccale dans le développement des lésions n'est pas déterminé avec exactitude dans la littérature [5-15]. Toutes les études réalisées dans ce sens, donnent un aperçu sur les changements qualitatifs et quantitatifs de la flore bactérienne sans qu'un consensus sur la véritable nature et la diversité de la flore n'est établi ou déduit [9].

L'étude épidémiologique a pour but d'étudier les modifications microbiologiques du biofilm bactérien au niveau de deux niches écologiques; la poche parodontale et la langue au cours de la chimiothérapie chez les cancéreux du nasopharynx.

PATIENTS ET MÉTHODES

1. Type et population d'étude

Il s'agit d'une étude épidémiologique prospective portant sur 80 cas incidents de cancer du cavum type UCNT appelés à subir une chimiothérapie à base de Taxotère-Cisplatine ; à partir des prélèvements microbiologiques effectués au Service d'Oncologie médical d'Annaba et analysés au laboratoire de microbiologie, Hôpital Dorban Annaba.

1.1. Critères d'inclusion

Il est inclus dans notre étude tous les patients âgés entre 18 ans et 50 ans, des deux sexes qui ne consomment ni tabac ni alcool ni la chique, sans antécédents généraux ni médicamenteux, présentant un cancer du cavum type histologique UCNT (cas incidents et consentants) et chez lesquels une chimiothérapie néo adjuvante s'impose.

1.2. Critères d'exclusion

Il est exclu tous les patients fumeurs, alcooliques, sous antibiotiques et antiseptiques, âgés moins de 18 ans et plus de 50 ans, souffrants d'une pathologie d'ordre général sous médication avec atteinte orale aigue qui nécessite une prescription médicamenteuse; exemple : abcès parodontal.

2.3. Déroulement de l'étude

Les prélèvements microbiologiques sont réalisés sur tous les nouveaux patients consentants atteints de cancer du cavum consultant pendant la période d'étude et sélectionnés selon les critères (d'inclusion -d'exclusion) au niveau des poches parodontales et la face dorsale de la langue sur une superficie de 9 cm^2 . Le choix des deux sites est justifié par les arguments suivants :

- La colonisation bactérienne n'est pas uniforme sur le plan qualitatif ou quantitatif d'un site à un autre de la cavité buccale.
- La surface dorsale de la langue comporte 60 % des bactéries et représente un site propice à la colonisation bactérienne et un réservoir principal des bactéries au niveau de la cavité buccale. Le calendrier des prélèvements microbiologiques est programmé en J0-J7-J14, cela est justifié par le fait que la période de mi-chimiothérapie au cours de laquelle la flore sera prélevée correspond à une phase active pendant laquelle les patients se trouvent en état granulopénique et susceptibles de développer des lésions buccales. Le matériel de prélèvement est représenté par une curette de Gracey, un tube contenant le bouillon de culture standard (BGT) et des écouvillons stériles.

2.4. Traitement des échantillons au laboratoire de microbiologie

2.4.1. Dilutions

• **Dilution bactérienne** : après agitation du tube, 100 ul (deux gouttes) du BGT ayant servi au transport de l'écouvillon, sont prélevés à l'aide d'une pipette Pasteur puis dilués dans 10 cc d'eau physiologique, soit une dilution à 1/100. L'ensemble est enfin passé dans le Vortex pendant 10 secondes pour homogénéisation.

De ce dernier mélange, nous avons prélevé à la pipette Pasteur 100ul (deux gouttes) pour les étaler en râteau sur les surfaces des géloses ainsi la dilution finale obtenue est de l'ordre de 1/1000.

• **Dilution fongique** : nous avons additionné 1cc d'eau physiologique stérile dans l'écouvillon de prélèvement et après passage au vortex pendant 10 secondes, nous avons étalé 100ul (deux gouttes) sur une boîte de Pétri contenant la gélose Sabouraud + Chloramphénicol.

2.4.2. Mise en culture et incubation

• **Bactéries** : la gélose au sang est incubée sous Jarre CO2 alors que les autres géloses sont incubées dans une étuve stérile à 37°C pendant 24 à 48 heures pour l'ensemble.

