



HAL
open science

Mucoviscidose et santé orale : guide de prise en charge à destination du chirurgien-dentiste

Lucie Lecot

► To cite this version:

Lucie Lecot. Mucoviscidose et santé orale : guide de prise en charge à destination du chirurgien-dentiste. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03457550

HAL Id: dumas-03457550

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03457550v1>

Submitted on 30 Nov 2021

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

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



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'État de docteur en chirurgie dentaire. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

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

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



UNIVERSITÉ DE PARIS
FACULTÉ DE SANTÉ
UFR D'ODONTOLOGIE - MONTROUGE

Année 2021

N° M003

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE
Présentée et soutenue publiquement le : 20 janvier 2021

Par

Lucie LECOT

**Mucoviscidose et santé orale : guide de prise en charge à
destination du chirurgien-dentiste**

Dirigée par Mme le Docteur Marion Florimond

JURY

Mme le Professeur Marjolaine Gosset

M. le Professeur Benjamin Salmon

Mme le Docteur Isabelle Fouilloux

Mme le Docteur Marion Florimond

Mme le Docteur Dominique Hubert

Président

Assesseur

Assesseur

Assesseur

Invité



Remerciements

À Mme le Professeur Marjolaine Gosset, Docteur en Chirurgie dentaire ; Spécialiste qualifiée en Médecine bucco-dentaire ; Docteur de l'Université Pierre et Marie Curie ; Habilitée à Diriger des Recherches ; Professeur des Universités, UFR d'Odontologie – Montrouge ; Praticien Hospitalier, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris

Pour m'avoir fait l'honneur de présider cette thèse d'exercice. Merci pour votre sourire et votre disponibilité tout au long de ma formation initiale. Avoir l'opportunité d'apprendre à vos côtés à l'hôpital Charles-Foix fut une chance. Veuillez trouver ici l'expression de ma gratitude et de mon plus grand respect.

À M. le Professeur Benjamin Salmon, Docteur en Chirurgie dentaire ; Spécialiste qualifié en Chirurgie orale ; Docteur de l'Université Paris Descartes ; Habilité à Diriger des Recherches ; Professeur des Universités, UFR d'Odontologie – Montrouge ; Praticien Hospitalier, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris ; Vice-Doyen de l'UFR d'Odontologie – Montrouge ; Chef de service de l'hôpital Bretonneau

Pour me faire l'honneur d'être membre de ce jury. Merci d'avoir accepté d'évaluer mon travail. Soyez assuré de ma sincère reconnaissance.

À Mme le Docteur Isabelle Fouilloux, Docteur en Chirurgie dentaire ; Docteur de l'Université Paris Descartes ; Maître de Conférences des Universités, UFR d'Odontologie – Montrouge ; Praticien Hospitalier, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris

Pour me faire l'honneur de participer à ce jury. Merci pour votre enseignement et l'attention que vous avez porté à mon égard. Je suis très reconnaissante d'avoir pu autant apprendre à vos côtés et de continuer auprès de vous en tant qu'attachée. Veuillez trouver ici l'expression de mon plus grand respect et de mon admiration.

À Mme le Docteur Marion Florimond, Docteur en Chirurgie dentaire ; Assistant Hospitalo-Universitaire associé, UFR d'Odontologie - Montrouge

Pour m'avoir fait l'honneur de diriger cette thèse d'exercice. Travailler avec vous fut un plaisir de mes premiers pas lors de l'externat, à mes premiers pas en tant qu'attachée. Merci de m'avoir écoutée, formée et appris durant ces 4 années à vos côtés. Vous êtes une enseignante fantastique et passionnée. Veuillez trouver ici le témoignage de ma plus sincère gratitude et de mon amitié.

**À Mme le Docteur Dominique Hubert, Docteur en médecine ; Docteur de l'Université Paris Descartes ;
Praticien Hospitalier, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris**

Pour me faire le plaisir d'avoir accepté de faire partie du jury de ma thèse d'exercice. Merci de l'intérêt que vous avez manifesté pour mon travail et pour vos réponses à mes questions. Votre disponibilité et votre réactivité m'ont permis d'aboutir au travail que je présente aujourd'hui. Veuillez trouver ici l'expression de ma sincère gratitude.

Résumé et indexation en français et anglais

Résumé :

La mucoviscidose est la maladie autosomique récessive d'origine génétique la plus fréquente et létale au sein de la population caucasienne. Se traduisant par de très nombreuses manifestations cliniques et métaboliques, cette pathologie est pourtant bien souvent méconnue des chirurgiens-dentistes.

Le but de cette thèse est d'apporter un complément d'information quant à cette pathologie : que ce soit aux niveaux épidémiologique, diagnostique, physiopathologique mais aussi clinique. Elle traitera également dans une partie plus axée sur la bactériologie, de la pathogénèse des agents infectieux et du rôle potentiel du chirurgien-dentiste dans cette contamination au sein du cabinet dentaire.

En s'appuyant sur une revue narrative de la littérature, explorant les conséquences bucco-dentaires de cette pathologie, l'impact du chirurgien-dentiste dans le pronostic de la maladie sera étudié.

L'objectif principal de ce travail est de développer un guide de prise en charge du patient atteint de mucoviscidose à destination du chirurgien-dentiste omnipraticien et de sensibiliser les équipes médicales à l'importance du suivi dentaire.

Discipline ou spécialité :

Médecine buccale

Mots clés français (fMeSH et Rameau) :

fMeSH : Comorbidité ; Gestion des soins aux patients

Rameau : Mucoviscidose -- Effets secondaires ; Maladies héréditaires -- Soins dentaires

Forme ou Genre :

fMeSH : Dissertation universitaire

Rameau : Thèses et écrits académiques

Abstract :

Cystic fibrosis is the most common and lethal autosomal recessive genetic disease in the Caucasian population. Resulting in numerous clinical and metabolic manifestations, this pathology is however very often unrecognized by dentists.

The aim of this thesis is to provide additional information about this pathology: whether at the epidemiological, diagnostic, pathophysiological but also clinical levels. In a part more focused on bacteriology, it will also deal with the pathogenesis of infectious agents and the potential role of the dental surgeon in this contamination within the dental office.

Based on a narrative review of the literature, exploring the oral consequences of this pathology, the impact of the dentist in the prognosis of the disease will be studied.

The main objective of this work is to develop a guide for the management of patients with cystic fibrosis intended for general dentists and to raise awareness among medical teams of the importance of dental follow-up.

Branches or specialty :

Oral Medicine

English keywords (MeSH) :

Comorbidity ; Patient Care Management

Publication type (MeSH) :

Academic Dissertation

Liste des abréviations

- ADA : *American Dental Association*
- AG : anesthésie générale
- AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens
- AL : anesthésie locale
- ALR : anesthésie loco-régionale
- AMP ou AMPc : adénosine monophosphate cyclique
- ASL : *airway surface liquid* ou liquide de surface
- ATB : antibiotiques
- ATCD : antécédents
- ATP : adénosine triphosphate
- BCC : *Burkholderia cepacia* complex
- B.cepacia : *Burkholderia cepacia*
- BOP : *bleeding on probing* ou saignement au sondage
- BZD : benzodiazépines
- CAOD ou CAO : nombre de dents cariées, absentes ou obturées
- CC : colonisation chronique
- CD : chirurgien-dentiste
- CF : *cystic fibrosis*
- CFRD : diabète de la mucoviscidose ou *cystic fibrosis related diabetes*
- CFTR ou CFTCR : *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*
- CI : contre-indication
- CRCM : centre de ressources et de compétences de la mucoviscidose
- DMFS : *decayed, missing, filling surface*
- DMFT : *decayed, missing, filling teeth*
- ECBC : examen cytobactériologique de crachat
- EHO : éducation à l'hygiène orale
- F508del ou Δ F508 : délétion de la phénylalanine en position 508 du gène
- FEV₁ : *forced expiratory volume in one second*

- GBI : *gingival bleeding index*
- GI : *gingival index* ou inflammation gingivale
- Hb1Ac : hémoglobine glyquée
- H.influenzae : *Haemophilus influenzae*
- HTA : hypertension artérielle
- IMG : interruption médicale de grossesse
- IPP : inhibiteurs de la pompe à protons
- L.pneumophila : *Legionella pneumophila*
- MEOPA : mélange équimolaire oxygène protoxyde d'azote
- MT : médecin traitant
- NC : non chronique
- NHANES : *National health and nutrition examination survey*
- OCN : ostéo chimio-nécrose
- PA : prothèses dentaires amovibles
- P.aeruginosa : *Pseudomonas aeruginosa*
- PI ou PLI : *plaque index* ou indice de plaque
- PNN : polynucléaire neutrophile
- PPD : *probing pocket depth* ou profondeur de sondage
- RCI : risque carieux individuel
- RDV : rendez vous
- RGO : reflux gastro-œsophagien
- SA : semaine d'aménorrhée
- S.aureus : *Staphylococcus aureus*
- TIR : trypsine immunoréactive
- TP : taux de prothrombine
- UFC/ml : unité formant colonie /ml
- US : ultrasons
- VC : vasoconstricteurs
- VEMS : volume expiratoire maximal par seconde

Table des matières

Introduction.....	3
1 : La mucoviscidose.....	4
1.1 Épidémiologie	4
1.2 Physiopathologie et diagnostic	5
1.2.1 Physiopathologie	5
1.2.2 Diagnostic	8
1.3 Manifestations cliniques	10
1.3.1 Manifestations pulmonaires.....	10
1.3.2 Manifestations gastro-intestinales.....	12
1.3.3 Système reproducteur.....	16
1.3.4 Manifestations buccales.....	16
1.3.5 Autres manifestations	17
1.3.6 Prise en charge thérapeutique	18
1.4 Bactériologie et pathogénèse	20
1.4.1 <i>Staphylococcus aureus</i> ou <i>S.aureus</i>	21
1.4.2 <i>Haemophilus influenzae</i> ou <i>H.influenzae</i>	21
1.4.3 <i>Burkholderia cepacia</i> complex.....	21
1.4.4 <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ou <i>P.aeruginosa</i>	22
2 : Conséquences orales	31
2.1 Revue de la littérature.....	31
2.1.1 Bibliographie.....	31
2.1.2 Résultats de la revue de la littérature	33
2.2 Conséquences dentaires.....	38
2.2.1 Maladie carieuse	38
2.2.2 Altération des tissus durs et anomalies de structure	40
2.2.3 Érosion dentaire	41
2.3. Conséquences parodontales.....	42
2.4. Modification des propriétés salivaires	44

3 : Guide de prise en charge à destination du chirurgien dentiste.....	46
3.1 Précautions dentaires générales : prise en charge au cabinet dentaire.....	46
3.1.1 Première consultation et risques généraux	46
3.1.2 Soins dentaires	50
3.2 Specificités des comorbidités.....	53
3.2.1 Cas du patient transplanté	53
3.2.2 Cas de l'ostéoporose	58
3.2.3 Cas du diabète	58
3.3 Guide de prise en charge au cabinet dentaire.....	59
Conclusion	61
Bibliographie	62
Table des figures.....	69
Table des tableaux.....	69

Introduction

La mucoviscidose est la maladie génétique grave la plus fréquente au sein de la population caucasienne. Se traduisant principalement par une atteinte respiratoire et digestive, cette pathologie est pourtant bien souvent méconnue des chirurgiens-dentistes. Néanmoins, l'espérance de vie s'est fortement améliorée ces dernières années en raison d'une meilleure prise en charge dans des centres de soins spécialisés et de thérapeutiques innovantes.

Le but de cette thèse est de faire le point sur l'état des connaissances actuelles sur cette pathologie et sur ses conséquences orales à travers une revue de la littérature. Pour cela nous ferons tout d'abord le point sur la physiopathologie, les différentes manifestations cliniques systémiques mais aussi sur les aspects microbiologiques, puis nous nous concentrerons sur ses répercussions orales.

L'objectif principal de ce travail est de créer un guide de prise en charge du patient atteint de mucoviscidose à destination du chirurgien-dentiste omnipraticien et de sensibiliser les équipes médicales à l'importance du suivi dentaire.

1 : La mucoviscidose

La mucoviscidose ou *cystic fibrosis* (CF) est une pathologie systémique avec des manifestations majoritairement respiratoires et digestives.

L'espérance de vie des patients atteints de mucoviscidose a augmenté ces dernières années, dépassant 40 ans aujourd'hui. La proportion de patients adultes a considérablement augmenté dépassant 50 % (amélioration du suivi en centres spécialisés, meilleure prise en charge nutritionnelle, progrès de la transplantation pulmonaire, apparition de nouvelles thérapeutiques) : la maladie, autrefois considérée comme une maladie pédiatrique, doit aujourd'hui être prise en charge également chez les patients adultes.

1.1 Épidémiologie

La mucoviscidose est une maladie génétique touchant environ 1 naissance sur 4700 en France avec une proportion de porteurs sains (patients hétérozygotes) estimée à 1/34.¹ Sa prévalence varie en fonction des régions de France, comptant ainsi 1 naissance sur 3000 naissances en Bretagne contre 1 naissance sur 8000 dans la région Languedoc-Roussillon, ce qui s'explique notamment par la disparité du socle génétique intra-régional.²

En 2017, 180 nouveaux patients ont été diagnostiqués en France, pour un total de 7114 patients recensés dont 44,1 % d'enfants et 55,9 % d'adultes. Leur âge médian est de 20,3 ans.³

En Europe on estime la prévalence à environ 1 naissance sur 8000 à 10000⁴, avec un sex ratio proche de 1.

Elle touche plus de 70 000 individus dans le monde (1 à 9 naissances sur 100 000) et plus de 1000 personnes sont diagnostiquées chaque année, touchant principalement la population caucasienne d'Europe et d'Amérique du Nord (1 naissance sur 2500) et peu les populations asiatiques (1 naissance sur 32 000) et africaines (1 naissance sur 15 000).⁵

Néanmoins les chiffres et résultats sont très disparates dans la littérature.

¹ Bourrillon et al., *Pédiatrie pour le praticien*.

² Institut national de la santé et de la recherche médicale, « Mucoviscidose ».

³ Bellis, Dehillotte, et Lemonnier, « Registre français de la mucoviscidose : bilan des données ».

⁴ Loui, « Mucoviscidose ».

⁵ Terzian et Schneider, « Management of the patient with cystic fibrosis in oral and maxillofacial surgery ».

1.2 Physiopathologie et diagnostic

1.2.1 Physiopathologie

La mucoviscidose est une maladie autosomale récessive, principale maladie génétique mortelle chez les caucasiens. La maladie est due à une mutation du gène CFTR (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) sur le bras long du chromosome 7 au niveau du locus 7q31. De très nombreuses mutations existent (plus de 2000⁶) mais la plus commune est la délétion de 3 paires de bases entraînant la perte de la phénylalanine en position 508 du gène ($\Delta F508$ ou F508del) retrouvé chez 83,4 % des patients en France en 2017.⁷

Les « porteurs sains », hétérozygotes, n'exprimeront pas la maladie. La maladie se développera chez des sujets possédant 2 allèles mutés, qui sont donc homozygotes ou hétérozygotes composites. En France 41,4 % sont homozygotes pour $\Delta F508$ et 41,2 % hétérozygotes pour la mutation $\Delta F508$ /autre.⁸ Le gène CFTR code pour une protéine membranaire appelé *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator* (CFTR). Il s'agit d'un canal membranaire chlorure, permettant le passage des ions chlorure (Cl^-) et bicarbonate (HCO_3^-), dépendant de l'AMP cyclique ou AMPc (cyclic adénosine-3'5'-monophosphate). Ce canal régule le transport de nombreux ions : Cl^- , HCO_3^- , Na^+ et K^+ et de l'eau. Il constitue un élément clé du fonctionnement cellulaire.⁹

La mutation de ce gène peut perturber la synthèse de la protéine CFTR à différents niveaux, induisant une dysfonction des canaux avec un transport anormal des ions chlorures à travers la membrane apicale des cellules de l'épithélium des glandes exocrines.

⁶ Bourrillon et al., *Pédiatrie pour le praticien*.

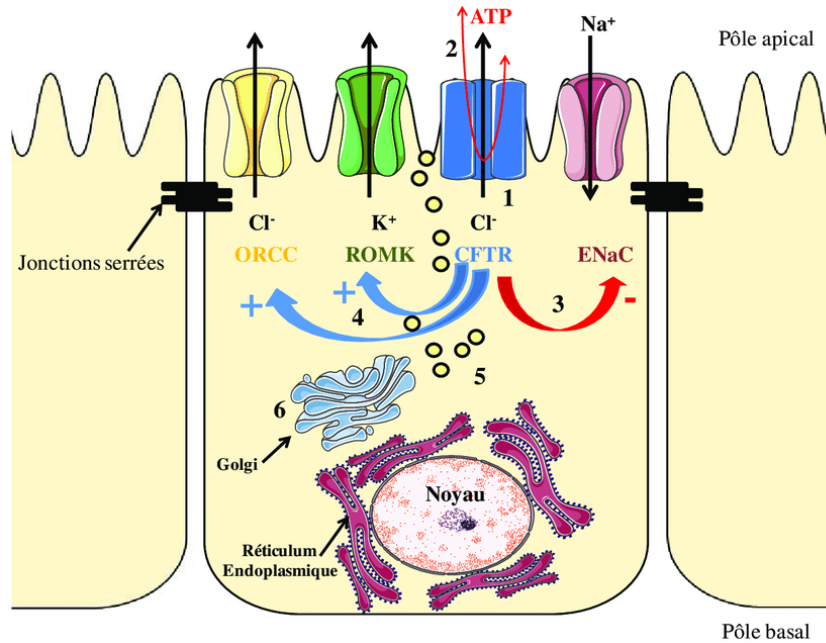
⁷ Bellis, Dehillotte, et Lemonnier, « Registre français de la mucoviscidose : bilan des données ».

⁸ Bellis, Dehillotte, et Lemonnier.

⁹ Saint-Criq et Gray, « Role of CFTR in epithelial physiology ».

Figure 1 : Principales fonctions régulatrices de la protéine CFTR

La protéine CFTR est un canal chlorure (1), elle facilite la sortie de l'ATP (2), elle régule négativement les canaux ENaC (3), et positivement les canaux ORCC et ROMK (4). Elle intervient également dans le recyclage des membranes (5), et dans la régulation du pH des organites intracellulaires (6).



Source : Belmadi, « Développement, formulation et biodistribution de vecteurs synthétiques pour le transfert de gènes dans le cadre de la thérapie génique de la mucoviscidose »¹⁰, 2015.

Les mutations du gène CFTR sont divisées en 6 groupes selon le phénotype d'expression protéique associé allant d'une protéine totalement non fonctionnelle avec un phénotype plus sévère pour le groupe 1 à une diminution de sa stabilité et un phénotype variable pour le groupe 6.

¹⁰ Belmadi, « Développement, formulation et biodistribution de vecteurs synthétiques pour le transfert de gènes dans le cadre de la thérapie génique de la mucoviscidose ».

Tableau 1 : Tableau présentant les différents groupes pour la mutation du gène CFTR

	Phénotype d'expression protéique	Tableau clinique
Groupe 1	Pas de fonction résiduelle de CFTR	Tableau clinique plus sévère : tendance à présenter une détérioration plus rapide des fonctions respiratoires et insuffisance pancréatique.
Groupe 2	Pas de fonction résiduelle de CFTR <i>Cas de ΔF508</i>	
Groupe 3	Protéine CFTR fonctionnelle mais dysfonction au niveau de l'ouverture du canal	
Groupe 4	Fonction résiduelle de CFTR mais diminution de la conductivité du canal avec diminution du flux ionique	Tableau clinique moins sévère : fonction pancréatique résiduelle.
Groupe 5	Réduction de la synthèse de CFTR	
Groupe 6	Protéine CFTR fonctionnelle mais instabilité au niveau de la membrane plasmique	Tableau clinique variable.

Source : Auteur, récapitulatif d'après Elborn J.S. « *Cystic fibrosis* » et Castellani C. et Assael B.M. « *Cystic fibrosis : a clinical view* », 2020.

Chez les patients atteints de mucoviscidose on a donc une perturbation du transport des ions Na^+ , Cl^- , HCO_3^- et K^+ ainsi que de l'eau avec des concentrations anormales d'électrolytes. On observe une accumulation intracellulaire d'ions chlorures entraînant une rétention d'ions sodium et d'eau.¹¹

Ces déséquilibres hydro-électrolytiques entraînent la formation de sécrétions muqueuses denses et visqueuses des glandes exocrines au niveau de différents organes.¹² Ces sécrétions muqueuses entraînent une obstruction des voies respiratoires, y favorisant une accumulation bactérienne, mais provoquent également une atteinte digestive (obstruction des canaux pancréatiques et parfois des canalicules biliaires) et du système reproducteur chez l'homme (atrésie bilatérale des canaux déférents).¹³

Le gène CFTR a également des effets au niveau des récepteurs β -adrénergiques, des enzymes phosphodiesterase et d'autres canaux ioniques¹⁴. De plus, la mutation du gène CFTR impacte l'expression de 89 gènes impliqués dans l'activité des polynucléaires neutrophiles (PNN), qui régulent la réponse inflammatoire (notamment relatifs aux récepteurs interleukines, chimiokines, transduction de signal, facteurs de stimulation).¹⁵

¹¹ Pawlaczyk-Kamieńska, Borysewicz-Lewicka, et Batura-Gabryel, « Salivary biomarkers and oral microbial load in relation to the dental status of adults with cystic fibrosis ».

¹² Terzian et Schneider, « Management of the patient with cystic fibrosis in oral and maxillofacial surgery ».

¹³ Molina-Garcia et al., « Impact of rare diseases in oral health ».

¹⁴ Duruel et al., « Levels of pro- and anti-inflammatory cytokines in cystic fibrosis patients with or without gingivitis ».

¹⁵ Brockbank et al., « Effect of cystic fibrosis exacerbations on neutrophil function ».

1.2.2 Diagnostic ¹⁶

1.2.2.1. Pré-natal

Le diagnostic peut être réalisé au cours de la grossesse dans le cas de :

- Signes évocateurs à l'échographie (hyper-échogénicité intestinale, dilatation digestive, vésicule biliaire non visible, péritonite méconiale supposée). Une étude génétique sera alors réalisée chez les 2 parents. Si les 2 parents sont hétérozygotes le risque est important (avec un risque sur 4 d'avoir un enfant homozygote) et un diagnostic prénatal leur sera proposé. En cas d'hétérozygotie d'un des 2 parents pour une mutation fréquente, on réalisera un séquençage complet de l'autre parent afin de déterminer s'il est porteur d'une mutation rare. Si cette mutation est identifiée, un diagnostic prénatal sera proposé aux parents. Celui-ci consistera en l'étude d'un prélèvement fœtal : l'analyse génétique se limitera aux mutations les plus fréquentes, si le fœtus n'est pas porteur de l'une d'entre elles il sera alors considéré comme non atteint.
- Des enfants issus de couples porteurs de la maladie ou dans un contexte familial à risque. Si des mutations ont été identifiées chez les parents, il est possible de réaliser un prélèvement chez le fœtus dès 12 semaines d'aménorrhée (SA).