• **Levures** : les boîtes sont incubées dans une étuve stérile à 27-32°C pendant 48 à 72 heures.

Nous avons considéré, qu'une Colonie Formant Unité (CFU) correspond à 10^3 bactéries ou levures.

2.5. Lecture des résultats

L'identification des germes isolés est réalisée selon les méthodes conventionnelles.

2.5.1. Bactéries

Les boîtes de Pétri sont retirées de l'étuve, les différentes espèces des colonies sont repérés sur les différentes géloses. Nous avons pratiqué par la suite un dénombrement des colonies à partir des boîtes initiales afin d'identifier les différentes bactéries par un examen direct à l'état frais et une coloration de Gram.

2.5.2. Levures

L'incubation a lieu à une température entre 27-32°C à l'étuve pendant 48 à 72 heures, nous avons pratiqué une numération après examen microscopique.

2.6. Techniques statistiques et méthodes d'analyse

- Test de l'écart réduit pour la comparaison de proportions et de moyennes.
- Test de Khi-deux pour la comparaison des variables qualitatives.

• Présentation tabulaire et graphique avec des paramètres de réduction.

L'exploitation des informations collectées lors de notre étude sont traitées grâce au logiciel Epi-info, Spss, Epi data Analys 3.1.

RÉSULTATS MICROBIOLOGIQUES

1. Evolution des streptocoques selon le calendrier de la chimiothérapie

La courbe de tendance des streptocoques au niveau des poches parodontales après traitement par chimiothérapie est croissante de J0 à J7 et continue à croître d'une manière très importante jusqu'à J14. Cette croissance est très statistiquement significative ($p=0,0390$).

Par contre, la courbe de tendance des streptocoques sur la face dorsale de la langue après chimiothérapie est légèrement décroissante de J0 à J7 et on enregistre une croissance très rapide de J7 au J14, sans différence statistiquement significative ($p=0,189$) (tableau I et figure 1).

Tableau I. Evolution des streptocoques dans les poches parodontales et sur la face dorsale de la langue.

	Moyenne/Ecart-type	P
Streptocoque/ Poches Parodontales		
J0	$2.10^6 \pm 3.10^6$	0,0390
J7	$6.10^6 \pm 14.10^6$	
J14	$13.10^6 \pm 27.10^6$	
Moyenne	$7.10^6 \pm 6.10^6$	
Streptocoque /Langue		
J0	$35.10^5 \pm 6.10^6$	0,189
J7	$13.10^5 \pm 23.5.10^6$	
J14	$12.10^5 \pm 29.10^6$	
Moyenne	$9.5.10^5 \pm 5.2.10^6$	

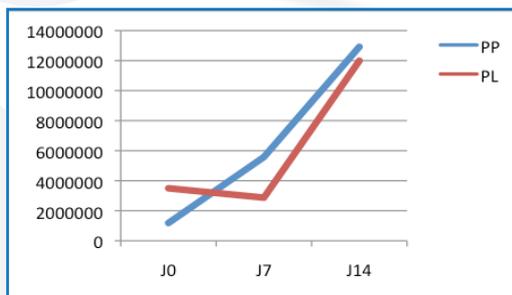


Figure 1. Evolution des streptocoques des poches parodontales et sur la face dorsale de la langue.

2. Evolution des staphylocoques selon le calendrier de la chimiothérapie

Les staphylocoques étaient présents dans les poches parodontales à J0 et après l'administration de la chimiothérapie une décroissance a été enregistrée de J0 à J7 avec une reprise de la croissance très lente de J7 à J14 sans différence statistiquement significative ($p=0,3493$).

La courbe de croissance des staphylocoques au niveau de la face dorsale de la langue présente une croissance progressive de J0 à J7 et on enregistre une croissance très importante de J7 à J14 sans différence significative ($p=0,2624$) (tableau II et figure 2).

3. Evolution des bacilles à Gram positif

La courbe des bacilles à Gram positif de la poche parodontale présente une décroissance très importante de J0 à J7 et de J7 à J14 la courbe devient plate.

La courbe de tendance des bacilles à Gram positif au niveau de la face dorsale de la langue est croissante de J0 à J7 et continue

sa croissance progressive jusqu'à J14 sans différence significative ($p=0,7269$) (tableau III et figure 3).