Ce diagnostic anténatal peut être à l'origine d'une demande d'Interruption Médicale de Grossesse (IMG) car la mucoviscidose est considérée comme une « maladie d'une particulière gravité et incurable au moment du diagnostic ».

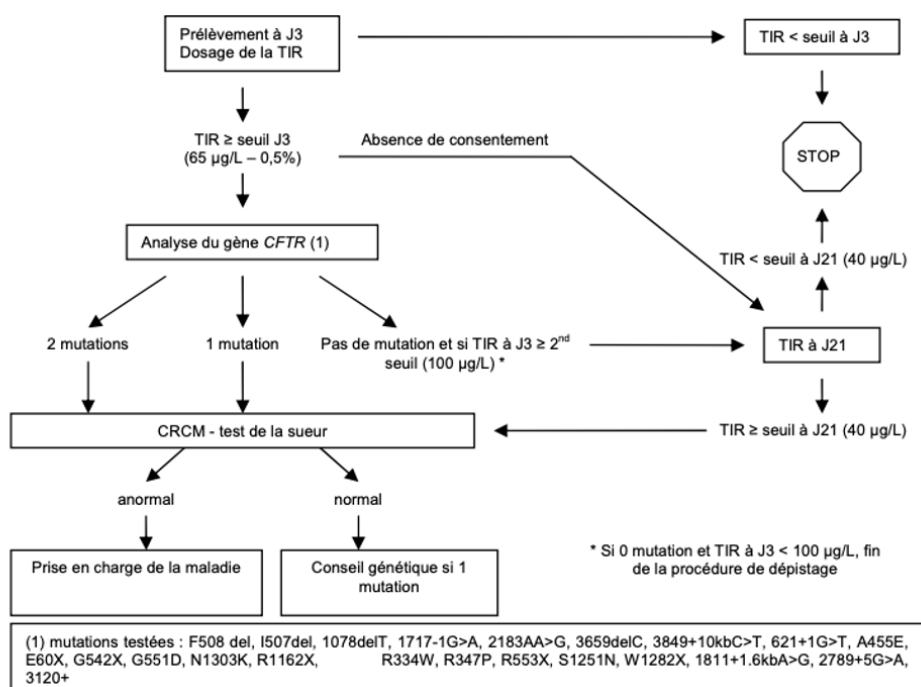
1.2.2.2. Néo-natal

Le dépistage chez tous les nouveau-nés est systématiquement proposé en France depuis 2002 pour la mucoviscidose. Le test de Guthrie est réalisé à J3 et comprend un dosage de la trypsine immunoréactive (TIR) sanguine qui permet de déterminer un dysfonctionnement pancréatique. En cas de résultat élevé, un dépistage moléculaire est réalisé avec recherche des mutations les plus fréquentes du gène CFTR. En cas de mutation retrouvée le diagnostic définitif sera posé après un test de la sueur (mesure de la concentration des ions chlorures) au centre de ressources et de compétences de la mucoviscidose (CRCM).

Ce dépistage est très important afin de pouvoir prendre en charge précocement les conséquences de la maladie (pulmonaire, digestive...) permettant ainsi d'améliorer le pronostic et la prise en charge à long terme.

¹⁶ Bourrillon et al., *Pédiatrie pour le praticien*.

Figure 2 : Algorithme de dépistage néonatal de la mucoviscidose



Source : Haute autorité de santé, « Le dépistage néonatal systématique de la mucoviscidose en France : état des lieux et perspectives après 5 ans de fonctionnement », 2009.

1.2.2.3. Post-natal sur signes évocateurs

Il arrive que des patients ne soient diagnostiqués qu’au cours de l’enfance, voire à l’âge adulte, même si cela est de plus en plus rare depuis le dépistage néonatal obligatoire. Le diagnostic étant fait à 75 % avant les 2 ans de l’enfant.¹⁷ Un diagnostic tardif peut s’expliquer par une fonction résiduelle de CFTR associée à un tableau clinique plus léger.¹⁸

Chez 75 % des nourrissons on retrouve des symptômes de la maladie dès la première année : notamment des manifestations respiratoires ou infectieuses comme des bronchiolites récidivantes ou un encombrement bronchique anormal persistant. 80 % des nourrissons présentent aussi une insuffisance pancréatique exocrine, responsable de manifestations digestives.

De très nombreuses autres manifestations peuvent être rencontrées et seront décrites en partie 1.3.

Afin de confirmer le diagnostic on réalise :

- Le test de la sueur : test de référence de confirmation du diagnostic. Le test est positif si la concentration en ions chlorure est supérieur à 60mmol/L.

¹⁷ Terzian et Schneider, « Management of the patient with cystic fibrosis in oral and maxillofacial surgery ».

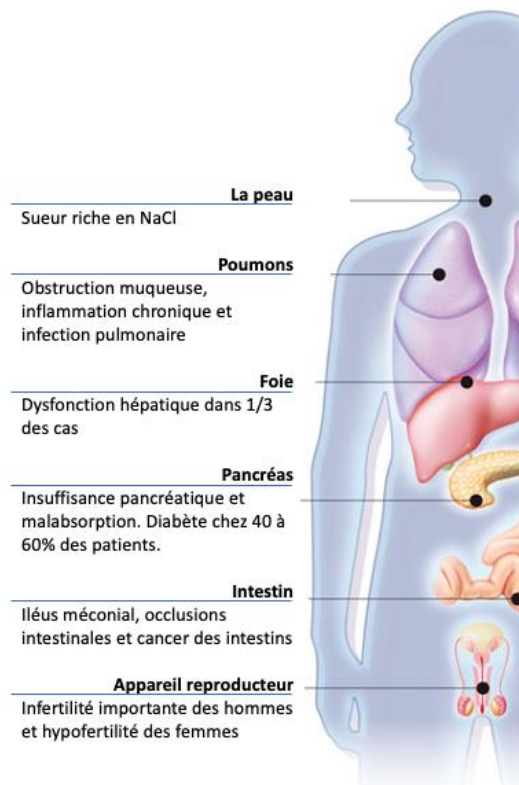
¹⁸ Elborn, « Cystic fibrosis ».

- Biologie moléculaire : complément qui permet de déterminer le génotype du patient.

1.3 Manifestations cliniques ^{19, 20, 21}

Les manifestations cliniques sont très nombreuses, en lien avec l'ensemble des glandes exocrines. De très nombreux organes et systèmes sont donc concernés par cette pathologie, principalement au niveau des voies respiratoires, du tube digestif, du foie et du pancréas, des glandes sudoripares ainsi que du système reproducteur.

Figure 3 : Récapitulatif des conséquences cliniques de la mucoviscidose



Source : Auteur d'après les fiches santé du Figaro « Mucoviscidose : qu'est ce que c'est ? », 2013.

1.3.1 Manifestations pulmonaires

1.3.1.1 Physiopathologie

Le rôle de l'épithélium bronchique est, en plus de la conduction aérienne, d'éliminer les pathogènes et particules inhalées. Pour cela les cellules de l'épithélium sont protégées par une couche liquide

¹⁹ Elborn.

²⁰ Castellani et Assael, « Cystic fibrosis : a clinical view ».

²¹ Fernald, Roberts, et Boat, « Cystic fibrosis : a current review ».

nommée liquide de surface ou *airway surface liquid* (ASL) sécrétée par des glandes sub-muqueuses et composée :

- D'une couche inférieure péri-ciliaire : dans laquelle les cils des cellules ciliées battent afin d'éliminer les particules et pathogènes.
- D'une couche supérieure ou mucus : les pathogènes y sont piégés ce qui permet une clairance des voies aériennes par la coordination entre la sécrétion de fluide et le battement ciliaire.

L'hydratation de l'ASL est régulée par le transport d'ions et d'eau à travers l'épithélium. Ainsi les cellules épithéliales exprimant ENaC et CFTR ont la capacité d'absorber du Na^+ et de sécréter du Cl^- et HCO_3^- ce qui régule la composition de l'ASL. Le pH de l'ASL est modulé par la concentration en HCO_3^- : chez les patients CF, le pH est plus acide par défaut de sécrétion du bicarbonate, ce qui entraîne un dérèglement de la réponse inflammatoire.²²

Chez les patients CF, l'ASL est appauvri (en Na^+ , Cl^- , HCO_3^- et en eau) ce qui entraîne : diminution de l'hydratation de l'ASL avec formation d'un mucus plus épais, dense et visqueux, diminution de la clairance muco-ciliaire, exacerbation de l'inflammation et des molécules pro-inflammatoires à l'origine d'une détérioration pulmonaire.^{23,24}

1.3.1.2 Clinique

La maladie respiratoire est la principale cause de mortalité et le déterminant principal de la qualité de vie des patients.²⁵

La pathologie pulmonaire débute très tôt : les bronchiectasies (destruction et dilatation anormale des bronches dues à une inflammation ou une infection chronique) sont retrouvées chez 1 patient sur 3 dès le premier mois de vie.²⁶

Chez ces patients, l'obstruction muqueuse compromet la clairance des voies aériennes en empêchant les cils des cellules épithéliales d'évacuer les pathogènes des voies aériennes. On a le développement d'un environnement local pro-inflammatoire entraînant une inflammation pulmonaire (forte concentration de cytokines et d'élastase augmentant l'inflammation, la production de mucus et endommageant les poumons). L'inflammation chronique provoquée par la maladie compromet le système respiratoire et permet aux micro-organismes opportunistes de proliférer.

²² Saint-Criq et Gray, « Role of CFTR in epithelial physiology ».

²³ Saint-Criq et Gray.

²⁴ Elborn, « Cystic fibrosis ».

²⁵ Castellani et Assael, « Cystic fibrosis : a clinical view ».

²⁶ Elborn, « Cystic fibrosis ».

Ces infections pulmonaires entraînent des exacerbations pulmonaires (majoration de la toux, modification des expectorations, dyspnée ou baisse de la tolérance à l'effort, aggravation de l'état général avec asthénie et perte de poids²⁷) et mènent à une colonisation bactérienne chronique malgré des traitements antibiotiques (ATB) agressifs.

L'atteinte de la fonction pulmonaire est mesurée par le volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) ou en anglais *forced expiratory volume in one second (FEV₁)* qui est un des critères d'évaluation principaux.

1.3.2 Manifestations gastro-intestinales

1.3.2.1 Atteinte pancréatique

1.3.2.1.1 Physiopathologie

Le pancréas est une glande à la fois exocrine et endocrine. La partie exocrine permet notamment la sécrétion de suc pancréatique, riche en enzymes pancréatiques et très riche en HCO₃⁻. Cette partie exocrine est composée de 90 % de cellules acineuses et de 10 % de cellules ductales dans lesquelles CFTR est hautement exprimé.

Le défaut en CFTR entraîne une diminution de sécrétion des sucs pancréatiques qui mène à une destruction de la glande dès la naissance dans 80 à 85 % des cas mais aussi à une augmentation de la viscosité, de l'acidité et de la quantité des enzymes digestives.²⁸

L'augmentation de la viscosité entraîne une obstruction et une destruction progressive de la partie exocrine, une inflammation, la formation de kystes et une fibrose (d'où le nom fibrose kystique).²⁹

1.3.2.1.2 Clinique

Les cellules épithéliales pancréatiques sont aussi affectées par la dysfonction de CFTR³⁰ qui provoque une insuffisance pancréatique exocrine entraînant une mauvaise digestion et une malabsorption des nutriments. 80 à 85 % des patients naissent avec une insuffisance pancréatique.³¹

L'insuffisance pancréatique exocrine nécessite une supplémentation orale en enzymes pancréatiques, un régime riche en calories et une supplémentation en vitamines liposolubles (A, D, E, K).³²

²⁷Haute autorité de santé, « Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) mucoviscidose ».

²⁸ Saint-Criq et Gray, « Role of CFTR in epithelial physiology ».

²⁹ Castellani et Assael, « Cystic fibrosis : a clinical view ».

³⁰ Elborn, « Cystic fibrosis ».

³¹ Saint-Criq et Gray, « Role of CFTR in epithelial physiology ».

³² Terzian et Schneider, « Management of the patient with cystic fibrosis in oral and maxillofacial surgery ».

1.3.2.1.3 Diabète de la mucoviscidose ou CFRD (*cystic fibrosis related diabetes*)

Le diabète relié à la mucoviscidose ou CFRD est la comorbidité la plus commune chez les patients adultes. Même s'il présente des similitudes avec le diabète de type 1 ou 2 il doit être considéré comme une entité à part entière. Sa prévalence augmente avec l'âge, touchant 50 % des patients de plus de 30 ans, et plus de 80 % des femmes de plus de 40 ans et hommes de 50 ans. Mais il peut aussi se développer chez les enfants. L'espérance de vie des patients CF étant en constante augmentation, sa prévalence devrait continuer d'augmenter.³³

Plusieurs facteurs de risques de développement ont été identifiés comme le type de mutation génétique (augmentation du risque pour un patient présentant une mutation du groupe 1, 2 ou 3), le degré de l'altération de la fonction pulmonaire, l'insuffisance pancréatique exocrine, l'utilisation de corticostéroïdes.³⁴

L'apparition du CFRD est corrélé à une augmentation de la mortalité (de 30 à 50 %) et du développement d'autres complications. Il en résulte une diminution de l'espérance de vie et une diminution de la qualité de vie.³⁵

a. Physiopathologie

Les mécanismes physiopathologiques du développement du CFRD ne sont pas encore totalement compris. Ils seraient caractérisés par la diminution de la tolérance au glucose avec notamment³⁶ :

- Une diminution de la sécrétion d'insuline (qui apparaît très tôt dans la vie) avec une dysfonction des cellules β mais aussi des ilots de Langerhans. La déficience en protéine CFTR entraîne une obstruction des canaux pancréatiques et des sécrétions visqueuses menant à la fibrose progressive du pancréas entraînant une destruction du tissu pancréatique qui peut compromettre la partie endocrine avec une perte progressive des cellules β mais aussi des ilots de Langerhans.³⁷
- Une résistance à l'insuline imputable au temps, au stress, à l'inflammation, à l'utilisation de corticostéroïdes.³⁸
- Une fonction hormonale pancréatique altérée avec diminution de la sécrétion de glucagon et des polypeptides pancréatiques.³⁹

³³ Moheet et Moran, « CF-related diabetes : containing the metabolic miscreant of cystic fibrosis ».

³⁴ Cano Megías et González Albarrán, « Cystic fibrosis-related diabetes : a distinct condition ».

³⁵ Cano Megías et González Albarrán.

³⁶ Moheet et Moran, « CF-related diabetes : containing the metabolic miscreant of cystic fibrosis ».

³⁷ Zirbes et Milla, « Cystic fibrosis related diabetes ».

³⁸ Booth, « Cystic fibrosis-related diabetes ».

³⁹ Cano Megías et González Albarrán, « Cystic fibrosis-related diabetes : a distinct condition ».

Ainsi en réponse à la stimulation lors de la prise de glucose, le pic d'insuline est diminué et différé chez les patients CFRD.

b. Relation avec le statut pulmonaire

Des études ont montré une relation directe entre la déficience en insuline et la baisse de la fonction pulmonaire.⁴⁰

D'autres études montrent que les patients CFRD présenteraient des épisodes d'exacerbations pulmonaires plus fréquents et une augmentation de la présence des pathogènes dans les expectorations pulmonaires.⁴¹

1.3.2.2 Atteinte intestinale

L'iléus méconial (obstruction de l'intestin grêle) affecte 20 % des patients nouveau-nés CF et est associé à des mutations sévères⁴² : des bouchons de mucus (dus à une augmentation de la viscosité du mucus intestinal⁴³) associés à une insuffisance des enzymes pancréatiques entraînent une obstruction intestinale par bouchons de fèces au niveau de l'intestin grêle.⁴⁴ Avec l'âge des épisodes d'occlusion se multiplient. La déficience en CFTR est aussi corrélée à une augmentation du risque de cancer des intestins.⁴⁵

1.3.2.3 Atteinte hépatique

La fonction hépatique est anormale chez 1/3 des patients : une dysfonction des canaux biliaires entraîne une cholestase pouvant mener à la cirrhose ou à l'hypertension portale et à la défaillance du foie pouvant nécessiter une transplantation.

La protéine CFTR est exprimée au niveau des canaux biliaires et régule l'acidité et la viscosité biliaire.⁴⁶

⁴⁰ Zirbes et Milla, « Cystic fibrosis related diabetes ».

⁴¹ Cano Megías et González Albarrán, « Cystic fibrosis-related diabetes : a distinct condition ».

⁴² Castellani et Assael, « Cystic fibrosis : a clinical view ».

⁴³ Castellani et Assael.

⁴⁴ Terzian et Schneider, « Management of the patient with cystic fibrosis in oral and maxillofacial surgery ».

⁴⁵ Castellani et Assael, « Cystic fibrosis : a clinical view ».

⁴⁶ Castellani et Assael.

1.3.2.4 Reflux gastro-oesophagien ou RGO

1.3.2.4.1 Augmentation de la prévalence du RGO^{47,48}

Le RGO se caractérise comme un phénomène physiologique ou pathologique entraînant le reflux d'acide gastrique vers l'œsophage.

Chez les patients CF, on note une augmentation de la prévalence du RGO par rapport à la population générale : 15 à 76 % chez les nourrissons, 20 à 55 % chez les enfants et jusqu'à 90 % chez les adultes CF alors que la prévalence dans la population générale est d'environ 30 %.⁴⁹

Ainsi les études montrent plus d'épisodes de RGO chez ces patients avec des atteintes jusqu'à l'œsophage cervical. Néanmoins, beaucoup de ces patients sont asymptomatiques (jusqu'à 60 %).

Cette augmentation peut s'expliquer par la présence de facteurs prédisposants chez les patients CF (comme la toux). De plus la maladie pulmonaire peut entraîner une distension thoracique qui crée un gradient de pression en faveur du RGO de l'abdomen vers le thorax.

Le RGO est souvent sous diagnostiqué mais sur traité (très souvent afin de rassurer les parents) avec des médicaments anti-acides, notamment des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) (chez 71 % des enfants et 62,8 % des adultes).

1.3.2.4.2 Lien entre RGO et pathologie pulmonaire^{50,51}

Le RGO est augmenté chez les patients CF et jouerait un rôle au niveau de la pathogénèse de la maladie respiratoire.

La corrélation entre RGO et maladie pulmonaire diffère en fonction des études, mais la majorité des résultats montrent que le RGO est associé à :

- Une maladie pulmonaire plus sévère.
- Plus d'exacerbations pulmonaires, notamment par acidification des voies respiratoires.
- Une fonction pulmonaire diminuée avec un VEMS réduit de 5 à 10 % et des changements dans l'inflammation des voies respiratoires avec une acquisition pulmonaire précoce de *P.aeruginosa* et *S.aureus*.

Même si cette association est retrouvée dans de nombreuses études, une relation causale n'a jamais été démontrée entre RGO et conséquences respiratoires.

Les études diffèrent sur l'influence du traitement des RGO sur la fonction respiratoire.

⁴⁷ Robinson et DiMango, « Prevalence of gastroesophageal reflux in cystic fibrosis and implications for lung disease ».

⁴⁸ Maqbool et Pauwels, « Cystic Fibrosis and gastroesophageal reflux disease ».

⁴⁹ Barron et al., « Dental erosion in gastroesophageal reflux disease ».

⁵⁰ Robinson et DiMango, « Prevalence of gastroesophageal reflux in cystic fibrosis and implications for lung disease ».

⁵¹ Maqbool et Pauwels, « Cystic Fibrosis and gastroesophageal reflux disease ».

1.3.3 Système reproducteur

98 % des hommes présentent, malgré une spermatogénèse active, une azoospermie secondaire (par atrésie des canaux déférents).

Chez les femmes on observe une diminution de la fertilité bien que leur appareil génital soit normal : mucus de la glaire cervicale visqueux et sec qui empêche les spermatozoïdes de pénétrer le fluide cervical.⁵²

1.3.4 Manifestations buccales

La mucoviscidose peut être à l'origine d'atteintes au niveau des glandes salivaires muqueuses (glande submandibulaire majoritairement, glande sublinguale et glandes salivaires accessoires) qui expriment la protéine CFTR. Leur fonction salivaire pourrait être altérée, même si cela reste rare, et entraînerait des atteintes variables : sialorrhée, sialomégalie (sans lithiase), xérostomie. Les glandes parotides, séreuses, ne seraient pas affectées.⁵³

En conséquence à l'accumulation de mucus visqueux, on observe une obstruction canalaire responsable de la sialomégalie. L'analyse de la salive submandibulaire montre notamment une augmentation de l'urée, de l'acide urique, du chlore, du calcium, du phosphore, des glycoprotéines et des protéines ce qui favorise la formation de tartre mais pas celle des lithiases.⁵⁴

La xérostomie résulte aussi des effets iatrogènes des médicaments et serait aggravée par la respiration buccale entraînée par les sinusites chroniques.

De plus on a des défauts au niveau du processus de développement du germe dentaire à l'origine de défaut des structures dentaires⁵⁵. La prise d'antibiotiques au long cours entraînerait l'apparition de langue noire villose ou de candidoses.⁵⁶

⁵² Terzian et Schneider, « Management of the patient with cystic fibrosis in oral and maxillofacial surgery ».

⁵³ Harrington, Barry, et Barry, « Dental treatment for people with cystic fibrosis ».

⁵⁴ Biraud et Lang, « Les pathologies salivaires : données actuelles ».

⁵⁵ Terzian et Schneider, « Management of the patient with cystic fibrosis in oral and maxillofacial surgery ».

⁵⁶ Harrington, Barry, et Barry, « Dental treatment for people with cystic fibrosis ».

1.3.5 Autres manifestations

1.3.5.1 Atteinte des voies aériennes supérieures

Chez les patients CF on relève de nombreux polypes nasaux ainsi que des sinusites chroniques. Les sinus peuvent être colonisés de manière chronique par des pathogènes similaires à ceux isolés dans les voies aériennes basses comme *P.aeruginosa*.⁵⁷

1.3.5.2 Atteinte des glandes sudoripares

Les glandes sudoripares permettent une thermorégulation du corps humain grâce à la production de sueur contenant du NaCl.

Une protéine CFTR non fonctionnelle empêche la réabsorption cellulaire normale de NaCl au cours de la formation de la sueur qui aide à minimiser la perte de sel du corps. Dans le cas des patients CF, cette réabsorption de NaCl est réduite et la concentration en NaCl de la sueur augmente ce qui produit la « *salty sweat* » et entraîne une perte excessive, via la sueur, de sel et d'eau chez ces patients. Lors du test de la sueur on pourra alors détecter une forte concentration de Cl⁻.⁵⁸

Chez ces patients on a donc un risque de déshydratation aigue notamment en cas de fortes chaleurs. Ainsi chez ces patients on aura une supplémentation en sel de 1g/10kg de poids de corps entre 25° et 30°C et de 2g/10kg de poids de corps au-delà de 30°C sans dépasser 12g de sel par jour.

1.3.5.3 Atteinte osseuse

On observe chez les patients CF une augmentation de la prévalence des défauts de minéralisation osseuse touchant les adultes mais aussi les enfants. Ainsi chez les adultes, l'ostéopénie touche en moyenne 38 % des patients et l'ostéoporose 23 %.⁵⁹ Des études montrent que le défaut de minéralisation apparaîtrait précocement chez les enfants CF dès 5 ans.⁶⁰

L'ostéoporose se caractérise comme un désordre squelettique systémique caractérisé par une diminution de la formation et du remodelage osseux ainsi qu'une augmentation de la résorption. Cliniquement, cela se traduit par une faible masse osseuse, une altération de la qualité osseuse, une augmentation de la fragilité osseuse et des fractures.⁶¹

⁵⁷ Harrington, Barry, et Barry.

⁵⁸ Saint-Criq et Gray, « Role of CFTR in epithelial physiology ».

⁵⁹ Paccou et al., « The prevalence of osteoporosis, osteopenia, and fractures among adults with cystic fibrosis : a systematic literature review with meta-analysis ».

⁶⁰ Sermet-Gaudelus et al., « Minéralisation osseuse et mucoviscidose ».

⁶¹ Paccou et al., « The prevalence of osteoporosis, osteopenia, and fractures among adults with cystic fibrosis : a systematic literature review with meta-analysis ».

Le risque est augmenté par le déficit en calcium, en vitamine D et en vitamine K qui jouent un rôle dans l'ostéogénèse et la formation osseuse. Cela s'explique notamment par une malabsorption au niveau du pancréas et une perméabilité intestinale altérée. Il faut donc une supplémentation en calcium, vitamine D et vitamine K ainsi qu'en enzymes pancréatiques. De plus le traitement par corticothérapie chez certains patients CF greffés augmente aussi la résorption osseuse.⁶²

Il existerait un lien entre infection pulmonaire et maladie osseuse chez les patients CF, notamment en période d'exacerbation pulmonaire. Ainsi, l'infection pulmonaire et l'inflammation (notamment la production de cytokines pro-inflammatoires) stimuleraient la résorption ostéoclastique et le remodelage osseux.^{63,64}

Le traitement par biphosphonates (classe de médicaments qui inhibe la formation osseuse et la résorption osseuse en induisant l'apoptose des ostéoclastes) est discuté et réservé aux cas présentant une résorption sévère ou dans les cas de transplantation pulmonaire nécessitant une corticothérapie.^{65,66}

1.3.6 Prise en charge thérapeutique ^{67,68}

La prise en charge est avant tout pluridisciplinaire : elle nécessite une coordination entre les membres du CRCM et le médecin traitant (MT) mais aussi avec l'ensemble des professionnels de santé tels que des médecins spécialistes, infirmiers, masseur-kinésithérapeute, psychologue, assistant social.

Une éducation thérapeutique est mise en place avec l'ensemble des soignants intégrés au parcours de soin afin de délivrer au patient toutes les connaissances sur sa pathologie, sur les règles d'hygiène mais aussi une aide psychologique et une aide à l'intégration, qu'elle soit scolaire ou professionnelle.

La plupart des traitements consistent à ralentir la progression de la maladie.

Le patient doit être suivi à vie avec des visites tous les 3 mois au cours desquelles une recherche des bactéries et champignons présents dans les sécrétions des voies aériennes est réalisée (par ECBC - examen cytobactériologique de crachat).

⁶² Sermet-Gaudelus et al., « Minéralisation osseuse et mucoviscidose ».

⁶³ Putman et al., « Cystic fibrosis bone disease treatment : current knowledge and future directions ».

⁶⁴ Sermet-Gaudelus et al., « Minéralisation osseuse et mucoviscidose ».

⁶⁵ Sermet-Gaudelus et al.

⁶⁶ Putman et al., « Cystic fibrosis bone disease treatment : current knowledge and future directions ».

⁶⁷ Haute autorité de santé, « Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) mucoviscidose ».

⁶⁸ Bourrillon et al., *Pédiatrie pour le praticien*.

1.3.6.1 Prise en charge respiratoire

L'objectif principal est la diminution de l'encombrement des voies aériennes :

- Kinésithérapie respiratoire systématique et spécifique à chaque patient. Cela permet de rendre le mucus moins visqueux, le drainage bronchique, la ventilation et le recrutement de surfaces d'échanges. La kinésithérapie a aussi une visée musculo-squelettique afin de permettre la rééducation des troubles causés par la maladie respiratoire.
- Utilisation de nombreux aérosols : aérosols mucolytiques spécifiques (RhDNase), sérum salé hypertonique, bronchodilatateurs, antibiothérapie inhalée.
- Une antibiothérapie orale, inhalée ou intra-veineuse doit être adaptée aux germes retrouvés à l'ECBC.

En cas d'insuffisance respiratoire chronique majeure une transplantation pulmonaire pourra être envisagée.

Chez ces patients le carnet de vaccination est à surveiller et la vaccination antigrippale doit être réalisée tous les ans.

1.3.6.2 Prise en charge nutritionnelle et digestive

Traitement par mise en place d'une alimentation hypercalorique (130 à 150 % des besoins d'un patient sain), normolipidique et supplémentée en vitamines liposoluble, minéraux comme le sodium, oligo-éléments, et adjonction d'enzymes pancréatiques en cas d'insuffisance pancréatique exocrine.

1.3.6.3 Prise en charge du CFRD

Le traitement a pour but d'améliorer le statut nutritionnel des patients et le contrôle de la mucoviscidose, et de diminuer les complications du diabète (essentiellement les complications micro vasculaires).

Les antidiabétiques oraux ne sont pas recommandés. Les patients sont traités par insuline, ce qui permet une amélioration pulmonaire et une meilleure qualité de vie.⁶⁹

⁶⁹ Cano Megías et González Albarrán, « Cystic fibrosis-related diabetes : a distinct condition ».

1.3.6.4. Nouvelles thérapeutiques : les traitements modulateurs CFTR ^{70,71}

Ces dernières années de nouveaux traitements ont vu le jour : les modulateurs CFTR. Ils ont pour but d'améliorer la fonction de la protéine CFTR défective en agissant à différents niveaux, ils peuvent être de différentes classes : potentialisateurs, amplificateurs, correcteurs... Ces traitements entraînent une amélioration de la fonction pulmonaire (avec une augmentation du VEMS), une réduction du nombre d'exacerbations pulmonaires et une amélioration au niveau nutritionnel.

En 2019 la combinaison de 3 de ces molécules elexacaftor + tezacaftor + ivacaftor (trithérapie ETI) a été approuvée aux USA (par la FDA - *food and drugs administration*) et a un effet modulateur sur les patients CF hétérozygotes ou homozygotes pour $\Delta F508$ avec une augmentation significative de la fonction du canal CFTR et du transport ionique. Ce traitement, à destination des patients âgés de 12 ans et plus, entraîne, au niveau pulmonaire, jusqu'à 13 % d'augmentation du VEMS ainsi qu'une amélioration des manifestations extra-pulmonaires et de leur qualité de vie. Cette trithérapie pourrait constituer une thérapeutique pour environ 90 % des patients CF américains ce qui constitue une avancée majeure dans le traitement de la mucoviscidose.

La recherche sur ces modulateurs CFTR continue et permet d'envisager des traitements efficaces pour les patients CF. Des études supplémentaires sont nécessaires pour confirmer leur efficacité à long terme et leur sécurité. D'autres études doivent être menées pour trouver des traitements pour d'autres mutations et pour les patients les plus jeunes.

1.4 Bactériologie et pathogénèse

Chez le patient CF, le risque d'infection bronchique d'origine bactérienne est majoré du fait de la viscosité du mucus, du développement des micro-organismes opportunistes. Les bactéries potentiellement pathogènes sont multiples et doivent être détectées le plus rapidement possible pour mettre en place la prise en charge adaptée, par antibiothérapie systémique ou inhalée. Ce dépistage est effectué à partir des sécrétions des voies aériennes par ECBC.

Les bactéries qui jouent un rôle précoce dans la pathogénèse des infections bronchiques spécifiques aux patients CF sont principalement *Staphylococcus aureus* et *Haemophilus influenzae* qui endommagent les poumons par la création d'une forte réponse inflammatoire. La dégradation pulmonaire entraîne une susceptibilité à des bactéries de type Gram négatif avec une colonisation secondaire par *Pseudomonas aeruginosa*, l'infection pulmonaire prédominante. Sa présence est un

⁷⁰ Clancy et al., « CFTR modulator theratyping : current status, gaps and future directions ».

⁷¹ Ridley et Condren, « Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor : the first triple-combination cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulating therapy ».

tournant dans la maladie et sa chronicité entraîne une mortalité plus importante chez les patients contaminés.⁷²

On trouve également d'autres germes Gram- comme *Burkholderia cepacia*, *Alcaligenes xylosoxidans* ou *Stenotrophomonas maltophilia*.

1.4.1 *Staphylococcus aureus* ou *S.aureus*

Staphylococcus aureus est une espèce bactérienne appartenant au genre *Staphylococcus*. C'est une bactérie Gram+ aérobique et anaérobique facultative. Pathogène opportuniste, on la retrouve notamment sur la peau, au niveau du nez, des dents et de la langue. Elle a été isolée dans le cas des nécroses pulpaire, ostéites, alvéolites, réinfection endodontique, de péri-implantites et dans le cas de certaines pathologies parodontales. Il s'agit d'un germe opportuniste hautement infectieux qui est associé, lorsqu'il est présent, à une flore pathogène.⁷³

Cette infection, particulièrement fréquente chez les patients CF, est relativement bien contrôlée par l'utilisation d'antibiotiques.⁷⁴ Elle est retrouvée chez 61,6 % des patients en France en 2017.⁷⁵

1.4.2 *Haemophilus influenzae* ou *H.influenzae*

Haemophilus influenzae est une espèce bactérienne appartenant au genre *Haemophilus*. C'est une bactérie Gram- anaérobique facultative. On la retrouve notamment au niveau des sillons gingivaux sains et isolé dans les cas de parodontites associées au syndrome de Papillon-Lefèvre.⁷⁶

Cette infection est particulièrement retrouvée chez les enfants CF.⁷⁷ Elle est retrouvée chez 16,6 % des patients CF en France en 2017.⁷⁸

1.4.3 *Burkholderia cepacia* complex

Le complexe *Burkholderia cepacia* (Bcc) est un groupe de 22 bactéries Gram- dont *Burkholderia cenocepacia*. Il s'agit d'un pathogène opportuniste particulièrement dangereux pour les patients atteints de mucoviscidose, à l'origine d'un pronostic défavorable et causant un déclin important des fonctions respiratoires.⁷⁹

⁷² Haute autorité de santé, « Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) mucoviscidose ».

⁷³ Chardin, Barsotti, et Bonnaure-Mallet, *Microbiologie en odonto-stomatologie*.

⁷⁴ Elborn, « Cystic fibrosis ».

⁷⁵ Bellis, Dehillotte, et Lemonnier, « Registre français de la mucoviscidose : bilan des données ».

⁷⁶ Chardin, Barsotti, et Bonnaure-Mallet, *Microbiologie en odonto-stomatologie*.

⁷⁷ Elborn, « Cystic fibrosis ».

⁷⁸ Bellis, Dehillotte, et Lemonnier, « Registre français de la mucoviscidose : bilan des données ».

⁷⁹ Scoffone et al., « *Burkholderia cenocepacia* infections in cystic fibrosis patients : drug resistance and therapeutic approaches ».

Des interactions entre *P.aeruginosa* et *B.cenocepacia* entraînent une inflammation pulmonaire chronique notamment par les processus de quorum sensing et de transfert de matériel génétique.⁸⁰

1.4.4 *Pseudomonas aeruginosa* ou *P.aeruginosa*

Pseudomonas aeruginosa est une espèce bactérienne appartenant au genre *Pseudomonas*. C'est une bactérie Gram- anaérobie facultative. Elle a été isolée dans le cadre des péri-implantites, des réinfections endodontiques, de parodontites agressives. Il s'agit d'un germe opportuniste hautement infectieux qui est associé, lorsqu'il est présent, à une flore pathogène.⁸¹

P.aeruginosa est retrouvé chez 36,8 % des patients et de manière chronique chez 20,5 % des malades. Il est retrouvé chez 31 % des adultes chroniquement colonisés (CC) et 47 % des adultes non chroniques (NC).⁸²

3 stades d'infection :⁸³

1. Primo infection : première découverte de la bactérie, doit toujours être traitée.
2. Infection intermittente : avec des éradications transitoires de ces bactéries sur des périodes d'au moins 6 mois.
3. Colonisation chronique (CC) : impossibilité d'éradication avec présence du germe pendant au moins 6 mois sur au moins 3 prélèvements réalisés à 1 mois d'intervalle minimum ou présence de *Pseudomonas* sur plus de la moitié des ECBC réalisés au cours d'une année. L'infection chronique est à l'origine d'exacerbations respiratoires qui sont traitées par antibiothérapie.

1.4.4.1 Infection par *P.aeruginosa* et rôle au niveau de l'infection pulmonaire^{84,85}

P.aeruginosa est une bactérie que l'on trouve de manière abondante dans l'environnement (notamment à proximité d'eau : rivière, humidité de l'environnement) et qui est capable de causer des infections opportunistes chez l'être humain. Des infections croisées sont également possibles entre patients CF.

⁸⁰ Lund-Palau et al., « *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis : pathophysiological mechanisms and therapeutic approaches ».

⁸¹ Chardin, Barsotti, et Bonnaure-Mallet, *Microbiologie en odonto-stomatologie*.

⁸² Bellis, Dehillotte, et Lemonnier, « Registre français de la mucoviscidose : bilan des données ».

⁸³ Haute autorité de santé, « Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) mucoviscidose ».

⁸⁴ Lund-Palau et al., « *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis : pathophysiological mechanisms and therapeutic approaches ».

⁸⁵ Jonckheere et al., « Establishing the diagnosis of chronic colonization with *Pseudomonas aeruginosa* of cystic fibrosis patients : comparison of the European consensus criteria with genotyping of *P. aeruginosa* isolates ».

Rarement pathogène dans la population générale, *P.aeruginosa* est le pathogène respiratoire le plus souvent retrouvé chez les patients CF. ⁸⁶

La vulnérabilité des voies aériennes des patients CF s'explique par une colonisation facilitée en présence de la forme mutée de la protéine CFTR en raison d'un environnement favorable à sa survie et à son développement : mucus épais et hypoxique qui encourage l'adaptation phénotypique, la formation de biofilm et l'altération des facteurs de défense.⁸⁷

Une première infection par *P.aeruginosa* intervient classiquement au cours des premières années de vie chez le patient CF : acquisition primaire aux environs de 2,4 ans qui est éradiqué dans 90 % des cas (mais avec une réinfection chez 44 % des patients avec des génotypes différents de bactérie). Les patients sont ensuite soumis à de nombreux épisodes de colonisation et d'infection qui précèdent la colonisation chronique par persistance d'un ou de plusieurs clones.⁸⁸

Une infection chronique par *P.aeruginosa* se produit chez 60 % des adultes malades et est corrélée à un déclin plus rapide de la fonction respiratoire, à plus d'exacerbations pulmonaires, à une accélération de la progression de la maladie et à une augmentation de la mortalité. ⁸⁹

Des études ont révélé des mécanismes complexes par lesquels *P.aeruginosa* s'adapte et persiste dans les voies aériennes : adaptation phénotypique et génotypique par transition d'un phénotype sauvage, non mucoïde, vers un phénotype mucoïde, plus agressif. Une fois ce phénotype adapté, une élimination du pathogène par une réponse immunitaire de l'hôte ou un traitement antibiotique devient impossible.⁹⁰

1.4.4.2. Notion de colonisation chronique

Après le premier isolement de *P.aeruginosa*, un traitement antibiotique ciblé permet le plus souvent d'éradiquer le germe. Puis des tests sont réalisés régulièrement afin de rechercher une éventuelle nouvelle infection.

⁸⁶ Lund-Palau et al., « Pseudomonas aeruginosa infection in cystic fibrosis : pathophysiological mechanisms and therapeutic approaches ».

⁸⁷ Lund-Palau et al.

⁸⁸ Jonckheere et al., « Establishing the diagnosis of chronic colonization with Pseudomonas aeruginosa of cystic fibrosis patients : comparison of the European consensus criteria with genotyping of P. aeruginosa isolates ».

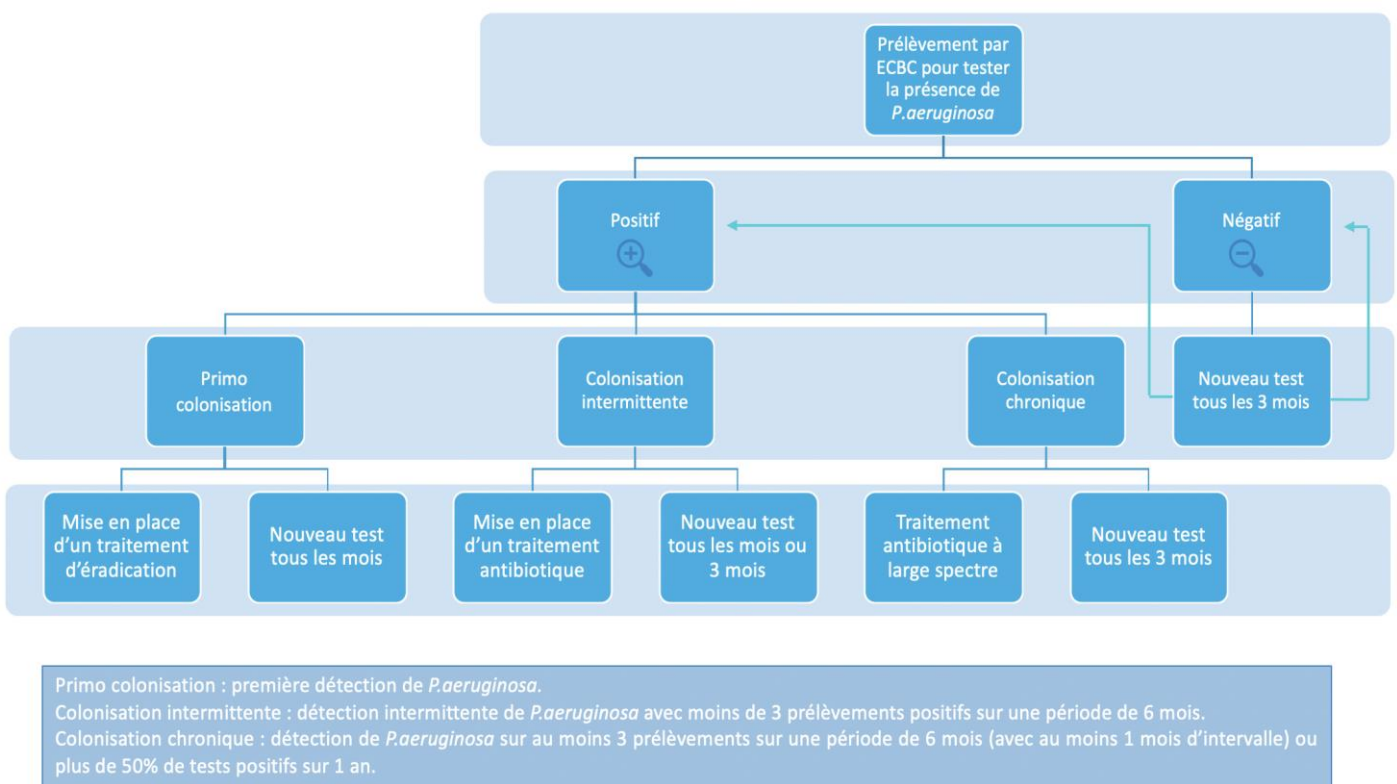
⁸⁹ Lund-Palau et al., « Pseudomonas aeruginosa infection in cystic fibrosis : pathophysiological mechanisms and therapeutic approaches ».

⁹⁰ Lund-Palau et al.

La persistance de la souche initiale a été décrite chez plusieurs patients indiquant un échec dans le traitement de la primo infection. Cela pose la question d'une véritable éradication par le traitement ou plutôt d'une réduction de la charge bactérienne entraînant des faux négatifs au niveau des résultats des cultures.⁹¹

Un diagnostic de colonisation chronique (CC) est posé en présence de *P.aeruginosa* dans l'arbre bronchique depuis au moins 6 mois avec 3 cultures positives avec au moins un mois d'intervalle entre chaque culture. Les patients ont habituellement une recherche de germe par ECBC tous les 3 mois mais un contrôle sera réalisé au bout d'un mois au décours d'un traitement d'éradication.

Figure 4 : Diagramme de test à *P.aeruginosa*



Source : Auteur, 2020.

Le passage à la chronicité demande une adaptation du traitement : le but n'est plus d'éradiquer le pathogène (devient impossible) mais de réduire les dommages causés à l'hôte. Pour cela on utilise un arsenal d'antibiotiques à large spectre dont le risque majeur est le développement des résistances aux antibiotiques (augmentation des doses nécessaire).⁹²

⁹¹ Jonckheere et al., « Establishing the diagnosis of chronic colonization with *Pseudomonas aeruginosa* of cystic fibrosis patients : comparison of the European consensus criteria with genotyping of *P. aeruginosa* isolates ».

⁹² Lund-Palau et al., « *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis : pathophysiological mechanisms and therapeutic approaches ».

1.4.4.3 Pouvoir pathogène de *P.aeruginosa* et marqueurs pro-inflammatoires

L'infection par les différentes bactéries (*Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia*) stimule le système immunitaire de l'hôte. Elle entraîne l'augmentation de la réponse pro-inflammatoire (augmentation des cytokines pro-inflammatoires, augmentation de la production d'élastase par les neutrophiles, diminution des cytokines anti-inflammatoires IL-10). De plus la présence importante d'élastase (dont le rôle est de limiter la phagocytose des pathogènes mais aussi de dégrader les tissus de l'hôte) et la diminution des protéines anti-élastase retrouvées dans les poumons⁹³ entraîne une diminution de la capacité de phagocytose empêchant l'élimination de *P.aeruginosa*. Cela entraîne un recrutement toujours plus important des polynucléaires neutrophiles (PNN) au niveau des poumons engendrant un processus inflammatoire perpétuel qui cause des dommages tissulaires irréparables au niveau des poumons limitant la réponse de l'hôte.⁹⁴ Cette infiltration par les PNN joue un rôle majeur, notamment dans la pathogénicité de *P.aeruginosa*, phénomène accentué au cours des périodes d'exacerbation.⁹⁵

P.aeruginosa possède différents comportements facilitant sa survie et sa pathogénicité : ⁹⁶

1. Sa structure de surface (pili, flagella) : permet un attachement à l'épithélium, la formation de biofilm et le déclenchement de la réponse inflammatoire par stimulation des cytokines.
2. Système de sécrétion : sécrétion de nombreuses protéases qui vont permettre une dégradation des tissus de l'hôte et une interruption de la réponse inflammatoire. L'élastase permet de compromettre l'immunité de l'hôte. Sécrétions de nombreuses exotoxines qui vont notamment permettre la lyse cellulaire de l'hôte et de tuer d'autres bactéries (comme *S.aureus*⁹⁷) permettant à *P.aeruginosa* de concurrencer les autres espèces bactériennes.
3. Phénotype mucoïde : changement de phénotype par conversion d'un phénotype non-mucoïde à mucoïde qui accélère le déclin clinique. Ce phénotype protège de la phagocytose, limite l'élimination des bactéries et est associé à la formation de micro-colonies et à la maturation du biofilm.
4. Biofilm : avec la progression de l'infection *P.aeruginosa* s'organise en biofilm. Cela lui procure une haute résistance au système immunitaire et aux antibiotiques. D'autre part, cela permet

⁹³ Brockbank et al., « Effect of cystic fibrosis exacerbations on neutrophil function ».