Tableau II. Evolution des Staphylocoques dans les poches parodontales et sur la face dorsale de la langue.

	Moyenne/Ecart-type	P
Staphylocoques/ Poches Parodontales		
J0	$2.10^5 \pm 6.10^5$	0,3493
J7	$2.10^5 \pm 3.5.10^5$	
J14	$4.10^5 \pm 7.10^5$	
Moyenne	$2.5.10^5 \pm 7.10^5$	
Staphylocoques /Langue		
J0	$146.10^3 \pm 55.10^4$	0,2624
J7	$67.10^4 \pm 2.3.10^6$	
J14	$3.6.10^6 \pm 14.7.10^7$	
Moyenne	$14.5.10^5 \pm 1.9.10^6$	

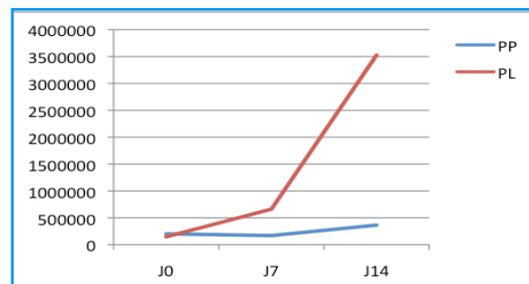


Figure 2. Evolution des staphylocoques au niveau des poches parodontales et la face dorsale de la langue.

Tableau III. Evolution des bacilles à Gram positif dans les poches parodontales et sur la face dorsale de la langue.

	Moyenne/Ecart-type	P
Bacilles Gram+/ Poches Parodontales		
J0	$8.10^3 \pm 45.10^3$	0.3720
J7	0	
J14	0	
Moyenne	$3.10^3 \pm 5.10^3$	
Bacilles Gram+ /Langue		
J0	$4.10^3 \pm 15.10^3$	0.7269
J7	$14.5.10^3 \pm 70.10^3$	
J14	$17.10^3 \pm 91.5.10^3$	
Moyenne	$12.10^3 \pm 7.10^3$	

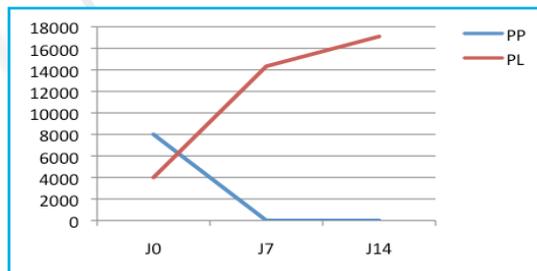


Figure 3. Evolution des Bacilles à Gram positif au niveau des poches parodontales et sur la face dorsale de la langue.

4. Evolution des bacilles à Gram négatif

La courbe de tendance des bacilles à Gram négatif au niveau des poches parodontales après traitement par chimiothérapie est croissante de J0 à J7 et continue à croître d'une manière très importante jusqu'à J14, ($p=0.8458$).

La courbe de tendance des bacilles à Gram négatif au niveau de la langue présente une croissance très importante de J0 à J7 avec un pic rencontré à J7 et une décroissance très rapide de J7 à J14. ($p=0.3642$) (tableau IV et figure 4).

Tableau IV. Evolution des bacilles à Gram négatif dans les poches parodontales et sur la face dorsale de la langue.

	Moyenne/Ecart-type	P
Bacilles Gram-/ Poches Parodontales		
J0	13.10 ⁴ ± 38.10 ⁴	0.8458
J7	17.10 ⁴ ± 46.10 ⁴	
J14	24.10 ⁴ ± 12.10 ⁵	
Moyenne	18.10 ⁴ ± 57.10 ³	
Bacilles Gram- /Langue		
J0	45.10 ³ ± 102.10 ³	0.3642
J7	28,6.10 ⁴ ± 1,3.10 ⁶	
J14	51,5.10 ³ ± 136,5.10 ³	
Moyenne	128.10 ³ ± 137.10 ³	

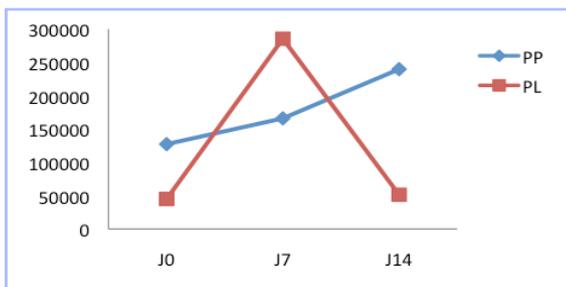


Figure 4. Evolution des bacilles à Gram négatif au niveau des poches parodontales et sur la face dorsale de la langue.

5. Evolution des Cocci à Gram négatif

La courbe de tendance des cocci à Gram négatif au niveau des poches parodontales présente une croissance continue de J0 à J7 et de J7 à J14 sans différence statistiquement significative $p=0.6530$.

La courbe de tendance des cocci à Gram négatif au niveau de la face dorsale de la langue présente une croissance très importante de J0 à J7 avec un pic rencontré à J7 et une décroissance très rapide de J7 à J14 sans différence significative $p=0.497$ (tableau V et figure 5).

Tableau V. Evolution des cocci à Gram négatif dans les poches parodontales et sur la face dorsale de la langue.

	Moyenne/Ecart-type	P
Cocco/ Poches Parodontales		
J0	74.10 ³ ± 27.5.10 ⁴	0,6530
J7	14.10 ⁴ ± 49.10 ⁴	
J14	18.10 ⁴ ± 55.10 ⁴	
Moyenne	13,2.10 ⁴ ± 54.10 ³	
Cocco - /Langue		
J0	5.10 ⁵ ±139.10 ⁴	0,497
J7	1,2.10 ⁶ ±48.10 ⁵	
J14	4.10 ⁵ ± 8.10 ⁵	
Moyenne	7.10 ⁵ ± 45.10 ⁴	

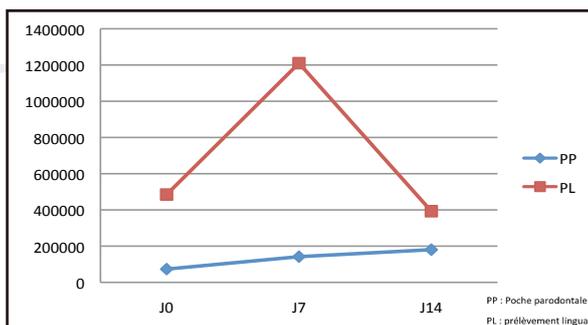


Figure 5. Evolution des cocci à Gram négatif au niveau des poches parodontales et sur la face dorsale de la langue.

6. Evolution des levures

La courbe de tendance des levures au niveau des poches parodontales présente une croissance de J0 à J7 et une décroissance de J7 à J14 sans différence statistiquement significative $p=0.2673$.

La courbe de tendance des levures au niveau la face dorsale de la langue présente une croissance de J0 à J7 et une décroissance de J7 à J14 sans différence statistiquement significative $p=0.163$ (tableau VII et figure 6).

Tableau VII. Evolution des levures dans les poches parodontales et sur la face dorsale de la langue.

	Moyenne/Ecart-type	P
Levures / Poches Parodontales		
J0	0.00	0.2673
J7	12.10 ² ± 5,5.10 ³	
J14	0.00	
Moyenne	4.10 ² ±7.10 ²	
Levures /Langue		
J0	0.00	0.163
J7	2.10 ³ ±8.10 ³	
J14	0.00	
Moyenne	6,510 ² ±1,2 10 ³	

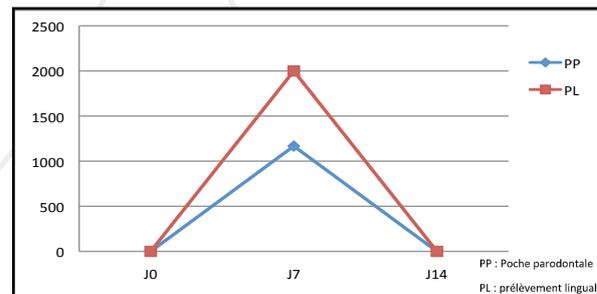


Figure 6. Evolution des levures au niveau des poches parodontales et sur la face dorsale de la langue.