⁹⁴ Duruel et al., « Levels of pro- and anti-inflammatory cytokines in cystic fibrosis patients with or without gingivitis ».

⁹⁵ Duruel et al.

⁹⁶ Lund-Palau et al., « Pseudomonas aeruginosa infection in cystic fibrosis : pathophysiological mechanisms and therapeutic approaches ».

⁹⁷ Lund-Palau et al.

aux bactéries d'interagir via le quorum sensing, qui est impliqué dans l'initiation et la maturation du biofilm.

5. Résistance aux antibiotiques : *P.aeruginosa* est très résistant par une faible perméabilité aux ATB et par acquisition puis expression de β -lactamases qui viennent inactiver le traitement.

P.aeruginosa exerce sa pathogénicité grâce à ses nombreux facteurs de virulence : mise en place d'un phénotype mucoïde, d'un mode de fonctionnement en biofilm, d'une résistance importante aux antibiotiques mais aussi de la sécrétion de nombreuses molécules.

La pathogénicité de *P.aeruginosa* se caractérise par sa capacité à déclencher une réponse inflammatoire persistante et massive (stimulation de la production de cytokines pro-inflammatoires et recrutement des neutrophiles) mais inefficace avec une diminution de la capacité de phagocytose de l'hôte (notamment par l'élastase) menant à une destruction tissulaire irrémédiable au niveau des poumons. Sa persistance est donc due à une combinaison entre l'inefficacité des défenses de l'hôte et une réponse inflammatoire inefficace.

1.4.4.4. Relations entre les flores orales et pulmonaires

1.4.4.4.1 Rôle des bactéries orales dans la colonisation pulmonaire

La cavité orale est considérée comme un réservoir potentiel de pathogènes respiratoires de par la continuité entre la cavité orale et les poumons.⁹⁸

Une revue systématique de la littérature a montré le lien entre santé orale et pneumopathies. En effet, la présence de pathogènes parodontaux et cariogènes sont des facteurs de risque pour la pneumonie. Il a aussi été montré qu'une amélioration de l'hygiène orale et la consultation régulière chez le dentiste pouvait réduire la progression et la survenue de pathologies respiratoires.⁹⁹

On retrouve des bactéries pathogènes dans le biofilm dentaire supra et sous-gingival. Elles peuvent être associées à une maladie parodontale (bactéries du complexe rouge) ou à des pathologies respiratoires (comme *P.aeruginosa*).

Elles proviennent de la salive avant de coloniser les surfaces dentaires. Elles se multiplient dans le biofilm qui est un environnement favorable et peuvent être libérées ensuite dans la salive en plus grandes quantités. Ces bactéries sont ensuite aspirées au niveau pulmonaire entraînant des infections. Une mauvaise hygiène dentaire et la formation de biofilm dentaire peut promouvoir et favoriser la prolifération de la colonisation bactérienne orale par des pathogènes respiratoires comme *P.aeruginosa*.

⁹⁸ Zhou et al., « Association between oral health and upper respiratory tract infection among children ».

⁹⁹ Azarpazhooh et Leake, « Systematic review of the association between respiratory diseases and oral health ».

La salive devient un réservoir de contamination pouvant entraîner des infections pulmonaires. De plus ces pathogènes présents dans le biofilm sont difficiles à éradiquer car l'organisation en biofilm les protège des antibiotiques.

Il est établi que les infections pulmonaires causées par des bactéries anaérobies se produisent à la suite de l'aspiration de sécrétions salivaires notamment chez les patients avec des maladies parodontales. De nombreuses bactéries orales anaérobies (associées aux maladies parodontales) ont pu être retrouvées dans les fluides pulmonaires.

Les prothèses dentaires amovibles (PA) sont aussi des sources de pathogènes respiratoires. En effet 64 % sont colonisés par des pathogènes respiratoires connus (comme *P.aeruginosa*, *H.influenzae*, *S.aureus*). Les prothèses dentaires peuvent donc être des réservoirs pour les pathogènes respiratoires dans la cavité orale ce qui augmente le risque de développement de pathologies respiratoires par aspiration. L'hygiène au niveau des appareils est donc primordiale pour réduire ce risque.¹⁰⁰

1.4.4.4.2 Mécanismes d'action¹⁰¹

D'après F. A. Scannapieco différentes hypothèses quant aux potentiels mécanismes d'action des bactéries orales dans la pathogénèse des infections respiratoires ont été émises :

1. Aspiration des pathogènes oraux dans les poumons
2. Action des cytokines produites par les cellules épithéliales gingivales. Il a été suggéré que la production de cytokines associée aux maladies parodontales pouvait influencer la colonisation bactérienne des poumons. En effet, les cytokines pro-inflammatoires aspirées pourraient être à l'origine de processus inflammatoires locaux pulmonaires facilitant l'adhésion et la colonisation bactériennes.
3. Action des parodontopathogènes. La présence de bactéries associées aux maladies parodontales pourrait modifier les surfaces muqueuses et influencer sur la qualité de l'épithélium respiratoire pour promouvoir l'adhésion des pathogènes respiratoires et donc augmenter leur colonisation. Ils peuvent ensuite être aspirés au niveau pulmonaire pour provoquer une infection.
4. Destruction de la pellicule entourant les bactéries pathogènes. Des enzymes détruiraient cette pellicule empêchant leur clairance des surfaces muqueuses. Cela entraîne une diminution de la capacité des défenses de l'hôte à lier les pathogènes respiratoires.

¹⁰⁰ O'Donnell et al., « Dentures are a reservoir for respiratory pathogens ».

¹⁰¹ Scannapieco, « Role of oral bacteria in respiratory infection ».

1.4.4.4.3 La cavité orale comme réservoir de *P.aeruginosa* dans le cadre de la mucoviscidose

Des prélèvements réalisés dans les sinus para-nasaux et le nez ont permis d'isoler *P. aeruginosa*. Les études phylogéniques ont permis de prouver leur passage des sinus vers les voies aériennes inférieures par un phénomène d'aspiration.¹⁰² Il en serait de même pour la cavité buccale. La persistance de *P.aeruginosa* aux niveaux oral et sinusien serait une importante source de réinfection par contamination descendante.¹⁰³

D'autre part une étude française a montré des similitudes entre les souches de *P. aeruginosa* présentes dans les expectorations, la plaque et la salive, suggérant un passage bactérien ascendant ou descendant entre la cavité orale et les poumons. Il semblerait donc que la cavité orale soit un réservoir de *P.aeruginosa* pour la colonisation ou recolonisation pulmonaire. Ainsi chez 5 patients chroniquement colonisés au niveau bronchique, on a retrouvé 16 souches différentes de *P.aeruginosa* que ce soit au niveau salivaire et des expectorations dont 6 présentaient un phénotype mucoïde.

Les bactéries parodontopathogènes seraient aussi associées aux maladies respiratoires. Il a été montré que l'on retrouve des espèces parodontopathogènes au niveau des expectorations et des échantillons pulmonaires des patients CF ont corroboré l'idée d'un passage descendant.¹⁰⁴ En effet dans une autre étude, les similitudes entre les souches retrouvées au niveau des expectorations et des poches parodontales chez les patients CF, notamment dans la sensibilité aux antibiotiques, suggère que les poches parodontales sont une source potentielle de contamination pulmonaire par ces bactéries.¹⁰⁵

La cavité orale est un réservoir important de micro-organismes qui jouent un rôle local et systémique sur l'inflammation et peut être une source potentielle d'infection au niveau des voies respiratoires. La présence d'une inflammation chronique au niveau buccal (plaque dentaire, caries profondes, pulpites, nécroses, maladies parodontales) peut présenter un réservoir pour les micro-organismes tels que *P.aeruginosa* qui n'est pas présent dans le microbiote oral normal.

La cavité buccale peut être colonisée avant la contamination de l'arbre broncho-pulmonaire et peut entraîner son infection par une aspiration pulmonaire des bactéries pathogènes orales. Pour prévenir cette auto-infection la prévention de la santé bucco-dentaire est nécessaire.¹⁰⁶

¹⁰² Højby et al., « Diagnosis of biofilm infections in cystic fibrosis patients ».

¹⁰³ Lund-Palau et al., « Pseudomonas aeruginosa infection in cystic fibrosis : pathophysiological mechanisms and therapeutic approaches ».

¹⁰⁴ Rivas Caldas et al., « Pseudomonas aeruginosa and periodontal pathogens in the oral cavity and lungs of cystic fibrosis patients : a case-control study ».

¹⁰⁵ Bense et al., « Periodontal pockets as potential sources of cystic fibrosis lung infection ».

¹⁰⁶ Pawlaczek-Kamieńska et al., « Dental and periodontal manifestations in patients with cystic fibrosis : a systematic review ».

1.4.4.5 Contamination lors des soins bucco-dentaires

1.4.4.5.1 Unit dentaire et risque de contamination

L'eau alimentant les circuits des unités dentaires est de l'eau satisfaisant les critères de potabilité réglementaire, traitée ou non, de niveau plutôt faible en bactérie.

La stagnation associée aux températures élevées (entre 22 et 37°C) favorise la formation de biofilms, issus des bactéries de l'environnement et de l'eau, sur les surfaces internes du système d'irrigation (intérieurs des tubulures et tuyaux). Cela entraîne une teneur en bactérie augmentée à la sortie des circuits. Si l'ADA (*American Dental Association*) préconise une eau de sortie contenant moins de 200UFC/mL, la concentration en bactérie peut atteindre 10^4 à 10^5 UFC/mL.

De plus il existe aussi un système de reflux au niveau des rotatifs utilisés (notamment de la turbine) qui entraîne un passage d'eau contaminée par la salive dans les instruments et implique une contamination du système d'eau par des micro-organismes oraux qui peuvent donc contaminer les patients suivants.¹⁰⁷ Ces voies étant inaccessibles au nettoyage, elles contiennent donc toujours plus de bactéries que l'eau source.¹⁰⁸

On retrouve principalement des bactéries gram-, souvent hydrophiles, dont certains pathogènes respiratoires opportunistes (*P.aeruginosa*, *B.cepacia*, *Legionella pneumophila*¹⁰⁹) et des espèces qui dérivent de la cavité orale (conséquence du reflux dans les instruments dentaires).¹¹⁰

D'autre part l'utilisation des rotatifs (turbine, contre-angle, pièce à main) et des ultrasons (US) entraîne la formation de gouttelettes de nébulisation qui peuvent être inhalées ou aspirées. Les gouttelettes des turbines étant les plus fines, le risque d'infection pulmonaire est donc augmenté car les gouttelettes peuvent être inhalées plus profondément.¹¹¹ Le risque d'infection pulmonaire provient donc de la potentielle transmission par inhalation, ingestion ou contact cutanéomuqueux à partir des aérosols et gouttelettes créée par les rotatifs.^{112,113}

¹⁰⁷ Marsh et Martin, *Oral microbiology*.

¹⁰⁸ Lamont et al., *Oral microbiology and immunology*.

¹⁰⁹ Jensen et al., « Epidemiology of *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis and the possible role of contamination by dental equipment ».

¹¹⁰ Lamont et al., *Oral microbiology and immunology*.

¹¹¹ Jensen et al., « Epidemiology of *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis and the possible role of contamination by dental equipment ».

¹¹² Ditommaso et al., « Colonization by *Pseudomonas aeruginosa* of dental unit waterlines and its relationship with other bacteria : suggestions for microbiological monitoring ».

¹¹³ Aprea et al., « Can technical, functional and structural characteristics of dental units predict *Legionella pneumophila* and *Pseudomonas aeruginosa* contamination ? »

1.4.4.5.2 Contamination bactérienne et infection par *P.aeruginosa*

Beaucoup d'études montrent la présence de *P.aeruginosa* et *Legionella pneumophila* (*L.pneumophila*) dans l'eau des unités dentaires. Ils prolifèrent sous forme de biofilm et en présence de nutriments. Certaines études parlent aussi de contamination des unités par le complexe de *B.cepacia*.^{114,115}

L.pneumophila est retrouvé plus souvent que *P.aeruginosa*, qui lui est isolé, selon les études, dans 2,9 à 50 % des échantillons d'eau issus des unités dentaires.¹¹⁶ Certaines souches de *P.aeruginosa* sont compétitives face à d'autres bactéries, ce qui leur confère un avantage pour coloniser les unités dentaires.¹¹⁷

La formation du biofilm est déterminante dans la colonisation des unités dentaires par *P.aeruginosa*. Or, il a été montré que toutes les souches de *P.aeruginosa* ne sont pas capables de former un biofilm. Néanmoins leur présence, malgré leur impossibilité à former ce biofilm, peut s'expliquer par la capacité de *P.aeruginosa* à rejoindre des biofilms déjà existants, formés par d'autres espèces.

Ces contaminations par *P.aeruginosa* peuvent donc être à l'origine d'infection chez des patients CF.

Plusieurs études montrent une possible contamination et le développement d'infections par *P.aeruginosa* chez les patients après des soins dentaires :

- Une étude a montré des similitudes entre les souches de *P.aeruginosa* retrouvées dans l'eau d'un unit dentaire et dans les expectorations d'un patient CF. Cela indiquerait qu'on a eu transmission via l'eau de l'unit dentaire. La contamination pulmonaire par *P. aeruginosa* lors des soins dentaires semble donc faible mais possible.¹¹⁸
- Une étude a rapporté le cas d'une patiente non colonisée par *P.aeruginosa* qui est allée chez le dentiste pour des soins : des souches mucoïdes de *P.aeruginosa* ont été détectées quelques semaines après les soins évoquant un lien entre colonisation pulmonaire et soins dentaires.¹¹⁹
- Certains auteurs ont décrit des infections à *P.aeruginosa* après des soins dentaires suggérant que les unités dentaires sont sources de ces infections.¹²⁰

¹¹⁴ Mainz et al., « Pseudomonas aeruginosa acquisition in cystic fibrosis patients in context of otorhinolaryngological surgery or dentist attendance : case series and discussion of preventive concepts ».

¹¹⁵ Jensen et al., « Epidemiology of Pseudomonas aeruginosa in cystic fibrosis and the possible role of contamination by dental equipment ».

¹¹⁶ Aprea et al., « Can technical, functional and structural characteristics of dental units predict Legionella pneumophila and Pseudomonas aeruginosa contamination ? »

¹¹⁷ Ditommaso et al., « Colonization by Pseudomonas aeruginosa of dental unit waterlines and its relationship with other bacteria : suggestions for microbiological monitoring ».

¹¹⁸ Jensen et al., « Epidemiology of Pseudomonas aeruginosa in cystic fibrosis and the possible role of contamination by dental equipment ».

¹¹⁹ Mainz et al., « Pseudomonas aeruginosa acquisition in cystic fibrosis patients in context of otorhinolaryngological surgery or dentist attendance : case series and discussion of preventive concepts ».

¹²⁰ Ditommaso et al., « Colonization by Pseudomonas aeruginosa of dental unit waterlines and its relationship with other bacteria : suggestions for microbiological monitoring ».

2 : Conséquences orales

2.1 Revue de la littérature

2.1.1 Bibliographie

Afin de comprendre les répercussions orales de la mucoviscidose, une revue narrative de la littérature a été réalisée.

Dans un premier temps il a fallu déterminer des équations de recherche pour PUBMED : 6 équations avec des termes meSH ont permis de retenir différents articles.

- « cystic fibrosis » AND « oral » = 1958 résultats ; PAS ASSEZ PRÉCIS.
- « cystic fibrosis » AND « dental » = 298 résultats ; PAS ASSEZ PRÉCIS.
- « cystic fibrosis » AND « oral health » = 41 résultats = 26 retenus
- « cystic fibrosis » AND « dental health » = 12 résultats = 4 retenus
- « cystic fibrosis » AND « periodontal » = 40 résultats = 16 retenus
- « cystic fibrosis » AND « dental caries » = 64 résultats = 31 retenus
- « cystic fibrosis » AND « dentist » = 16 résultats = 9 retenus
- « cystic fibrosis » AND « enamel defects » = 10 résultats = 8 retenus

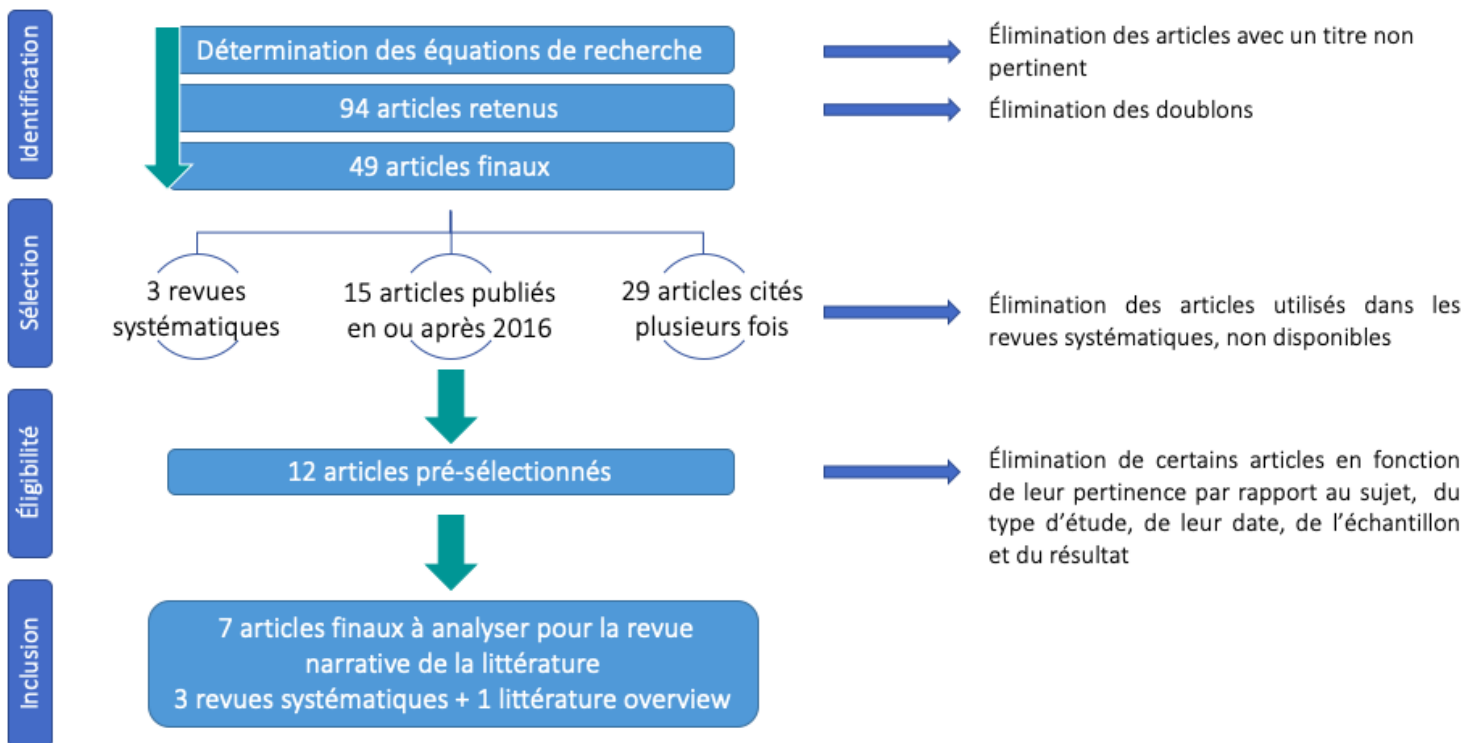
En tout c'est 49 articles qui ont été retenus grâce à ces 6 équations de recherches, à la suite d'une première sélection par rapport à leurs titres et aux résumés.

Sur ces 49 articles, on retrouve 29 articles qui ont été cités plusieurs fois à partir des différentes équations de recherche. Parmi ces 29 articles retrouvés à partir de différentes équations, on trouve 3 revues de la littérature qui utilisent des articles eux-mêmes retenus parmi les 49. 15 de ces articles ont été publiés à partir de 2016, ce qui est particulièrement intéressant car les articles exploités dans les différentes revues systématiques ne vont que jusqu'à 2016.

Après une deuxième sélection, avec élimination des articles cités dans les revues systématiques et des articles non disponibles mais aussi à partir de la lecture des résumés, 12 articles sont retenus en plus des 3 revues systématiques. Un dernier tri est ensuite effectué en fonction de la pertinence des articles, du type d'étude, de leur date, de l'échantillon et du résultat. Au final 8 articles ont été retenus : 7 étant des études transversales ou cas-témoin et 1 aperçu de la littérature (*literature overview*).

A partir de ces articles un tableau récapitulatif pour les 3 revues de la littérature et l'aperçu de la littérature a été réalisé puis dans un autre temps un tableau récapitulatif de la revue narrative de la littérature à partir des 7 articles retenus.

Figure 5 : Diagramme de recherche et d'inclusion des articles dans la revue narrative de littérature sur les conséquences orales de la mucoviscidose



Source : Auteur, 2020.

2.1.2 Résultats de la revue de la littérature

2.1.2.1 Analyse des revues systématiques et littérature overview

Tableau 2 : Récapitulatif des résultats des 3 revues systématiques et 1 littérature overview.