DISCUSSION

L'objectif de cette étude consiste à étudier les changements de la flore buccale pendant la chimiothérapie. Dans la littérature mise à notre disposition, on a pu recenser 13 essais cliniques et microbiologiques impliquant 300 patients avec des diagnostics de cancer différents, une grande variabilité des patients, des diagnostics médicaux et schémas thérapeutiques différents, des méthodes et des sites de prélèvements microbiologiques variés en nombre d'échantillons et en délais de collecte [5,8,15].

D'après les résultats, le profil bactérien au niveau de la cavité buccale change quantitativement et qualitativement d'un site à un autre (tableau VIII).

Tableau VIII. Différentes espèces bactériennes isolées au cours de l'étude.

Famille	Espèce	N	%	Localisation
Streptocoque	Alpha Hémolytique	5	6,7%	Poche
	Alpha Hémolytique	5	6,7%	Langue
Staphylocoque	<i>Staphylococcus aureus</i>	4	5,4%	Poche
	<i>Staphylococcus aureus</i>	4	5,4%	Langue
Bacille à Gram-	<i>E.coli</i>	4	5,4%	Poche
	<i>E.coli</i>	4	5,4%	Langue
Cocci à Gram-	<i>Neisseria</i>	1	3,0%	Poche
	<i>Neisseria</i>	3	4,0%	Langue

L'évaluation de la flore parodontale au cours de la chimiothérapie montre une augmentation significative des streptocoques alpha hémolytiques ($p=0,0390$).

Les résultats sont identiques à ceux de Bensadoun RJ et al. [5] qui ont rapporté que la flore parodontale devient plus complexe après chimiothérapie avec une augmentation des streptocoques type *Streptococcus mitis*. Cependant, Eilers JP et Million R [8] ont constaté une diminution significative des streptocoques. Une baisse significative de la flore a été signalée par Epstein JB et Stevenson P sans précision de l'espèce [9].

On suggère que le biofilm bactérien exposé aux effets toxiques des produits antimétaboliques subit des modifications importantes en quantité, ce qui se traduit par des exacerbations des foyers parodontaux lors de la chimiothérapie [16].

Pour la microflore de la face dorsale de la langue, les modifications sont différentes d'une espèce à une autre sans différence statistiquement significative ce qui est identique avec les travaux de Guillaume G et Lavoie C [12] qui n'ont rapporté aucune différence significative concernant le nombre de bactéries avant et après chimiothérapie [18].

Concernant les autres espèces isolées et étudiées, on a noté une augmentation sans aucune différence statistiquement significative, surtout pour *Staphylococcus aureus* et *E. coli*. Ces résultats sont identiques à ceux de Joel JN et al. [16]. Par contre, Epstein JB et Stevenson P ont isolé beaucoup plus des bacilles à Gram- [9]. Judith E et Raber-Durlacher ont rapporté que la flore bactérienne subit des changements qualitatifs et quantitatifs. Cependant, cette flore ne joue qu'un rôle secondaire dans la pathogénie de la mucite chimio-induite [17].

CONCLUSION

La flore bactérienne orale joue un rôle important dans l'apparition des lésions au niveau des muqueuses buccales à cause des changements marqués lors de la chimiothérapie, l'effet de ce facteur n'a pas été déterminé avec exactitude dans la littérature [12]. Dans notre travail, une augmentation significative des streptocoques au niveau des poches parodontales a été enregistrée ($p=0,0390$) alors que pour les autres espèces étudiées, des modifications quantitatives après la chimiothérapie ont été notées sans différence significative.

Une meilleure compréhension des modifications de la flore buccale chez le cancéreux sous chimiothérapie permet de comprendre le développement de la bactériémie aux différents degrés de lésions buccales et permet le développement des traitements antimicrobiens efficaces pour la prévention et la gestion de ces lésions [7,22]. La méthode de culture bactérienne classique comme celle utilisée dans notre étude est insuffisante pour déterminer le profil bactérien pendant la chimiothérapie. Pour une meilleure caractérisation de l'évolution des bactéries, des études appliquant des techniques de biologie moléculaires sont nécessaires.

CONFLITS D'INTÉRÊT :

Aucun.