	REFERENCES	REVUE	ANNÉE	PAYS	Nombre d'articles étudiés	OBJECTIFS	Principales conclusions de l'étude
<i>Haut niveau de preuve</i>	Revue systématique : « Dental caries prevalence in children and adolescents with cystic fibrosis : a qualitative systematic review and recommendations for future research » Chi ¹²¹	International journal of pediatric dentistry	2013	USA	15 articles	Étude de la prévalence des caries dentaires chez les enfants et adolescents atteints de CF.	Les enfants auraient un risque carieux plus faible alors que les adolescents ne seraient pas à moindre risque carieux en comparaison avec la population générale.
	Revue systématique : « Dental and periodontal manifestations in patients with cystic fibrosis » Pawlaczyk-Kamieńska et al ¹²²	Journal of cystic fibrosis	2018	Pologne	13 articles	Étude de la prévalence des défauts amélaire, des caries dentaires, des maladies parodontales chez les patients CF.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Prévalence égale ou plus importante et plus sévère des défauts amélaire sur la denture permanente. 2. Risque carieux égal ou diminué. 3. Évaluation non objective de la relation entre condition parodontale et CF. 4. Nécessité de développer les soins dentaires et la prophylaxie chez ces patients pour diminuer le risque d'auto-infection.
	Revue systématique : « impact of rare diseases in oral health » Molina-Garcia et al ¹²³	Medicina oral patología oral y cirugía bucal	2016	Espagne	5 articles 4 maladies rares	Étude de l'effet des maladies rares sur la santé orale	Aucun résultat significatif sur l'impact de la CF sur la santé orale.

¹²¹ Chi, « Dental caries prevalence in children and adolescents with cystic fibrosis : a qualitative systematic review and recommendations for future research ».

¹²² Pawlaczyk-Kamieńska et al., « Dental and periodontal manifestations in patients with cystic fibrosis : a systematic review ».

¹²³ Molina-Garcia et al., « Impact of rare diseases in oral health ».

Faible niveau de preuve	Aperçu de la littérature : « Oral cavity health among cystic fibrosis patients » Herman et al¹²⁴	Advances in clinical and experimental medicine	2017	Pologne	38 articles	Étude des pathologies dentaires observées et reportées chez les patients CF.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Population souffrant d'une maladie chronique donc dans le groupe du risque carieux important 2. Moins de risques de gingivite mais plus de formation de tartre 3. Changement dans la composition salivaire : dysfonction du flux salivaire, pH, pouvoir tampon entraînant une augmentation du risque d'inflammation de la muqueuse et des dommages au niveau des tissus dentaires.
-------------------------	--	--	------	---------	-------------	--	---

Source : Auteur, 2020.

¹²⁴ Herman, Kowalczyk-Zajac, et Pytrus, « Oral cavity health among cystic fibrosis patients : literature overview ».

2.1.2.2 Revue narrative de la littérature

Tableau 3 : Récapitulatif de la revue narrative de la littérature

REFERENCES	PAYS	OBJECTIF	AGE DES PATIENTS	TAILLE DE L'ÉCHANTILLON	DESCRIPTION GROUPE CONTROLE	PRÉVALENCE		CONCLUSIONS DE L'ÉTUDE
						GROUPE CF	GROUPE CONTROLE	
« Age-related heterogeneity in dental caries and associated risk factors in individuals with cystic fibrosis ages 6–20 years : a pilot study » Chi et al ¹²⁵	USA	Étude sur l'hétérogénéité de la carie dentaire en fonction de l'âge et identifications des facteurs de risques à l'origine des caries chez ces patients.	2 groupes : 1. 6-9 ans 2. 10-20 ans	N=85 Contrôles = 2510	Groupe contrôle du même âge et recruté parmi le NHANES*	DMFT* 2,7 ± 4,6	DMFT 5,1 ± 7,6	Les enfants CF de 6 à 9 ans ont significativement moins de caries dentaires. Pas de différences pour ceux âgés de 10 à 20 ans. Identification de 12 facteurs de risques corrélés à la CF et à la carie dentaire.
«Levels of pro- and anti-inflammatory cytokines in cystic fibrosis patients with or without gingivitis» Druel et al ¹²⁶	Turquie	Évaluer le statut parodontal des patients CF, mesurer le niveau de cytokines dans le fluide gingival et la détection de <i>P.aeruginosa</i> dans la plaque dentaire.	Âge moyen CF = 10,09 ± 3,18 ans	N=41 Contrôles = 39 Culture N=18	Enfants en bonne santé traités dans le service de dentisterie pédiatrique Âge moyen = 9,41 ± 2,20 ans	Parodonte sain = 22 BOP* plus important Plus de marqueurs pro-inflammatoires et moins de marqueurs anti-inflammatoires Détection de <i>P.aeruginosa</i> dans la plaque de 4 patients CF/18.	Parodonte sain = 16 Pas de différence significative entre profondeur de sondage, PI*, GI*, entre CF et non CF.	Le statut parodontal est cliniquement équivalent entre un patient malade ou non. Les marqueurs pro-inflammatoires sont plus importants chez les patients CF, les marqueurs anti-inflammatoires moins importants. Détection de <i>P.aeruginosa</i> dans les cultures de la plaque de certains patients CF. En raison de la réponse inflammatoire plus importante chez ces patients, ils sont plus susceptibles de développer des pathologies parodontales.

¹²⁵ Chi et al., « Age-related heterogeneity in dental caries and associated risk factors in individuals with cystic fibrosis ages 6–20 years : a pilot study ».

¹²⁶ Druel et al., « Levels of pro- and anti-inflammatory cytokines in cystic fibrosis patients with or without gingivitis ».

« Oral health of cystic fibrosis patients at a north american center : a pilot study » Abu-Zahra et al ¹²⁷	USA	Décrire le statut de la santé orale des patients CF dans un établissement aux USA pour aider à leur prise en charge orale.	6-18 ans	N=20	Population générale des USA	DMFT = 0,7 ± 1,53 Plaque = 1,2 ± 0,42 = hygiène correcte Gingivite = 75 % Défauts amélaire = 50 %	DMFT = 1,6 Gingivite = 73 % Défauts amélaire = 9,6 %	Faible taux de caries. Haute prévalence des défauts amélaire. Bonne hygiène dentaire.
« Periodontal status and subgingival biofilms in cystic fibrosis adults » Pawlaczyk-Kamieńska et al ¹²⁸	Pologne	Évaluer le statut parodontal des patients CF et évaluer la corrélation entre population bactérienne du biofilm oral et le statut de santé du patient.	+ de 18 ans Âge moyen = 29,43 ± 6,78 ans	N=22	Pas de contrôles	Présence de bactéries parodontopathogènes chez 50 % des patients CF chez qui le GI*, PLI* et PPD* est supérieur aux patients sans parodontopathogènes. 9 % du complexe rouge, 22 % du complexe orange, 31 % du complexe vert. 45 % présentent une inflammation modérée.		Pas de gingivite ou de parodontite chez ces patients malgré la présence de bactéries parodontopathogènes dans le biofilm ce qui pourrait représenter un risque de développer des maladies parodontales.
« Pseudomonas aeruginosa and periodontal pathogens in the oral cavity and lungs of cystic fibrosis patients: a case-control study » Rivas Caldas et al ¹²⁹	France	Déterminer la présence de <i>P.aeruginosa</i> (culture et qPCR) dans le milieu oral et les expectorations : voir s'il existe une similitude bactérienne entre ces prélèvements.	Plus de 12 ans 1. CC : 16-34 ans 2. NC : 12-27 ans	N=10 2 groupes : 1. CC = 5 2. NC = control = 5	Patients CF non colonisés par <i>P.aeruginosa</i>	16 clones de <i>P.aeruginosa</i> retrouvés au niveau des expectorations, plaque et salive.	Pas de détection de <i>P.aeruginosa</i>	Similarités entre les souches bactériennes de <i>P.aeruginosa</i> retrouvées dans les expectorations, le biofilm dentaire et la salive. Passage bactérien ascendant ou descendant entre la cavité orale et les poumons. La cavité orale pourrait être un réservoir de <i>P.aeruginosa</i> pour la colonisation ou re-colonisation pulmonaire.

¹²⁷ Abu-Zahra et al., « Oral health of cystic fibrosis patients at a north american center : a pilot study ».

¹²⁸ Pawlaczyk-Kamieńska et al., « Periodontal status and subgingival biofilms in cystic fibrosis adults ».

¹²⁹ Rivas Caldas et al., « Pseudomonas aeruginosa and periodontal pathogens in the oral cavity and lungs of cystic fibrosis patients : a case-control study ».

« Salivary biomarkers and oral microbial load in relation to the dental status of adults with cystic fibrosis » Pawlaczyk-Kamieńska et al ¹³⁰	Pologne	Analyse des propriétés physiques et chimiques de la salive et des bactéries orales chez les patients CF.	+ de 18 ans Âge moyen = 29,14 ± 6,63 ans	1. N=22 CF 2. Contrôles = 22	Population générale en bonne santé. Âge et sexe compatible avec le groupe CF.	pH=6,6 DMFS*= 25 Flux salivaire = 0,91ml/min Viscosité de la salive augmenté chez 86 % des patients Quantité bactérienne = 3,45x10 ⁶	pH=7,2 DMFS*= 8 Flux salivaire = 1,6ml/min Quantité bactérienne = 3,8x10 ⁷	Modification des propriétés salivaires chez les patients CF, plus de caries, moins de bactéries.
“Unstimulated saliva-related caries risk factors in individuals with cystic fibrosis : a cross-sectional analysis of unstimulated salivary flow, pH, and buffering capacity” Alkhateeb et al ¹³¹	USA	Évaluer les facteurs salivaires et leurs associations avec les caries dentaires chez les patients CF.	6-20 ans Âge moyen = 11,9	N=83	Pas de contrôle	Association positive entre le pH et le flux salivaire/la capacité tampon. Association négative entre le pH et la prévalence carieuse. L'âge est associé à la prévalence carieuse.	Les facteurs de la salive non stimulée (pH, flux, pouvoir tampon) ne sont pas associés à la prévalence des caries dentaires chez les patients CF.	

Source : Auteur, 2020.

DMFT* = decayed, missing, filling teeth = indice CAO

DMFS* = decaye.d, missing, filling surface = indice CAO

NHANES*= National health and nutrition examination survey

PI ou PLI* = plaque index ou indice de plaque

GI* = gingival index ou inflammation gingivale

BOP* = bleeding on probing ou saignement au sondage

PPD* = probing pocket depth ou profondeur de sondage

¹³⁰ Pawlaczyk-Kamieńska, Borysewicz-Lewicka, et Batura-Gabryel, « Salivary biomarkers and oral microbial load in relation to the dental status of adults with cystic fibrosis ».

¹³¹ Alkhateeb et al., « Unstimulated saliva-related caries risk factors in individuals with cystic fibrosis : a cross-sectional analysis of unstimulated salivary flow, pH, and buffering capacity ».

2.2 Conséquences dentaires

2.2.1 Maladie carieuse ^{132,133,134,135,136}

Selon certaines études, le risque carieux individuel (RCI) chez les patients CF est augmenté : augmentation du niveau de *S.mutans*, régime riche en calorie (glucides et sucres), RGO, défauts amélaire.

L'étude des articles ne nous permet pas de conclure de manière certaine, néanmoins une tendance ressort : il semblerait que les rapports entre maladie carieuse et mucoviscidose évoluent avec l'âge.

1) Diminution de la prévalence de la maladie carieuse chez les enfants :

Elle peut s'expliquer par une bonne hygiène orale, liée à des stratégies de prévention mises en place par l'équipe médicale pour éviter les infections d'origine orale descendantes, ou par la prise chronique d'ATB qui protégerait contre les caries dentaires en réduisant le niveau de *Streptococcus mutans* intra-oral. En effet, chez les enfants, les infections pulmonaires prédominantes sont celles par *S.aureus* et *H.influenzae* qui sont traitées par des antibiotiques inhalés de la famille des pénicillines et qui cibleraient aussi *S.mutans* entraînant la protection des enfants vis à vis des caries dentaires.

Ces patients jeunes réalisent un brossage biquotidien et des contrôles réguliers chez le dentiste (2 par an) en raison de la sensibilisation et de la conscience des patients et de leurs parents pour leurs besoins en hygiène orale.

2) Perte de la protection au moment de l'adolescence (à partir de 10 à 12 ans et jusqu'à la vingtaine) :

prévalence carieuse semblable à celle des adolescents non malades voire une augmentation.

Cela peut s'expliquer par le changement du profil infectieux du patient. En effet à partir de 11 ans, *P.aeruginosa* devient le pathogène prédominant dans l'infection chronique pulmonaire. De nouveaux traitements sont mis en place afin de cibler cette bactérie telle que la Tobramycine (aminoglycoside inhalée) ou Bactrim (triméthoprime-sulfaméthoxazole). Ils n'agissent pas sur *S.mutans*, mais ciblent les bactéries Gram -, ce qui pourrait entraîner une pression au niveau de l'écosystème bactérien en faveur du développement de la flore Gram+ (comme *S.mutans*) et ainsi augmenter le risque carieux chez les adolescents avec une perte de la protection contre les caries dentaires.

¹³² Chi, « Dental caries prevalence in children and adolescents with cystic fibrosis : a qualitative systematic review and recommendations for future research ».

¹³³ Pawlaczyk-Kamieńska et al., « Dental and periodontal manifestations in patients with cystic fibrosis : a systematic review ».

¹³⁴ Molina-Garcia et al., « Impact of rare diseases in oral health ».

¹³⁵ Abu-Zahra et al., « Oral health of cystic fibrosis patients at a north american center : a pilot study ».

¹³⁶ Chi et al., « Age-related heterogeneity in dental caries and associated risk factors in individuals with cystic fibrosis ages 6–20 years : a pilot study ».

De plus chez les adolescents les changements de comportement au niveau de l'hygiène orale, la diminution du brossage et la baisse du suivi nutritionnel ont également un impact sur le risque carieux.

Cette évolution peut s'expliquer par la modification des facteurs de risque avec l'âge.

Dans une étude de 2018¹³⁷, 12 facteurs ont été associés aux caries dentaires chez les patients CF. Parmi ces 12 facteurs on relève notamment des facteurs qui apparaissent avec l'âge et qui pourraient expliquer l'augmentation du RCI chez les jeunes adolescents :

- pH salivaire acide inférieur à 6,9 : associé à la carie et à l'âge. Une diminution du pH pourrait être liée à l'apparition de RGO, à une acidification physiologique liée à l'âge et la consommation de sodas.
- Soins dentaires : les adolescents auraient moins tendance à réaliser leurs 2 contrôles/an chez le dentiste que lors des années précédentes. Ils seraient aussi plus réticents à recevoir des suppléments prophylactiques (verniss). Il a été montré que l'indépendance gagnée au moment de l'adolescence pour la nutrition et les décisions de santé pouvait mener à des comportements où les adolescents boivent beaucoup de boissons type soda, ou des snacks sucrés...
- L'interaction entre *S.mutans* et l'âge est non significative mais les effets de *S.mutans* sont plus importants chez les patients CF plus âgés ce qui peut s'expliquer par la différence au niveau des médicaments et notamment des antibiotiques.
- Avec l'âge, la diminution du volume expiratoire forcé (VEMS) s'accompagne d'une augmentation du risque carieux. En effet la détérioration de la santé des patients CF (et la diminution du volume expiratoire) a un impact négatif sur les maladies dentaires à mesure que les patients CF vieillissent. Cela pourrait s'expliquer par la modification des facteurs dentaires et salivaires ainsi qu'une diminution de la prise en charge orale à mesure que l'état de santé et la prise en charge médicale s'alourdit.

Même s'il n'existe pas des données à ce jour, il semblerait que les modifications salivaires jouent également un rôle dans le risque carieux des patients CF.¹³⁸

¹³⁷ Chi et al.

¹³⁸ Peker et al., « Oral health and related factors in a group of children with cystic fibrosis in Istanbul, Turkey ».

2.2.2 Altération des tissus durs et anomalies de structure ^{139,140,141,142}

Les études rapportent des défauts de structure au niveau des dents permanentes, particulièrement sensibles aux perturbations systémiques. La présence d'anomalies sur les dents temporaires n'est pas significativement plus élevée, même si certaines études en rapportent.

On observe une augmentation significative des anomalies de structures et de leur sévérité sur les dents permanentes. Selon les études, on passe de 10 à 15 % chez un sujet sain à 24 à 50 % pour un patient CF.

Ces défauts amélaire entraînent des problèmes esthétiques et participent à l'augmentation du RCI avec, en conséquence, le développement de lésions carieuses sur un substrat dentaire plus fragile.

Les principaux défauts amélaire retrouvés sont :

- Les hypoplasies amélaire, défaut quantitatif de l'émail, le plus rencontré dans le cas des patients CF.
- Les hypominéralisations défaut qualitatif de l'émail.
- Des discolorations ou des opacités, diffuses ou localisées avec présence de taches. On retrouve des taches blanches, jaunes ou brunes.

Ces anomalies peuvent s'expliquer par des désordres systémiques ayant lieu au moment du développement du germe dentaire, au cours de l'odontogénèse. Plusieurs mécanismes notamment métaboliques et nutritionnels sont mis en cause :

- Dysfonction des améloblastes résultant des mutations du gène CFTR, qui est nécessaire à une formation et une minéralisation amélaire correcte. Certains auteurs suggèrent qu'une perturbation de la balance ionique due au défaut de la protéine CFTR serait en relation avec ces lésions amélaire.
- Prise d'antibiotiques au long cours pendant la phase pré-éruptive : une étude a montré une corrélation entre la quantité d'antibiotiques et le nombre de défauts amélaire. Les traitements pourraient ainsi influencer la formation des dents permanentes au moment de leur édification alors que les dents temporaires sont déjà formées in utéro. Ces défauts amélaire sont en association directe avec la prise de tétracycline chez 24 % des patients, mais cet antibiotique est de moins en moins utilisé.

¹³⁹ Pawlaczyk-Kamieńska et al., « Dental and periodontal manifestations in patients with cystic fibrosis : a systematic review ».

¹⁴⁰ Abu-Zahra et al., « Oral health of cystic fibrosis patients at a north american center : a pilot study ».

¹⁴¹ Primosch, « Tetracycline discoloration, enamel defects, and dental caries in patients with cystic fibrosis ».

¹⁴² Herman, Kowalczyk-Zajęc, et Pytrus, « Oral cavity health among cystic fibrosis patients : literature overview ».

- Régulation du pH au niveau de l'environnement du germe dentaire en développement : le maintien d'un pH physiologique tout au long de la phase de minéralisation est essentiel. Or l'anomalie de la protéine CFTR chez les patients CF peut entraîner des variations de pH (de par les anomalies de transport du bicarbonate) ce qui peut altérer le processus de l'amélogénine et entraîner sa rétention dans l'émail mature.¹⁴³
- Désordres au niveau du système digestif entraînant une malnutrition.
- On note aussi une augmentation des défauts amélaire et de leur sévérité chez les patients ayant eu plus d'interventions chirurgicales.

2.2.3 Érosion dentaire¹⁴⁴

On a une augmentation de l'érosion dentaire par importance des RGO chez les patients CF.

L'érosion dentaire est la dissolution, par des acides intrinsèques ou extrinsèques, des cristaux d'hydroxyapatite de l'émail dont le pH critique, à partir duquel on observe une dissolution, est inférieur à 5,5. Sa prévalence est de 5 à 16 %.

Le contenu gastrique, particulièrement acide avec un pH inférieur à 2, entraîne une chute du pH oral (pH inférieur à 3,7) et peut entraîner de l'érosion dentaire. Les RGO sont donc une cause importante d'érosion dentaire.

En raison du fort taux de RGO, l'utilisation de médicaments antiacides en prémédication doit être utilisé.¹⁴⁵

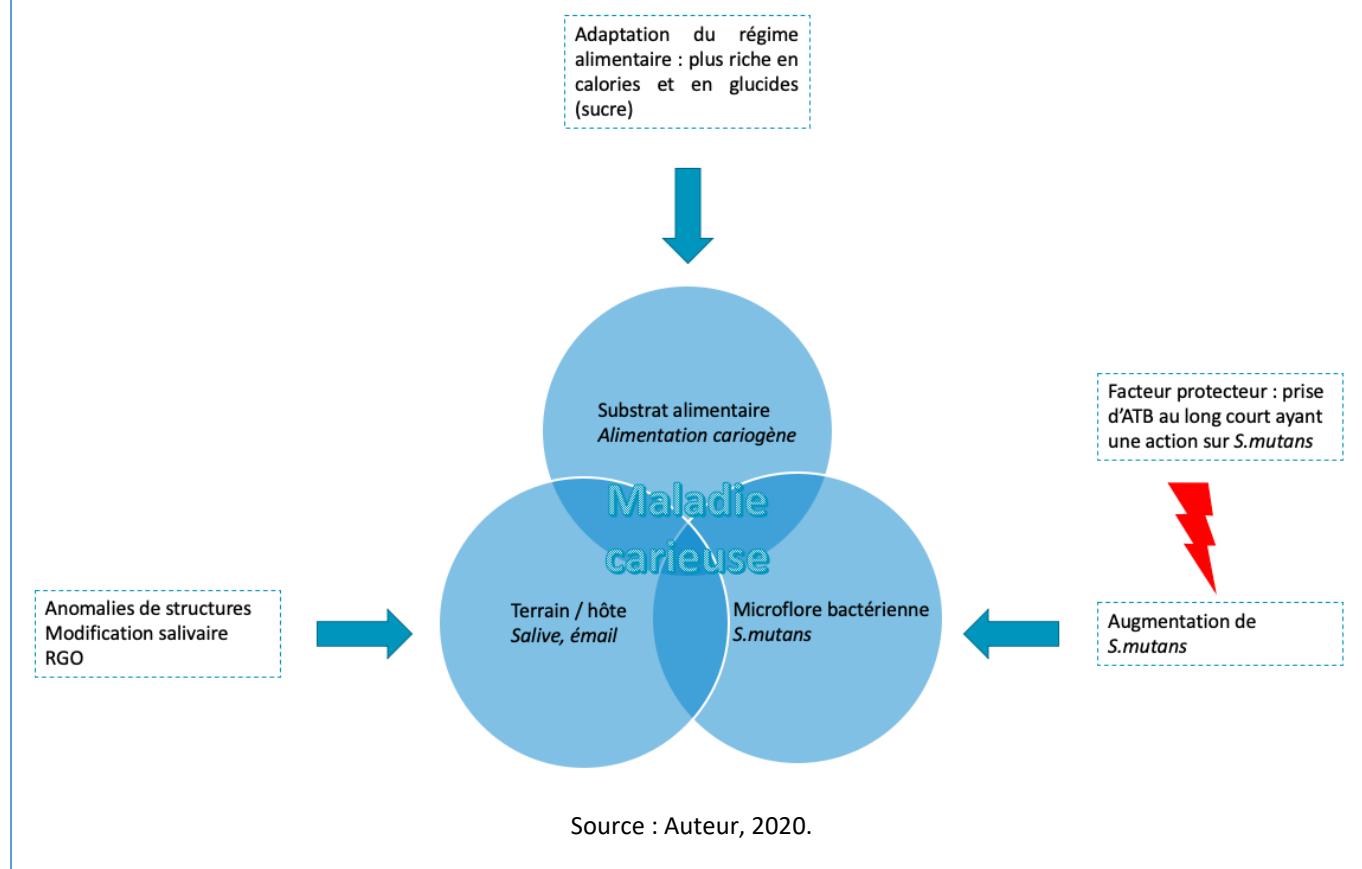
En conclusion les patients CF présentent un RCI augmenté. Les patients jeunes seraient protégés par leur traitement antibiotique tandis qu'à partir de l'adolescence le risque carieux augmenterait en raison de modification des facteurs de risques locaux et comportementaux, ainsi que du profil infectieux du patient. De plus on observe une augmentation de la prévalence des anomalies amélaire et de l'érosion dentaire chez les patients atteints de mucoviscidose.

¹⁴³ Arquitt, Boyd, et Wright, « Cystic fibrosis transmembrane regulator gene (CFTR) is associated with abnormal enamel formation ».

¹⁴⁴ Molina-Garcia et al., « Impact of rare diseases in oral health ».

¹⁴⁵ Terzian et Schneider, « Management of the patient with cystic fibrosis in oral and maxillofacial surgery ».

Figure 6 : Diagramme de Keyes (1963) modifié avec les facteurs associés à la mucoviscidose



2.3 Conséquences parodontales ^{146,147,148,149,150,151}

De nombreuses études analysent l'indice de plaque (par le « *plaque index* » défini par Silness and Loe - 1964), l'inflammation gingivale (par le « *gingival index* » ou GI défini par Silness and Loe - 1964) et le saignement (par le « *gingival bleeding index* » ou GBI défini par Ainamo and Bay – 1975). Même si les études divergent sur de nombreux points, certaines tendances émergent dans la littérature :

- Indice de plaque : il n'y aurait pas de différence significative au niveau de l'indice de plaque entre des patients CF et la population générale. Cet indice de plaque serait faible à modéré chez 81 % des patients.

¹⁴⁶ Pawlaczyk-Kamieńska et al., « Dental and periodontal manifestations in patients with cystic fibrosis : a systematic review ».

¹⁴⁷ Peker et al., « Oral health and related factors in a group of children with cystic fibrosis in Istanbul, Turkey ».

¹⁴⁸ Abu-Zahra et al., « Oral health of cystic fibrosis patients at a north american center : a pilot study ».

¹⁴⁹ Pawlaczyk-Kamieńska et al., « Periodontal status and subgingival biofilms in cystic fibrosis adults ».

¹⁵⁰ Rivas Caldas et al., « Pseudomonas aeruginosa and periodontal pathogens in the oral cavity and lungs of cystic fibrosis patients : a case-control study ».

¹⁵¹ Duruel et al., « Levels of pro- and anti-inflammatory cytokines in cystic fibrosis patients with or without gingivitis ».

- Inflammation gingivale : le niveau d'inflammation gingivale serait cliniquement semblable avec une inflammation gingivale faible chez 68 % des patients, sans inflammation sévère retrouvée. Néanmoins plusieurs études récentes montrent qu'au niveau moléculaire l'inflammation serait augmentée chez les patients CF sans gingivite que chez les patients non CF. En effet, selon une étude de 2020, la concentration des marqueurs pro-inflammatoires serait plus importante tandis que celle des marqueurs anti-inflammatoires serait moins importante au niveau du fluide gingival, et cela peu importe le statut parodontal clinique. En raison de la réponse inflammatoire plus importante chez ces patients, ils seraient plus susceptibles de développer des pathologies parodontales. Plusieurs études montrent néanmoins que 75 % des patients CF présentent une gingivite modérée ce qui est moins que la population générale, on aurait donc une diminution de la prévalence de la gingivite.
- Poches parodontales : dans une étude de 2019¹⁵² menée sur 22 patients, aucun patient ne présentait de poche parodontale (sondage > 4mm).
- Saignement au sondage : la revue systématique de 2018 ne révèle pas de différence significative au niveau du GBI pour les patients CF de moins de 18 ans. Toutefois il semblerait, d'après d'autres auteurs, que chez ces patients le saignement soit plus important après sondage (*Bleeding on probing* – BoP) même en l'absence de poche parodontale. En présence d'un diagnostic de gingivite, le BoP serait plus important chez les patients CF que chez les patients non CF, ce qui peut s'expliquer par les taux augmentés de marqueurs pro-inflammatoires et les taux diminués de marqueurs anti-inflammatoires.
- Présence de tartre : en ce qui concerne la présence de tartre les études divergent. Si certains auteurs évoquent une absence de différence significative dans les dépôts de tartre entre les patients CF et non CF, d'autres suggèrent que la formation de tartre serait augmentée par les modifications ioniques de la salive et par les modifications du pH menant à la précipitation de sels minéraux et à la création de dépôts minéraux.
- Présence de bactéries parodontopathogènes : La présence de bactéries parodontopathogènes chez les patients CF commence à être étudiée. Ainsi parmi 9 bactéries parodontopathogènes qui ont été analysées (*P.gingivalis*, *A.actinomycetemcomitans*, *T.forsythia*, et *T. denticola* du complexe rouge; *F.nucleatum*, *P.intermedia*, *P.micros*, et *C.rectus* du complexe orange; *E.corrodens* du complexe vert) plusieurs ont été isolées au niveau du biofilm sous gingival mais aussi des expectorations des patients non colonisés et colonisés chroniquement par *P.aeruginosa*.

¹⁵² Pawlaczyk-Kamieńska et al., « Periodontal status and subgingival biofilms in cystic fibrosis adults ».

Des espèces parodontopathogènes sont ainsi retrouvés chez 50 % des patients CF chez lesquels on retrouve un indice gingival, une profondeur de sondage et un indice de plaque significativement augmenté. Leur présence dans le biofilm pourrait augmenter un risque de développer des maladies parodontales.

En conclusion, même s'il est établi que le processus inflammatoire est modifié chez le patient CF, il n'y a pas assez de données à ce jour dans la littérature pour statuer sur l'impact de la mucoviscidose sur la prévalence des maladies parodontales. De nouvelles études seraient nécessaires pour conclure à ce sujet. La prévention des maladies parodontales doit, quant à elle, être très rigoureuse chez le patient CF.

2.4 Modification des propriétés salivaires

La salive joue un rôle majeur dans la défense primaire de l'hôte en régulant l'équilibre de la flore orale. La mutation du gène CFTR peut modifier les propriétés physiques et chimiques de la salive : or la sécrétion salivaire, sa consistance, sa viscosité, son pH et son pouvoir tampon sont des indices qui impactent le risque carieux et parodontal.

2 études récentes (2017¹⁵³ et 2019¹⁵⁴) sur les propriétés salivaires ont étudiés différents aspects et modifications de la salive chez les patients CF:

- Il semblerait que le pH soit plus acide chez les patients CF en raison du déséquilibre des échanges en HCO_3^- avec une diminution de sa concentration.
- Il y aurait une augmentation de la viscosité de la salive et une hyposalivation qui pourraient être une conséquence de la mutation du gène CFTR (et l'altération du transport d'eau) ou un effet secondaire des traitements.
- Il y aurait une diminution du flux salivaire entraînant une diminution de l'effet de chasse et une accumulation de la plaque bactérienne.
- Il existe une corrélation entre le pH et le pouvoir tampon. Pour autant dans les différentes études les résultats sont inconstants : il existerait une variation du pouvoir tampon qui doit encore être précisé.

¹⁵³ Alkhateeb et al., « Unstimulated saliva-related caries risk factors in individuals with cystic fibrosis : a cross-sectional analysis of unstimulated salivary flow, pH, and buffering capacity ».

¹⁵⁴ Pawlaczyk-Kamińska, Borysewicz-Lewicka, et Batura-Gabryel, « Salivary biomarkers and oral microbial load in relation to the dental status of adults with cystic fibrosis ».

Au niveau salivaire il a aussi été montré qu'il existerait une diminution de l'activité de la thromboplastine dans la salive.

La thromboplastine, ou facteur III, est un facteur de coagulation qui initie la voie extrinsèque de la coagulation avec le facteur VII. Ce facteur est retrouvé dans la salive et permet d'évaluer le saignement et la capacité de cicatrisation au niveau de la cavité orale. Elle représente la fonction coagulatrice de la salive. L'activité de la thromboplastine est diminuée chez les patients atteints de mucoviscidose ce qui expliquerait l'augmentation du saignement en cas d'inflammation gingivale et pourrait altérer le processus de cicatrisation.¹⁵⁵

En conclusion il existe une modification qualitative de la salive, dont l'étude des répercussions sur les maladies carieuses et parodontales permettrait une meilleure prise en charge buccodentaire des patients CF.

Si des études supplémentaires sont nécessaires pour préciser les conséquences orales de la mucoviscidose, l'état des connaissances actuelles permet déjà de donner une place au chirurgien-dentiste dans la prise en charge des patients CF. En effet des liens semblent exister entre les pathologies orales d'origine bactérienne et la colonisation bronchique de ces patients. Des stratégies de préventions personnalisées basées sur l'étude des particularités du patient CF vis-à-vis de la maladie carieuse et parodontale pourraient avoir un impact sur le pronostic de la maladie. Des études supplémentaires sont nécessaires pour préciser ces résultats.

¹⁵⁵ Peker et al., « Oral health and related factors in a group of children with cystic fibrosis in Istanbul, Turkey ».

3 : Guide de prise en charge à destination du chirurgien dentiste

3.1 Précautions dentaires générales : prise en charge au cabinet dentaire

3.1.1 Première consultation et risques généraux

3.1.1.1 Anamnèse

La connaissance des manifestations cliniques de la maladie par le dentiste est essentielle pour mener à bien le traitement dentaire chez ces patients. Avant tout soin chez un patient CF, une anamnèse approfondie doit être réalisée afin de déterminer les différents risques que présentent le patient.

A chaque rendez-vous le dossier médical doit être mis à jour car les pathologies et les médicaments peuvent évoluer et changer.

Il est indispensable de se mettre en relation avec le médecin traitant afin de connaître le statut de la maladie, les antécédents, les comorbidités et les traitements du patient.¹⁵⁶

Questionnaire médical spécifique à destination du patient atteint de mucoviscidose :¹⁵⁷

1. Statut respiratoire :

- Statut clinique actuel, antécédents des défaillances pulmonaires et exacerbations, VEMS de référence ?
- Médications actuelles : bronchodilatateur, corticostéroïdes, supplémentation en oxygène ?
- Statut de transplantation pulmonaire ?

2. Saignement :

- Insuffisance pancréatique ? Insuffisance hépatique ?
- Supplémentation en vitamine K ? Utilisation d'anticoagulant ?
- Voir avec le médecin les antécédents de saignements

3. Autres comorbidités ou pathologies systémiques générales :

- Voir avec le médecin les antécédents généraux

4. Prescriptions antalgiques :

- Antécédents de maladie rénale ou hépatique ? Antécédents de bronchospasmes après prise d'AINS ?

¹⁵⁶ Teeters, Gurenlian, et Atherton Picketts, « Treating patients with cystic fibrosis ».

¹⁵⁷ Harrington, Barry, et Barry, « Dental treatment for people with cystic fibrosis ».

- Voir avec le médecin les doses habituellement prescrites

5. Prescriptions antibiotiques :

- Allergies ?
- Indication d'une antibiothérapie prophylactique ?
- Voir avec le médecin quelle famille prescrire et les doses habituellement prescrites

La prise en charge des soins sera organisée en fonction des résultats à la suite de ce questionnaire médical. Si nécessaire, des examens complémentaires (analyse sanguine) et une prescription pré-opératoire peuvent être réalisés.

3.1.1.2 Risque infectieux

Nous avons vu en partie 1 que les bactéries pathogènes pouvaient être aspirées au niveau des voies respiratoires, entraînant des infections chroniques chez ces patients à risques, notamment par *P.aeruginosa*.

Ces patients sont particulièrement sensibles aux infections respiratoires et présentent un risque de développer des infections nosocomiales dans nos cabinets dentaires. Le plus grand soin doit être porté à ce qu'aucune infection respiratoire ne soit contractée au cabinet.¹⁵⁸

On pourrait alors se demander, dans ce cadre, si une antibioprophylaxie doit être mise en place avant les soins bucco-dentaires bien qu'aucune étude n'ait été réalisée sur le sujet et qu'aucune recommandations n'aillent dans ce sens. En effet lors des soins la mise en suspension de bactéries supra et sous gingivales par les instruments rotatifs et ultrasoniques favoriseraient leur aspiration.

3.1.1.3 Risque hémorragique

Il existe, chez de rares patients atteints de mucoviscidose, des coagulopathies par déficit en vitamine K qui peuvent entraîner un risque hémorragique en majorant le risque de saignement per et post-opératoires.¹⁵⁹ Ainsi, chez certains de ces patients on peut observer une diminution du taux de prothrombine (TP) qui reflète la diminution des facteurs de coagulation, néanmoins seuls quelques patients présentent une diminution du TP et une augmentation de l'INR suffisante pour entraîner des saignements.¹⁶⁰

¹⁵⁸ Harrington, Barry, et Barry.

¹⁵⁹ Terzian et Schneider, « Management of the patient with cystic fibrosis in oral and maxillofacial surgery ».

¹⁶⁰ Komp et Selden, « Coagulation abnormalities in cystic fibrosis ».

Le risque hémorragique reste faible et les facteurs de risque sont facilement détectables au moment de l'anamnèse clinique¹⁶¹. La plupart des patients CF possèdent une supplémentation orale en vitamine K qui permet de gérer ce déficit.¹⁶²

Facteurs de risque hémorragique à rechercher à l'anamnèse :

- Insuffisance pancréatique exocrine : une déficience en vitamine K, résultat d'une malabsorption pancréatique, est fréquente et subclinique. Selon une étude canadienne, 50 % des enfants CF ont des taux diminués de vitamine K et 7 % des patients avec une insuffisance pancréatique présentent une diminution du TP non associée à des saignements cliniques.¹⁶³
- Insuffisance hépatique : une déficience en vitamine K entraîne une diminution de production des facteurs de coagulation K-dépendants (facteurs II, VII, IX, X) au niveau du foie et prédispose ces patients à des ecchymoses, des hémorragies et des saignements.¹⁶⁴ Dans les cas des pathologies avancées, la fonction hépatique est perturbée et peut avoir des effets négatifs sur la coagulation, notamment dans le cas de cirrhose ou d'hypertension portale (menant à un hypersplénisme et une thrombopénie).¹⁶⁵ De plus les patients présentant une atteinte pulmonaire importante peuvent montrer une altération de la synthèse de prothrombine qui est influencée par la fonction hépatique.¹⁶⁶
- La vitamine K2 est produite par les bactéries intestinales mais l'utilisation d'antibiotiques au long court provoque une modification de la flore intestinale qui entraîne une diminution de sa production.¹⁶⁷
- La présence de la mutation $\Delta F508$ serait un facteur de risque indépendant pour la déficience en vitamine K.

¹⁶¹ Harrington, Barry, et Barry, « Dental treatment for people with cystic fibrosis ».

¹⁶² McPhail, « Coagulation disorder as a presentation of cystic fibrosis ».

¹⁶³ Harrington, Barry, et Barry, « Dental treatment for people with cystic fibrosis ».

¹⁶⁴ McPhail, « Coagulation disorder as a presentation of cystic fibrosis ».

¹⁶⁵ Harrington, Barry, et Barry, « Dental treatment for people with cystic fibrosis ».

¹⁶⁶ Komp et Selden, « Coagulation abnormalities in cystic fibrosis ».

¹⁶⁷ McPhail, « Coagulation disorder as a presentation of cystic fibrosis ».

3.1.1.4 Risque médicamenteux

Le dosage des médicaments doit être adapté pour les patients CF. En effet, plusieurs facteurs peuvent influencer leur pharmacocinétique, notamment la malabsorption, un état hyper métabolique et des dysfonctions rénales et hépatiques.

Très souvent les patients nécessitent des doses plus importantes pour obtenir un pic de concentration actif dans le sang. Dans le cas de comorbidités rénales ou hépatiques il faudra adapter la dose des médicaments afin d'éviter une toxicité.

Il ne faut pas hésiter à se mettre en relation avec le médecin traitant pour décider du type de médicament à prescrire et de sa dose.^{168,169}

- Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) peuvent entraîner une réaction bronchique par bronchospasmes. Il faut vérifier avant sa prescription l'absence de réaction bronchique et de pathologie rénale.
- Le paracétamol est très bien toléré en absence de pathologie hépatique.
- Les opiacés sont à éviter chez les patients CF en raison de leur potentiel à diminuer la fonction respiratoire mais aussi le risque d'obstruction intestinale par une diminution de la motilité intestinale. En cas de prescription il faut bien vérifier les antécédents pulmonaires.
- La prémédication sédatrice avec benzodiazépines (BZD) est déconseillée chez ces patients : peut entraîner une hypoventilation menant à une hypoxie et une hypercapnie (augmentation du CO₂ dans le sang) notamment combinée aux opiacés.¹⁷⁰

3.1.1.5 Risque anesthésique

Il n'existe pas de contre-indication pour les anesthésies locales (AL) et loco-régionales (ALR).¹⁷¹

3.1.1.5.1 Cas de l'anesthésie générale (AG)

L'anesthésie générale dans le cadre des interventions dentaires doivent être limités au maximum chez les patients CF en raison du risque respiratoire encouru. La sédation entraîne une diminution de la fonction respiratoire qui peut être très dangereuse chez ces patients. Lorsqu'elle est inévitable, l'AG doit être planifiée avec précaution et avec l'ensemble de l'équipe médicale du patient, pour les patients possédant une condition pulmonaire compatible. Il peut y avoir une aggravation de la maladie respiratoire en détresse respiratoire en cas d'inhalation des anesthésiques pour les AG.¹⁷²

¹⁶⁸ Terzian et Schneider, « Management of the patient with cystic fibrosis in oral and maxillofacial surgery ».

¹⁶⁹ Harrington, Barry, et Barry, « Dental treatment for people with cystic fibrosis ».

¹⁷⁰ Harrington, Barry, et Barry.

¹⁷¹ Nirmala et Dasaraju, « Dental concerns of children with cystic fibrosis – An overview ».

¹⁷² Nirmala et Dasaraju.

3.1.1.5.2 Cas de la sédation consciente par MEOPA

L'utilisation du MEOPA (mélange équimolaire oxygène protoxyde d'azote) est contre-indiquée chez les patients atteints de mucoviscidose. En effet, il existe un risque d'expansion et de distension pulmonaire menant au développement d'emphysème.^{173,174}

3.1.1.6 Autres risques

Nous avons vu en partie 1 que l'atteinte des glandes sudoripares peut mener à une déshydratation aigue en cas de chaleur.

D'autres risques médicaux existent, en relation avec les comorbidités et les traitements de ces patients.

3.1.2 Soins dentaires

3.1.2.1 Recommandations générales

3.1.2.1.1 Recommandations générales d'entretien et de décontamination

Il est de la responsabilité du chirurgien-dentiste d'éviter toute contamination durant les soins dentaires.¹⁷⁵ Il faut minimiser le risque d'exposition à de potentiels pathogènes et créer un environnement de travail sûr et propre pour traiter les patients, ce qui inclut les systèmes d'irrigation.¹⁷⁶

Il n'existe pas de norme universelle pour la qualité de l'eau des units dentaires, mais de nombreux moyens existent pour maîtriser sa qualité.¹⁷⁷

Tout d'abord il existe des moyens mécaniques : purge quotidienne régulière des instruments et de la seringue air/eau afin de réduire le nombre de bactéries, filtres proches des instruments et filtrant à 0,22µm, valve anti-retour pour éviter le reflux des micro-organismes dans les tubulures.

On peut aussi réaliser des tests microbiologiques à partir d'échantillons d'eau afin de s'assurer de la non-contamination des systèmes.¹⁷⁸

¹⁷³ Fernald, Roberts, et Boat, « Cystic fibrosis : a current review ».

¹⁷⁴ Terzian et Schneider, « Management of the patient with cystic fibrosis in oral and maxillofacial surgery ».

¹⁷⁵ Mainz et al., « Pseudomonas aeruginosa acquisition in cystic fibrosis patients in context of otorhinolaryngological surgery or dentist attendance : case series and discussion of preventive concepts ».

¹⁷⁶ Lamont et al., *Oral microbiology and immunology*.

¹⁷⁷ Clément, Lizon, et Camelot, « L'eau des units dentaires : qualité requise, traitements, gestion du risque infectieux ».

¹⁷⁸ Jensen et al., « Epidemiology of Pseudomonas aeruginosa in cystic fibrosis and the possible role of contamination by dental equipment ».

Une fois colonisé par un biofilm il est dur de décontaminer totalement les circuits d'eau car les biofilms sont très tolérants aux désinfectants. Il faut donc éliminer mécaniquement le biofilm existant à l'intérieur du système pour diminuer la charge bactérienne.¹⁷⁹

Des moyens chimiques peuvent aussi être mis en place : système de désinfection qui inhibe la formation de biofilm, sous forme de traitement par intermittence ou en continu. Le calbenium[®] est le désinfectant le plus efficace sur les biofilm poly-microbiens pré-formés même à une concentration inférieure que celle recommandée par le fabricant. Une fois établi et développé en biofilm aucun désinfectant ne peut totalement éliminer ces bactéries. L'utilisation préventive du calbenium[®] limiterait la formation de ces biofilms.¹⁸⁰ Il faut bien vérifier que le désinfectant soit compatible avec le matériel.¹⁸¹

Recommandation de l'American Dental Association (ADA) :¹⁸²

1. Réservoir d'eau (stérile) indépendant pour les systèmes d'irrigation dentaire,
2. Traitement chimique de l'eau et désinfection,
3. Purge journalière de l'eau (rotatifs et seringue air/eau) et de l'air (seringue air/eau) avant le premier patient et durant au moins 5 minutes,
4. Filtre d'utilisation en amont des instruments et valve anti-reflux,
5. Après chaque patient : purge d'air et d'eau pendant au moins 30s de chaque instrument relié au système (seringue air/eau et rotatif),
6. Maintenances régulières des fauteuils.

3.1.2.1.2 *Recommandations générales lors des soins*

Les soins dentaires sont très importants chez les patients CF et doivent être adaptés à leur état de santé général. Il faut garder à l'esprit, lors du traitement, que ce sont des patients à risques. Selon le statut pulmonaire du patient certaines procédures peuvent être préférentiellement réalisées à l'hôpital.¹⁸³

De plus, avant tout acte à risque hémorragique (qu'il soit faible ou élevé) il faut se mettre en relation avec le médecin traitant et s'assurer des dernières analyses sanguines du patient.

¹⁷⁹ Ditommaso et al., « The role of chemical products at low doses in preventing the proliferation of bacteria in dental unit waterlines : the ICX[®] experience ».

¹⁸⁰ Costa et al., « Efficacy of dental unit waterlines disinfectants on a polymicrobial biofilm ».

¹⁸¹ Marsh et Martin, *Oral microbiology*.

¹⁸² Lamont et al., *Oral microbiology and immunology*.

¹⁸³ Harrington, Barry, et Barry, « Dental treatment for people with cystic fibrosis ».