DATE D'ENVOI : 01/03/2020.

DATE D'ACCEPTATION : 08/10/2020.

DATE PUBLICATION : 25/03/2021.

RÉFÉRENCES

- Andrews N, Griffiths C. Dental complications of head and neck radiotherapy: Part 2. Australian Dental Journal. 2011; 13:18-174.
- Agulnik M, Epstein JB. Nasopharyngeal carcinoma: current management, future directions and dental implications. Radiother Oncol. 2010; 1: 8-113.
- Bemer J, Salino S. Chimiothérapie et soins bucco-dentaires. Les référentiels : Soins Oncologiques de Support. 2010; Pra-sos-1012.
- Boussen H, Bouaouina N. Cancer du Nasopharynx. EMC. Oto-Rhino-Laryngologie. 2010; 20-590-A-10.
- Bensadoun RJ, Durand JP, Palma MD. Prise en charge préventive et curative des mucites du tractus digestif (mucite bucco-pharyngée, oesogastro-intestinale et anorectale). Annals of Oncologie. 2011; 13: 825-832.
- Bonnot J, Pillo F. Chimiothérapie anticancéreuse et prise en charge bucco-dentaire. Actualités pharmaceutiques. Janvier 2013, n° 52.
- Correia BJ, Franca EC, Oliveira R. Candida oral colonization and infection in Brazilian patients undergoing head and neck radiotherapy: a pilot study. Oral Med Pathol Radiol Endod. 2012; 8: 103-355.
- Eilers JP, Million R. Prevention and management of oral mucositis in patients with cancer. Seminars in Oncology Nursing. 2007; 23, 3: 201-212.
- Epstein JB, Stevenson P. Periodontal disease and periodontal management in patients with cancer. Oral Oncology. 2010; 37: 613-619.
- Elfarouk M, Micou S. Prise en charge du patient cancéreux en parodontologie Courrier du dentiste. 2011: 31-35.
- Ferdi A. Prise en charge bucco-dentaire des malades atteints d'un cancer du nasopharynx à l'est algérien, Congrès 2^{ème} journées dentaires internationales de formation continue, pour une approche globale du Patient 05-06 Mai 2009 Constantine.
- Guillaume G, Lavoie C. *Streptococcus mutans* et les streptocoques buccaux dans la plaque dentaire. Rev Can Microbiol. 2011; 57: 1-20.
- Grimouda M, Tworowski JB, Cousty S. Prélèvement en pratique clinique, cytologie, histologie et Immunologie. EMC 23 -738-A10.
- Haddad RS, Agbo-Godeau S. Toxicités tardives et séquelles stomatologiques des traitements anticancéreux. Correspondances en Onco-hématologie. janvier-février-mars 2011; 1: 26-33.
- Joel JN, Brennan T. Relationship between mucositis and changes in oral microflora during cancer chemotherapy. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. Oral Radiol, Endod. 2010: 48-59.
- Joel JN, Michael TB, Coleman S. Molecular methodology to assess the impact of cancer chemotherapy on the oral bacterial flora: a pilot study. Oral Surg Oral Med Oral Pathol, Oral Radiol Endod. 2010: 554-560.
- Judith E, Raber-Durlacher A. Oral mucositis. Oral oncology 2010.
- Kempf E, Scotte F, Krakowski I. Mucites et candidoses oro-pharyngées, différences et intrications. La Lettre du Cancérologue. Octobre 2011; 20, 8.
- Kerboua E, Bouzid K. Cancer du cavum. Oncologie Médicale - CPMC - Alger 2003.
- Khaldi H, Aid M, Lahmer K. Etude du Cancer du nasopharynx à l'Ouest Algérien. Journal can radio, Elsevier Masson. 2010.
- Laouamri S, Hamdi-Cherif M, Touabti A. Dépistage sérologique du carcinome du nasopharynx en Afrique du nord. nécessité ou coercition. J Afr Cancer. 2010;1:141-146.
- Mouttet-Audouardr E, Lartigau E, Luporsi E. Candidoses oro-pharyngées en oncologie enjeux épidémiologiques d'une pathologie mésestimée. La Lettre du Cancérologue. Octobre 2010; XIX, 8.