La formation de gouttelettes de nébulisation par les instruments rotatifs présente un risque infectieux par transmission croisée. Ces aérosols peuvent être aspirés ou inhalés au niveau pulmonaire chez les patients suivants. L'aération de la pièce pendant 15 minutes à la suite d'un soin à l'origine de la formation d'aérosols, ou l'utilisation d'un système de ventilation filtrant permettrait de réduire le risque de contamination croisée en décontaminant l'air de la salle de soin. Dans ce cadre, il est raisonnable de ne recevoir qu'un seul patient atteint de mucoviscidose par journée afin d'éviter les contaminations croisées.¹⁸⁴

De plus l'utilisation de la digue en association avec une aspiration puissante, lorsqu'elle est indiquée et si elle est compatible avec la fonction respiratoire du patient, permet de limiter le risque de contamination en limitant l'aspiration et l'inhalation des pathogènes au niveau pulmonaire.

Précautions générales à prendre pour les soins dentaires des patients CF :^{185,186}

- RDV courts : plus confortables pour les patients ayant des problèmes respiratoires.
- RDV en milieu de matinée : permettre au patient de réaliser sa routine matinale et de nettoyer les sécrétions et les expectorations accumulées au cours de la nuit.¹⁸⁷
- Position semi-assise à droite et pas allongée : améliore la possibilité de tousser pour éliminer les sécrétions.
- Planification du traitement et échange avec les médecins spécialistes en cas de besoin.
- Être vigilant vis à vis du risque infectieux : être attentif à tous les agents qui pourraient interférer avec la fonction pulmonaire et respiratoire du patient. Faire attention au risque d'aspiration et d'infection croisée.
- Soins réalisés sous digue dès que possible.

3.1.2.2 Prise en charge des pathologies buccales chez les patient CF

Les patients CF présentent des facteurs de risque carieux, érosif et parodontal comme développée en partie 2.

La prévention et le suivi régulier de ces patients sont donc nécessaires afin de détecter et de traiter les pathologies orales le plus précocement possible et de ralentir leur progression.¹⁸⁸

De plus, pour réduire le risque potentiel d'auto-infection chez ces patients il est nécessaire de contrôler régulièrement leur statut parodontal. Le risque d'auto-infection étant important il est nécessaire que

¹⁸⁴ Harrington, Barry, et Barry.

¹⁸⁵ Fernald, Roberts, et Boat, « Cystic fibrosis : a current review ».

¹⁸⁶ Harrington, Barry, et Barry, « Dental treatment for people with cystic fibrosis ».

¹⁸⁷ Terzian et Schneider, « Management of the patient with cystic fibrosis in oral and maxillofacial surgery ».

¹⁸⁸ Fernald, Roberts, et Boat, « Cystic fibrosis : a current review ».

le chirurgien-dentiste fasse partie de l'équipe prenant en charge un patient CF et que les techniques d'EHO et de réduction de la charge bactérienne soient maîtrisées.¹⁸⁹

Prise en charge buccale des patients CF : ^{190,191}

- Rôle important de prévention : éducation à l'hygiène orale (EHO), informations sur le rôle de la nutrition et du régime alimentaire dans les maladies orales.
- Prévenir et traiter les maladies carieuses, parodontales et érosives.
- Recommander à ces patients de se rincer la bouche avec du bicarbonate de sodium ou utilisation de xylitol après consommation de boissons ou snacks sucrés ou l'utilisation de l'inhalateur.
- Prescription de dentifrice fluoré adapté, en fonction du risque carieux et de l'état clinique.
- Mise en place de thérapeutiques prophylactiques (sealents, vernis fluorés...) en cas de RCI élevé.

3.2 Specificités des comorbidités

3.2.1 Cas du patient transplanté

3.2.1.1 Transplantation du patient mucoviscidose

Depuis 1992, 865 patients atteints de mucoviscidose ont pu bénéficier d'une greffe d'organe en France. En 2017, sur 151 patients inscrits sur le registre national d'attente de greffe, 98 patients ont eu une transplantation. Parmi eux, 85,7 % pour une greffe bi-pulmonaire et 8,2 % pour une greffe rénale. L'âge moyen lors de la greffe est de 35,1 ans.¹⁹²

La transplantation pulmonaire est devenue une option de traitement dans le cadre de pathologies pulmonaires progressives ne répondant pas aux traitements conventionnels. L'amélioration des techniques chirurgicales et la gestion post-opératoire ont permis une amélioration du taux de survie à la suite des greffes pulmonaires (survie médiane à 9,2 ans pour les adultes et 5,2 ans pour les enfants), même s'il reste toujours relativement faible.¹⁹³

¹⁸⁹ Pawlaczyk-Kamieńska et al., « Periodontal status and subgingival biofilms in cystic fibrosis adults ».

¹⁹⁰ Nirmala et Dasaraju, « Dental concerns of children with cystic fibrosis – An overview ».

¹⁹¹ Teeters, Gurenlian, et Atherton Picketts, « Treating patients with cystic fibrosis ».

¹⁹² Bellis, Dehillotte, et Lemonnier, « Registre français de la mucoviscidose : bilan des données ».

¹⁹³ Li et al., « Risks associated with lung transplantation in cystic fibrosis patients ».

De nombreuses complications impactent la survie à long terme et peuvent entraîner un échec de la greffe comme :

- Dysfonction primaire du greffon : dans les 72h après la transplantation. Première cause de décès lors du premier mois post-opératoire avec 30 à 50 % de mortalité.
- Dysfonction chronique du greffon après transplantation pulmonaire : plusieurs facteurs augmentent le risque comme la colonisation par *P.aeruginosa* (présente à 48 % à 5 ans et à 76 % à 10 ans). Première cause de mortalité 1 an après la transplantation avec 25 à 55 % de mortalité.¹⁹⁴

3.2.1.2 Traitement immunosuppresseur¹⁹⁵

Le traitement immunosuppresseur est destiné à prévenir et à traiter les rejets. Leur principal mécanisme d'action est l'inhibition de l'activation et la prolifération lymphocytaire T (tacrolimus, ciclosporine, sirolimus) associé dans de rares cas à l'inhibition des lymphocytes B (rituximab). Ils sont associés à des corticostéroïdes qui ont une action immunosuppressive et anti-inflammatoire. Ils sont utilisés à titre préventif du rejet à faible dose (prednisone) ou à titre curatif à plus fortes doses.

En l'absence de traitement immunosuppresseur le rejet de l'organe greffé est inévitable : le traitement ne doit jamais être arrêté.

Les différents protocoles d'immunosuppression sont adaptés à chaque patient en fonction de nombreux facteurs afin d'éviter toutes les complications toxiques, infectieuses ou néoplasiques liées à ces traitements.

3.2.1.2.1 Conséquences générales du traitement immunosuppresseur (non corticoïde)¹⁹⁶

- Augmentation du risque infectieux. Des infections respiratoires sont communes après la transplantation, notamment l'infection par *B.cepacia*, ou le cytomégalovirus qui est le pathogène qui cause le plus d'infections opportunistes.¹⁹⁷
- Augmentation du risque de cancer (lymphomes et carcinomes)
- Fièvre, frissons, céphalées
- Néphrotoxicité (ciclosporine, tacrolimus et basiliximab)
- Hépatotoxicité (ciclosporine et tacrolimus) entraînant un risque hémorragique par défaut de production de facteurs de coagulation.

¹⁹⁴ Li et al.

¹⁹⁵ Moulin, *Néphrologie*.

¹⁹⁶ Laurent et al., *Risques médicaux*.

¹⁹⁷ Li et al., « Risks associated with lung transplantation in cystic fibrosis patients ».

- Hypertension artérielle (HTA), hypercholestérolémie, hypoglycémie, leucopénie entraînant un risque infectieux
- Nausées, vomissements
- Risques d'interactions médicamenteuses

3.2.1.2.2 Conséquences générales du traitement par corticoïdes¹⁹⁸

- Effets secondaires : diabète, dyslipidémie, HTA, ostéopénie, ostéoporose, complications osseuses, troubles de la croissance chez l'enfant, cataracte, prise de poids...
- Peut entraîner des complications infectieuses par réactivation d'un foyer infectieux latent présents dans les poumons avant la transplantation en cas de posologie > 10mg/j.¹⁹⁹
- Risque d'insuffisance surrénalienne aiguë
- Risques d'interactions médicamenteuses (avec les AINS)

3.2.1.3 Cas des comorbidités associées à la greffe²⁰⁰

De nombreuses manifestations extra-pulmonaires sont exacerbées par la greffe pulmonaire.

3.2.1.3.1 RGO

À la suite de la transplantation pulmonaire on observe une augmentation importante de la prévalence des RGO, d'autant plus chez les patients CF, atteignant 90 % des patients contre 55 % chez des patients transplantés non CF.²⁰¹

3.2.1.3.2 Ostéoporose

Après la transplantation pulmonaire on observerait une perte de la densité minérale des os chez 73 % des patients greffés et l'apparition d'ostéoporose. Cela s'explique notamment par le traitement immunosuppresseur et l'utilisation de corticostéroïdes. Dans ce cas un traitement par biphosphonates peut être mis en place, notamment en prévention en cas de corticothérapie supérieure à 3 mois avec des doses supérieures à 7,5mg/jour.

¹⁹⁸ Laurent et al., *Risques médicaux*.

¹⁹⁹ Li et al., « Risks associated with lung transplantation in cystic fibrosis patients ».

²⁰⁰ Li et al.

²⁰¹ Robinson et DiMango, « Prevalence of gastroesophageal reflux in cystic fibrosis and implications for lung disease ».

3.2.1.3.3 *Diabète*

Après la transplantation pulmonaire on peut observer une augmentation du risque de développement du diabète passant de 28,6 % à 49,4 %. Cela peut notamment s'expliquer par l'utilisation de corticostéroïdes qui joue un rôle dans la résistance à l'insuline.²⁰²

3.2.1.3.4 *Dysfonction rénale*

La dysfonction rénale peut entraîner des difficultés pour le dosage des immunosuppresseurs. Le risque de la développer augmente avec le temps (22,5 % à 1 an ; 57,6 % à 5 ans).

3.2.1.4 Greffe et santé bucco-dentaire

3.2.1.4.1 *Avant la greffe*^{203,204}

Chez les patients en attente de greffe une consultation dentaire est un prérequis nécessaire afin de vérifier l'état de santé orale et l'élimination des foyers infectieux buccaux car une mauvaise santé orale peut entraîner des infections post-transplantation.

Une étude montre que 80 % des patients qui n'ont pas bénéficié d'une prise en charge bucco-dentaire complète avant la transplantation ont eu des complications post-opératoires comme des infections et des rejets de greffons contre 45,6 % chez les patients ayant terminé leurs soins dentaires.

3.2.1.4.2 *Après la greffe*

Une étude sur la santé orale après la transplantation pulmonaire montre que 100 % des patients présentent un indice CAOD important et une parodontite modérée. Le risque de parodontite serait augmenté chez les patients après une greffe par rapport à la population générale. En effet les patients sous immunosuppresseurs possèdent des mécanismes de défense immunitaire altérés face aux bactéries pathogènes, ce qui pourrait expliquer le développement de maladies parodontales.

La santé orale des patients greffés est donc insuffisante. Cela s'explique par des difficultés de prise en charge avant la transplantation (ainsi par exemple très peu de traitements parodontaux sont réalisés avant la greffe) et une gestion orale insuffisante après la transplantation. Il est nécessaire d'avoir une collaboration entre les équipes médicales et le dentiste pour permettre les soins et l'éducation du patient.²⁰⁵

Le rôle du chirurgien-dentiste est donc particulièrement important dans le pronostic à long terme du patient CF transplanté.

²⁰² Booth, « Cystic fibrosis-related diabetes ».

²⁰³ Marcinkowski et al., « Deficits in oral health behavior and oral health status in patients after lung transplantation ».

²⁰⁴ Waltersbacher et al., « Dental care before lung transplantation : are we being too rigorous ? »

²⁰⁵ Marcinkowski et al., « Deficits in oral health behavior and oral health status in patients after lung transplantation ».

De nombreuses études montrent l'importance de la santé orale sur la santé générale (et notamment pulmonaire) après la transplantation.

Le patient doit aussi être prévenu de la nécessité de réaliser les soins dentaires invasifs sous antibioprophylaxie afin de contrôler le risque infectieux.²⁰⁶

3.2.1.4.3 Conséquences orales du traitement immunosuppresseur

Les immunosuppresseurs entraînent des conséquences orales et buccales²⁰⁷ :

- Modification quantitative et qualitative de la flore buccale (augmentation des *Streptocoques viridans*, bacilles Gram -)
- Augmentation du risque infectieux (parodontite, gingivite, candidoses, herpès) nécessitant un traitement prophylactique avant les soins invasifs.
- Augmentation du risque de cancer (lymphome non hodgkinien, carcinomes)
- Hyperplasie gingivale (ciclosporine)
- Risque de syndrome de Lyell (anti-TNF)
- Ulcérations buccales (sirolimus)

3.2.1.5 Prise en charge au cabinet dentaire

Le rôle de prévention du chirurgien-dentiste est particulièrement important avant et après la greffe afin de sensibiliser le patient à sa condition mais aussi de prendre en charge les pathologies orales et notamment la maladie parodontale le plus rapidement possible.

Les patients présentent, après une greffe, de nombreux risques, de par leur traitement immunosuppresseur :

- Risque infectieux important nécessitant antibioprophylaxie avant chaque RDV pour un acte invasif. Il faut aussi adapter la technique anesthésique et éviter les intra ligamentaires.
- Risque hémorragique potentiel en cas d'hépatotoxicité
- Risque médicamenteux avec risque d'interactions médicamenteuses
- Risque médical général

Il ne faut pas hésiter à se mettre en relation avec le médecin traitant afin de faire le point sur les risques spécifiques du patient et pour choisir l'antibioprophylaxie adaptée.

²⁰⁶ Schmalz et al., « Oral health related quality of life depending on oral health and specific factors in patients after lung transplantation ».

²⁰⁷ Laurent et al., *Risques médicaux*.

3.2.2 Cas de l'ostéoporose

Les patients traités par biphosphonates et anti-résorbeurs osseux présentent un risque infectieux par risque d'ostéo-chimio nécrose (OCN) des maxillaires. Le dentiste doit prendre toutes les précautions possibles en cas d'acte chirurgical impliquant l'os.²⁰⁸ Néanmoins à ce jour, aucun cas d'ostéonécrose des maxillaires n'a été rapporté chez un patient CF.²⁰⁹

3.2.3 Cas du diabète

En cas de diabète non équilibré, les patients sont à risque infectieux et présentent un retard de cicatrisation.

En cas de présence de CFRD, il faut une prise de sang récente de l'hémoglobine glyquée (Hb1Ac) afin de savoir si le diabète est équilibré ou non.²¹⁰

Ces patients présentent aussi un risque de développer des malaises hypoglycémiques. Des hypoglycémies postprandiales non sévères sont communes chez les patients CF même chez les patients non diabétiques. Cela peut s'expliquer par la malnutrition ou la présence d'infections sous-jacentes.²¹¹

²⁰⁸ Nirmala et Dasaraju, « Dental concerns of children with cystic fibrosis – An overview ».

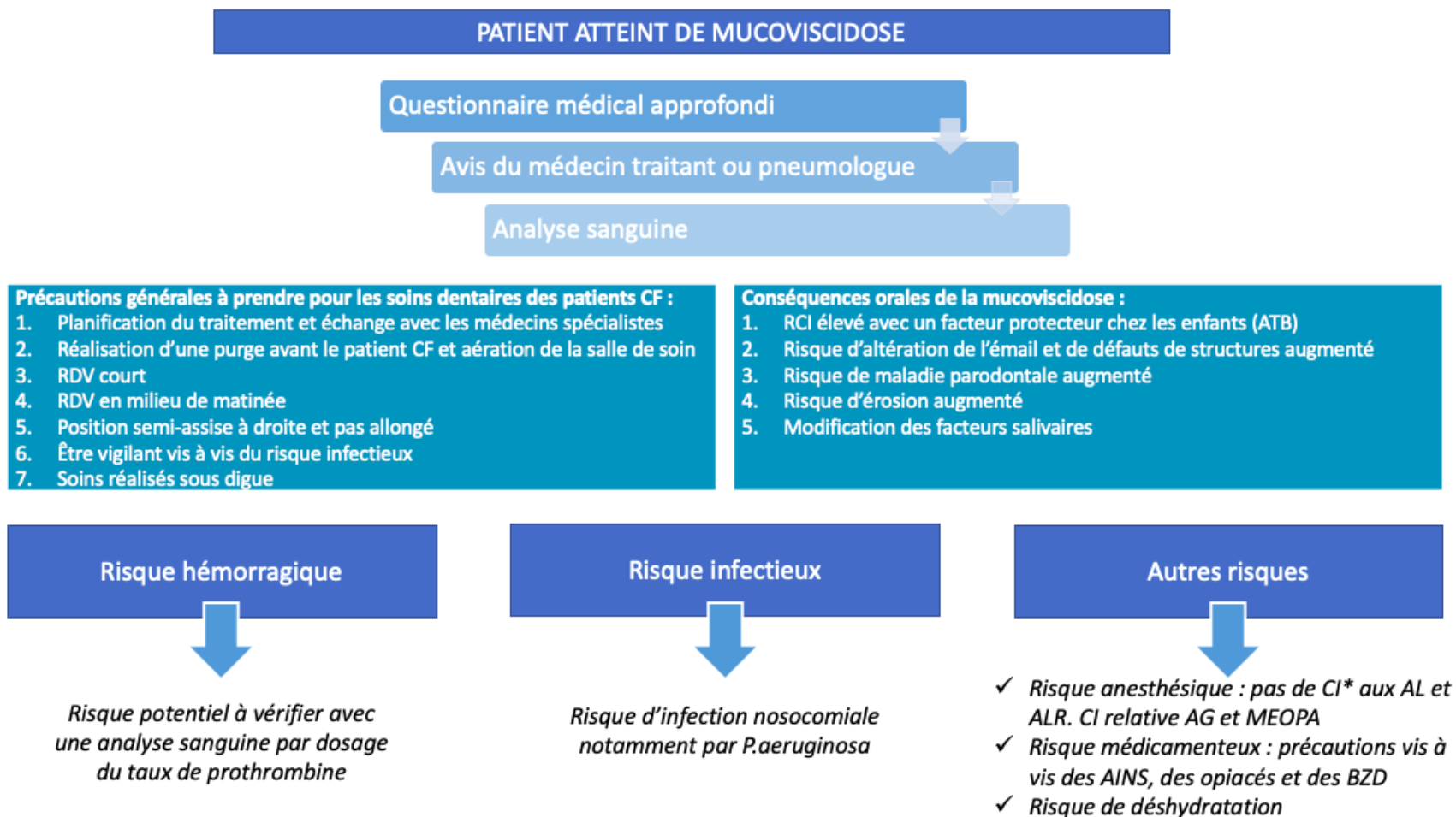
²⁰⁹ Putman et al., « Cystic fibrosis bone disease treatment : current knowledge and future directions ».

²¹⁰ Teeters, Gurenlian, et Atherton Picketts, « Treating patients with cystic fibrosis ».

²¹¹ Moheet et Moran, « CF-related diabetes : containing the metabolic miscreant of cystic fibrosis ».

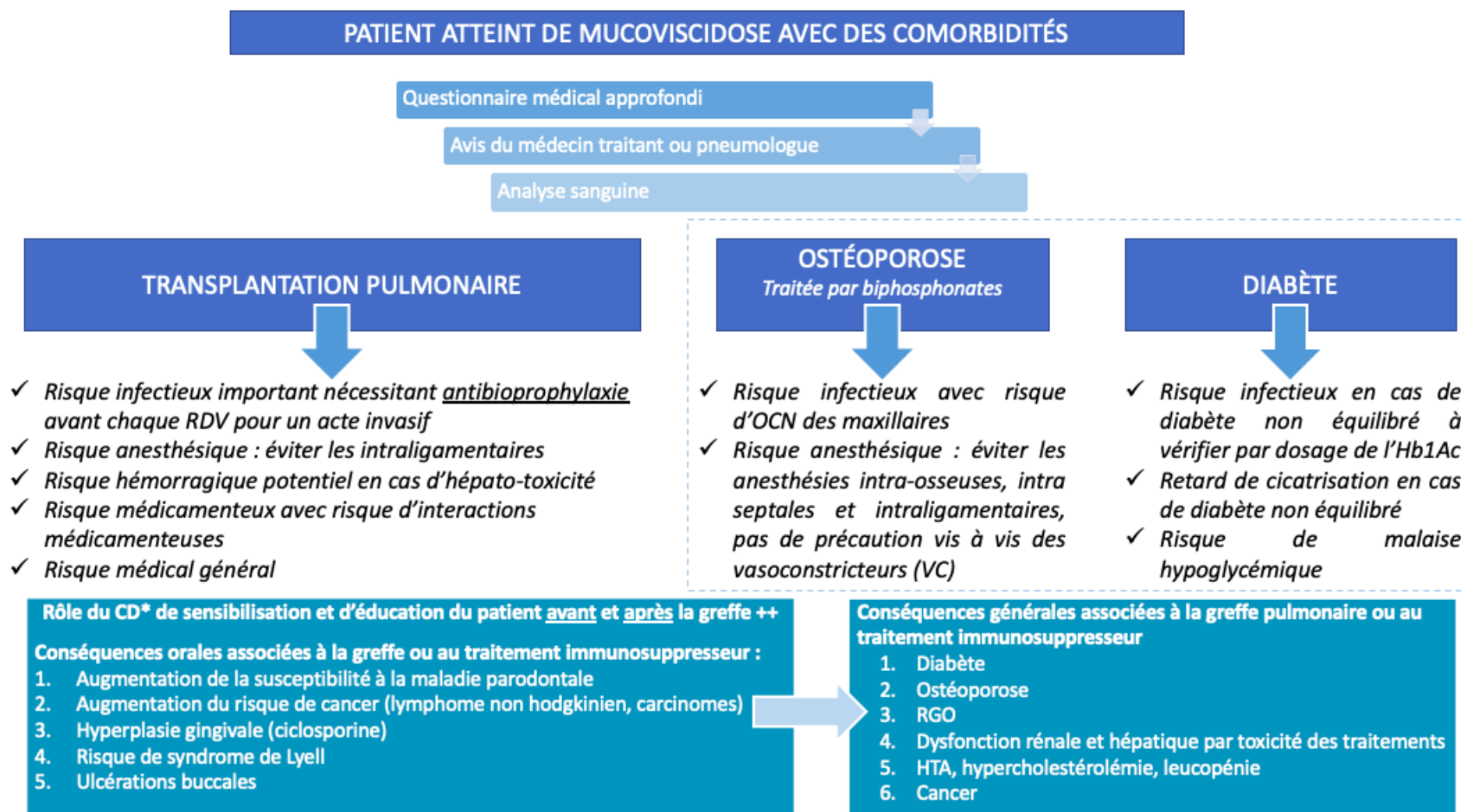
3.3 Guide de prise en charge au cabinet dentaire

Figure 7 : Organigramme de la prise en charge du patient mucoviscidose au cabinet dentaire



CI* : contre-indications. Source : Auteur, 2020.

Figure 8 : Organigramme de la prise en charge du patient mucoviscidose au cabinet dentaire en cas de comorbidités



*CD : chirurgien-dentiste. Source : Auteur, 2020

Conclusion

La mucoviscidose est une maladie systémique entraînant des manifestations cliniques nombreuses et variées. La pathologie pulmonaire notamment, est particulièrement importante et entraîne de nombreuses infections comme l'acquisition de *P.aeruginosa*, qui influence l'évolution de la maladie. Des études, encore trop peu nombreuses, ont permis de mettre en évidence des liens complexes entre la santé orale et la mucoviscidose. Il est désormais établi que cette pathologie a un impact sur les principales pathologies bactériennes de la cavité buccale, dont la prise en charge peut elle-même impacter le pronostic des patients CF. Le rôle du chirurgien-dentiste au sein de l'équipe médicale mérite donc d'être précisé.

En effet, il possède un rôle nécessaire dans la prévention et le traitement des conséquences orales de la mucoviscidose. Il doit aussi prévenir du risque d'auto-infection que présentent ces patients, en prenant en charge principalement les maladies parodontales qui constituent un risque important d'aspiration des pathogènes.

Dans ce cadre, le praticien doit s'assurer que le risque de contamination au cabinet dentaire soit minime, notamment de par les risques de transmission existant de par la spécificité de l'unit dentaire. Devant le statut particulier des patients CF vis-à-vis de la santé orale, le chirurgien-dentiste doit avoir tous les informations nécessaires pour leur offrir une prise en charge adaptée.

Ce travail a pour but d'ouvrir des perspectives et de montrer la nécessité de la rédaction de recommandations destinées au chirurgien-dentiste. Ce protocole pourrait ensuite être diffusé auprès des médecins et patients pour qu'ils puissent le transmettre à leur dentiste afin de s'assurer qu'ils sachent prendre en charge cette pathologie, rare mais complexe qu'est la mucoviscidose, qu'ils ne rencontrent que très rarement.

Bibliographie

- Abu-Zahra, R., N. J. Antos, T. Kump, et M. V. Angelopoulou. « Oral health of cystic fibrosis patients at a north american center : a pilot study ». *Medicina oral patología oral y cirugía bucal* 23, n° 3 (2019): e379-84. <https://doi.org/10.4317/medoral.22756>.
- Alkhateeb, A. A., L. A. Mancl, R. B. Presland, M. L. Rothen, et D. L. Chi. « Unstimulated saliva-related caries risk factors in individuals with cystic fibrosis : a cross-sectional analysis of unstimulated salivary flow, pH, and buffering capacity ». *Caries research* 51, n° 1 (2017): 1-6. <https://doi.org/10.1159/000450658>.
- Aprèa, L., L. Cannova, A. Firenze, M. S. Bivona, E. Amodio, et N. Romano. « Can technical, functional and structural characteristics of dental units predict Legionella pneumophila and Pseudomonas aeruginosa contamination ? ». *Journal of oral science* 52, n° 4 (2010): 641-46. <https://doi.org/10.2334/josnusd.52.641>.
- Arquitt, C. K., C. Boyd, et J. T. Wright. « Cystic fibrosis transmembrane regulator gene (CFTR) is associated with abnormal enamel formation ». *Journal of dental research*, 2002. <https://doi.org/10.1177/154405910208100712>.
- Azarpazhooh, A., et J. L. Leake. « Systematic review of the association between respiratory diseases and oral health ». *Journal of periodontology* 77, n° 9 (2006): 1465-82. <https://doi.org/10.1902/jop.2006.060010>.
- Barron, R. P., R. P. Carmichael, M. Marcon, et G. Sàndor. « Dental erosion in gastroesophageal reflux disease ». *Journal (Canadian dental association)* 69, n° 2 (2003): 84-89.
- Bellis, G., C. Dehillotte, et L. Lemonnier. « Registre français de la mucoviscidose : bilan des données », 2017. https://www.vaincrelamuco.org/sites/default/files/rapport_du_registre_-_donnees_2017.pdf.
- Belmadi, N. « Développement, formulation et biodistribution de vecteurs synthétiques pour le transfert de gènes dans le cadre de la thérapie génique de la mucoviscidose ». Thèse de doctorat, Université de bretagne occidentale, 2015. <http://www.theses.fr/2015BRES0093/document>.
- Bensel, T., A. Huse, M. Borneff-Lipp, B. Wollschläger, K. Bekes, J. Setz, et D. Worlitzsch. « Periodontal pockets as potential sources of cystic fibrosis lung infection ». *Journal of cystic fibrosis* 9 (2010): S38. [https://doi.org/10.1016/S1569-1993\(10\)60147-6](https://doi.org/10.1016/S1569-1993(10)60147-6).
- Biraud, G., et V. Lang. « Les pathologies salivaires : données actuelles ». Thèse d'exercice, Université de Nantes, 2009.

- Booth, E. « Cystic fibrosis-related diabetes ». *Journal of pediatric nursing* 26, n° 6 (2011): 604-6.
<https://doi.org/10.1016/j.pedn.2011.08.008>.
- Bourrillon, A., G. Benoist, B. Chabrol, G. Chéron, et E. Grimprel. *Pédiatrie pour le praticien*. 7e éd. Issy-les-moulineaux : Elsevier, Masson, 2020.
- Brockbank, S., D. Downey, J. S. Elborn, et M. Ennis. « Effect of cystic fibrosis exacerbations on neutrophil function ». *International immunopharmacology* 5, n° 3 (2005): 601-8.
<https://doi.org/10.1016/j.intimp.2004.11.007>.
- Cano Megías, M., et O. González Albarrán. « Cystic fibrosis-related diabetes : a distinct condition ». *Endocrinología y nutrición (english edition)* 62, n° 1 (2015): 38-44.
<https://doi.org/10.1016/j.endoen.2014.12.001>.
- Castellani, C., et B. M. Assael. « Cystic fibrosis : a clinical view ». *Cellular and molecular life sciences* 74, n° 1 (2017): 129-40. <https://doi.org/10.1007/s00018-016-2393-9>.
- Chardin, H., O. Barsotti, et M. Bonnaure-Mallet. *Microbiologie en odonto-stomatologie*. Paris : Maloine, 2006.
- Chi, D. L. « Dental caries prevalence in children and adolescents with cystic fibrosis : a qualitative systematic review and recommendations for future research ». *International journal of paediatric dentistry* 23, n° 5 (2013): 376-86. <https://doi.org/10.1111/ipd.12042>.
- Chi, D. L., M. Rosenfeld, L. Mancl, W. O. Chung, R. B. Presland, E. Sarvas, M. A. Rothen, et al. « Age-related heterogeneity in dental caries and associated risk factors in individuals with cystic fibrosis ages 6–20 years : a pilot study ». *Journal of cystic fibrosis* 17, n° 6 (2018): 747-59.
<https://doi.org/10.1016/j.jcf.2018.06.009>.
- Clancy, J.P., C. U. Cotton, S. H. Donaldson, G. M. Solomon, D. R. VanDevanter, M. P. Boyle, M. Gentsch, et al. « CFTR modulator therotyping : current status, gaps and future directions ». *Journal of cystic fibrosis* 18, n° 1 (2019): 22-34. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2018.05.004>.
- Clément, C., J. Lizon, et F. Camelot. « L'eau des unités dentaires : qualité requise, traitements, gestion du risque infectieux ». *I.D. L'information dentaire* 97, n° 31 (2015): 19-22.
- Costa, D., M. Girardot, J. Bertaux, J. Verdon, et C. Imbert. « Efficacy of dental unit waterlines disinfectants on a polymicrobial biofilm ». *Water research* 91 (2016): 38-44.
<https://doi.org/10.1016/j.watres.2015.12.053>.
- Ditomaso, S., M. Giacomuzzi, E. Ricciardi, R. Garbuio, et C. M. Zotti. « The role of chemical products at low doses in preventing the proliferation of bacteria in dental unit waterlines : the ICX® experience ». *Journal of water and health* 16, n° 1 (2018): 150-58.
<https://doi.org/10.2166/wh.2017.035>.

- Ditommaso, S., M. Giacomuzzi, E. Ricciardi, G. Memoli, et C. M. Zotti. « Colonization by *Pseudomonas aeruginosa* of dental unit waterlines and its relationship with other bacteria : suggestions for microbiological monitoring ». *Journal of water and health* 17, n° 4 (2019): 532-39. <https://doi.org/10.2166/wh.2019.240>.
- Duruel, O., E. Berker, C. Özşin-Özler, M. Gharibzadeh-Hızal, O. Gürpınar, S. Eryılmaz-Polat, E.T. Ataman-Duruel, et al. « Levels of pro- and anti-inflammatory cytokines in cystic fibrosis patients with or without gingivitis ». *Cytokine* 127 (2020): 154987. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2020.154987>.
- Elborn, J. S. « Cystic fibrosis ». *Lancet* 388, n° 10059 (2016): 2519-31. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00576-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00576-6).
- Fernald, G. W., M. W. Roberts, et T. F. Boat. « Cystic fibrosis : a current review ». *Pediatric dentistry* 12, n° 2 (1990): 7.
- Harrington, N., P. J. Barry, et S. M. Barry. « Dental treatment for people with cystic fibrosis ». *European archives of paediatric dentistry* 17, n° 3 (2016): 195-203. <https://doi.org/10.1007/s40368-016-0229-9>.
- Herman, K., M. Kowalczyk-Zajac, et T. Pytrus. « Oral cavity health among cystic fibrosis patients : literature overview ». *Advances in clinical and experimental medicine* 26, n° 7 (2017): 1147-53.
- Højiby, N., T. Bjarnsholt, C. Moser, P. O. Jensen, M. Kolpen, T. Qvist, K. Aanæs, T. Pressler, M. Skov, et O. Ciofu. « Diagnosis of biofilm infections in cystic fibrosis patients ». *APMIS: Acta pathologica, microbiologica et immunologica Scandinavica* 125, n° 4 (2017): 339-43. <https://doi.org/10.1111/apm.12689>.
- Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm) : la science pour la santé. « Mucoviscidose ». Consulté le 26 avril 2020. <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/mucoviscidose>.
- Jensen, E. T., B. Giwercman, B. Ojeniyi, J. M. Bangsborg, A. Hansen, C. Koch, N. E. Fiehn, et N. Højiby. « Epidemiology of *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis and the possible role of contamination by dental equipment ». *The journal of hospital infection* 36, n° 2 (1997): 117-22. [https://doi.org/10.1016/s0195-6701\(97\)90117-1](https://doi.org/10.1016/s0195-6701(97)90117-1).
- Jonckheere, L., P. Schelstraete, L. Van Simaey, E. Van Braeckel, J. Willekens, S. Van daele, F. De Baets, et M. Vanechoutte. « Establishing the diagnosis of chronic colonization with *Pseudomonas aeruginosa* of cystic fibrosis patients : comparison of the European consensus criteria with genotyping of *P. aeruginosa* isolates ». *Journal of cystic fibrosis* 17, n° 6 (2018): 729-35. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2018.03.004>.

- Komp, D. M., et R. F. Selden. « Coagulation abnormalities in cystic fibrosis ». *Chest* 58, n° 5 (1970): 501-3. <https://doi.org/10.1378/chest.58.5.501>.
- Lamont, R. J., R. A. Burne, M. S. Lantz, et D. J. Leblanc. *Oral microbiology and immunology*. Washington : ASM Press, 2006.
- Laurent, F., A. Alantar, M. Baranes, F. Bouaziz, N. Davido, et P. Doucet. *Risques médicaux : guide de prise en charge par le chirurgien-dentiste*. Paris : Association dentaire française, 2013.
- Li, S. S., D. Tumin, K. A. Krone, D. Boyer, S. E. Kirkby, H. M. Mansour, et D. Hayes. « Risks associated with lung transplantation in cystic fibrosis patients ». *Expert review of respiratory medicine* 12, n° 11 (2018): 893-904. <https://doi.org/10.1080/17476348.2018.1522254>.
- Loui, T. « Mucoviscidose ». In *Orphanet*. Consulté le 26 avril 2020. https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=586.
- Lund-Palau, H., A. R. Turnbull, A. Bush, E. Bardin, L. Cameron, O. Soren, N. Wierre-Gore, et al. « Pseudomonas aeruginosa infection in cystic fibrosis : pathophysiological mechanisms and therapeutic approaches ». *Expert review of respiratory disease* 10, n° 6 (2016): 685-97. <https://doi.org/10.1080/17476348.2016.1177460>.
- Mainz, J. G., A. Gerber, M. Lorenz, R. Michl, J. Hentschel, A. Nader, J. F. Beck, M. W. Pletz, et A. H. Mueller. « Pseudomonas aeruginosa acquisition in cystic fibrosis patients in context of otorhinolaryngological surgery or dentist attendance : case series and discussion of preventive concepts ». *Case reports in infectious diseases*, 2015, 438517. <https://doi.org/10.1155/2015/438517>.
- Maqbool, A., et A. Pauwels. « Cystic Fibrosis and gastroesophageal reflux disease ». *Journal of cystic fibrosis* 16 Suppl 2 (2017): S2-13. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2017.07.007>.
- Marcinkowski, A., D. Ziebolz, B. E. Kleibrink, G. Weinreich, M. Kamler, H. Teschler, et U. Sommerwerck. « Deficits in oral health behavior and oral health status in patients after lung transplantation ». *The clinical respiratory journal* 12, n° 2 (2018): 721-30. <https://doi.org/10.1111/crj.12585>.
- Marsh, P. D., et M.V. Martin. *Oral microbiology*. 5th ed. Edinburgh : Churchill Livingstone Elsevier, 2009.
- McPhail, G. L. « Coagulation disorder as a presentation of cystic fibrosis ». *The journal of emergency medicine* 38, n° 3 (2010): 320-22. <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2007.10.038>.
- Moheet, A., et A. Moran. « CF-related diabetes : containing the metabolic miscreant of cystic fibrosis ». *Pediatric pulmonology* 52, n° S48 (2017): S37-43. <https://doi.org/10.1002/ppul.23762>.
- Molina-Garcia, A., L. Castellanos-Cosano, G. Machuca-Portillo, et M. Posada-de la Paz. « Impact of

- rare diseases in oral health ». *Medicina oral patología oral y cirugía bucal*, 2016.
<https://doi.org/10.4317/medoral.20972>.
- Moulin, B. *Néphrologie*. 8e édition. Paris: Ellipses, 2018.
- Nirmala, S. V. S. J., et R. Dasaraju. « Dental concerns of children with cystic fibrosis – An overview ». *Journal of dentistry and orofacial surgery* 01, n° 03 (2016).
<https://www.elynsgroup.com/journal/article/dental-concerns-of-children-with-cystic-fibrosis-an-overview>.
- O'Donnell, L. E., K. Smith, C. Williams, C. J. Nile, D. F. Lappin, D. Bradshaw, M. Lambert, et al. « Dentures are a reservoir for respiratory pathogens ». *Journal of prosthodontics* 25, n° 2 (2016): 99-104. <https://doi.org/10.1111/jopr.12342>.
- Paccou, J., N. Zeboulon, C. Combescure, L. Gossec, et B. Cortet. « The prevalence of osteoporosis, osteopenia, and fractures among adults with cystic fibrosis : a systematic literature review with meta-analysis ». *Calcified tissue international* 86, n° 1 (2010): 1-7.
<https://doi.org/10.1007/s00223-009-9316-9>.
- Pawlaczyk-Kamieńska, T., M. Borysewicz-Lewicka, et H. Batura-Gabryel. « Salivary biomarkers and oral microbial load in relation to the dental status of adults with cystic fibrosis ». *Microorganisms* 7, n° 12 (2019): 692.
- Pawlaczyk-Kamieńska, T., M. Borysewicz-Lewicka, R. Śniatała, H. Batura-Gabryel, et S. Cofta. « Dental and periodontal manifestations in patients with cystic fibrosis : a systematic review ». *Journal of cystic fibrosis* 18, n° 6 (2019): 762-71.
- Pawlaczyk-Kamieńska, T., R. Śniatała, H. Batura-Gabryel, M. Borysewicz-Lewicka, et S. Cofta. « Periodontal status and subgingival biofilms in cystic fibrosis adults ». *Polish journal of microbiology* 68, n° 3 (2019): 377-82. <https://doi.org/10.33073/pjm-2019-040>.
- Peker, S., B. Kargul, I. Tanboga, T. Tunali-Akbay, A. Yarat, F. Karakoc, R. Ersu, et E. Dagli. « Oral health and related factors in a group of children with cystic fibrosis in Istanbul, Turkey ». *Nigerian journal of clinical practice* 18, n° 1 (2015): 5.
- Primosch, R. E. « Tetracycline discoloration, enamel defects, and dental caries in patients with cystic fibrosis ». *Oral surgery, oral medicine, oral pathology* 50, n° 4 (1980): 301-8.
[https://doi.org/10.1016/0030-4220\(80\)90411-9](https://doi.org/10.1016/0030-4220(80)90411-9).
- Haute autorité de santé. « Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) mucoviscidose », 2017. https://www.has-sante.fr/jcms/c_2792719/fr/mucoviscidose.
- Putman, M. S., A. Anabtawi, T. Le, V. Tangpricha, et I. Sermet-Gaudelus. « Cystic fibrosis bone disease treatment : current knowledge and future directions ». *Journal of cystic fibrosis* 18 (2019): S56-65. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2019.08.017>.

- Ridley, K., et M. Condren. « Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor : the first triple-combination cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulating therapy ». *The journal of pediatric pharmacology and therapeutics* 25, n° 3 (2020): 192-97. <https://doi.org/10.5863/1551-6776-25.3.192>.
- Rivas Caldas, R., F. Le Gall, K. Revert, G. Rault, M. Virmaux, S. Gouriou, G. Héry-Arnaud, G. Barbier, et S. Boisramé. « Pseudomonas aeruginosa and periodontal pathogens in the oral cavity and lungs of cystic fibrosis patients : a case-control study ». *Journal of clinical microbiology* 53, n° 6 (2015): 1898-1907. <https://doi.org/10.1128/JCM.00368-15>.
- Robinson, N. B., et E. DiMango. « Prevalence of gastroesophageal reflux in cystic fibrosis and implications for lung disease ». *Annals of the american thoracic society* 11, n° 6 (2014): 964-68. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201401-044FR>.
- Saint-Criq, V., et M. A. Gray. « Role of CFTR in epithelial physiology ». *Cellular and molecular life sciences* 74, n° 1 (2017): 93-115. <https://doi.org/10.1007/s00018-016-2391-y>.
- Scannapieco, F. A. « Role of oral bacteria in respiratory infection ». *Journal of periodontology* 70, n° 7 (1999): 793-802. <https://doi.org/10.1902/jop.1999.70.7.793>.
- Schmalz, G., H. Wendorff, A. Marcinkowski, G. Weinreich, H. Teschler, R. Haak, U. Sommerwerck, et D. Ziebolz. « Oral health related quality of life depending on oral health and specific factors in patients after lung transplantation ». *The clinical respiratory journal* 12, n° 2 (2018): 731-37. <https://doi.org/10.1111/crj.12625>.
- Scoffone, V. C., L. R. Chiarelli, G. Trespidi, M. Mentasti, G. Riccardi, et S. Buroni. « Burkholderia cenocepacia infections in cystic fibrosis patients : drug resistance and therapeutic approaches ». *Frontiers in microbiology* 8 (2017): 1592. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.01592>.
- Sermet-Gaudelus, I., M. Castanet, J. C. Souberbielle, et E. Mallet. « Minéralisation osseuse et mucoviscidose ». *Archives de pédiatrie* 16, n° 6 (2009): 616-18. [https://doi.org/10.1016/S0929-693X\(09\)74088-6](https://doi.org/10.1016/S0929-693X(09)74088-6).
- Teeters, A., J. R. Gurenlian, et F. Atherton Picketts. « Treating patients with cystic fibrosis ». *Dimensions of dental hygiene*, 2013. <https://dimensionsofdentalhygiene.com/article/treating-patients-with-cystic-fibrosis/>.
- Terzian, E. C., et R. E. Schneider. « Management of the patient with cystic fibrosis in oral and maxillofacial surgery ». *Journal of oral and maxillofacial surgery* 66, n° 2 (2008): 349-54. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2006.11.050>.
- Walterspacher, S., C. Fuhrmann, M. Germann, P. Ratka-Krüger, et W. Windisch. « Dental care before lung transplantation : are we being too rigorous ? » *The clinical respiratory journal* 7, n° 2 (2013): 220-25. <https://doi.org/10.1111/j.1752-699X.2012.00308.x>.

- Zhou, Y., S. Jiang, K. Y. Li, E. C. M. Lo, et X. Gao. « Association between oral health and upper respiratory tract infection among children ». *International dental journal* 68, n° 2 (2018): 122-28. <https://doi.org/10.1111/idj.12335>.
- Zirbes, J., et C. E. Milla. « Cystic fibrosis related diabetes ». *Paediatric respiratory reviews* 10, n° 3 (2009): 118-23. <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2009.04.004>.

Table des figures

Figure 1 : Principales fonctions régulatrices de la protéine CFTR	6
Figure 2 : Algorithme de dépistage néonatal de la mucoviscidose.....	9
Figure 3 : Récapitulatif des conséquences cliniques de la mucoviscidose.....	10
Figure 4 : Diagramme de test à P.aeruginosa	24
Figure 5 : Diagramme de recherche et d'inclusion des articles dans la revue narrative de littérature sur les conséquences orales de la mucoviscidose.....	32
Figure 6 : Diagramme de Keyes (1963) modifié avec les facteurs associés à la mucoviscidose	42
Figure 7 : Organigramme de la prise en charge du patient mucoviscidose au cabinet dentaire.....	59
Figure 8 : Organigramme de la prise en charge du patient mucoviscidose au cabinet dentaire en cas de comorbidités.....	60

Table des tableaux

Tableau 1 : Tableau présentant les différents groupes pour la mutation du gène CFTR/	7
Tableau 2 : Récapitulatif des résultats des 3 revues systématiques et 1 littérature overview.....	33
Tableau 3 : Récapitulatif de la revue narrative de la littérature	35

Vu, le Directeur de thèse

Vu, le Doyen de l'UFR d'Odontologie

Docteur Marion FLORIMOND

Professeur Louis MAMAN

Vu, le Président d'Université de Paris

Professeur Christine CLERICI

Pour le Président et par délégation,

Le Doyen Louis MAMAN

**Mucoviscidose et santé orale : guide de prise en charge à
destination du chirurgien-dentiste**

Lucie Lecot. Mucoviscidose et santé orale : guide de prise en charge à destination du chirurgien-dentiste. 2021. 70 p. ill., tabl. Réf. bibliographiques p.62-68

Sous la direction de Mme le Docteur Marion Florimond

Université de Paris
UFR d'Odontologie - Montrouge
1, rue Maurice Arnoux - 92120 Montrouge