



HAL
open science

Évaluation de l'état de santé orale des patients adultes atteints de mucoviscidose : mise en place d'une étude transversale par questionnaire

Alexis Marin

► **To cite this version:**

Alexis Marin. Évaluation de l'état de santé orale des patients adultes atteints de mucoviscidose : mise en place d'une étude transversale par questionnaire. Sciences du Vivant [q-bio]. 2023. dumas-04232826

HAL Id: dumas-04232826

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04232826v1>

Submitted on 9 Oct 2023

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.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2 - L 335.10



UNIVERSITÉ PARIS CITÉ

FACULTÉ DE SANTÉ

UFR D'ODONTOLOGIE

Année 2023

N° D101

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

Présentée et soutenue publiquement le : 6 juillet 2023

Par

Alexis MARIN

**Évaluation de l'état de santé orale des patients adultes atteints de
mucoviscidose : mise en place d'une étude transversale par
questionnaire**

Dirigée par Mme le Professeur Marjolaine Gosset

JURY

Mme le Professeur Tchilalo Boukpassi

Président

Mme le Professeur Marjolaine Gosset

Assesseur

Mme le Docteur Isabelle Fouilloux

Assesseur

Mme le Docteur Marion Florimond

Assesseur

Mme le Docteur Lucie Lecot

Invité



L'auteur s'engage à respecter les droits des tiers, et notamment les droits de propriété intellectuelle. Dans l'hypothèse où la thèse d'exercice comporterait des éléments protégés par un droit quelconque, l'auteur doit solliciter les autorisations nécessaires à leur utilisation, leur reproduction et leur représentation, auprès du ou des titulaires des droits. Le droit de citations doit s'exercer avec rigueur et discernement. Certaines citations peuvent comporter un extrait textuel de la source. Cet extrait textuel doit être relativement court (une quinzaine de lignes tout au plus), mis entre guillemets ou clairement séparé du corps du texte et bien évidemment référencé en citation. En ce qui concerne la citation sans extrait textuel (mention d'idées ou concepts originaux, données chiffrées, figures, etc.), il faut également en citer la source. Toute figure, tableau, graphique reproduit doit également être accompagné de la citation de la source. L'auteur est responsable du contenu de sa thèse d'exercice. Il garantit l'Université contre tout recours. Elle ne pourra en aucun cas être tenue responsable de l'atteinte aux droits d'un tiers.

Alexis MARIN

Tableau des enseignants de l'UFR d'Odontologie

DÉPARTEMENTS	DISCIPLINES	PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS	MAÎTRES DE CONFÉRENCES
1. DÉVELOPPEMENT, CROISSANCE ET PRÉVENTION	ODONTOLOGIE PÉDIATRIQUE	Mme M. AUJAY DE LA DURE-MOLLA Mme É. DURSUN Mme S. VITAL	M. P.-J. BERAT (MCU associé) Mme A.-L. BONNET M. F. COURSON Mme M. RIOU (MCU associé) Mme A. VANDERZWALM
	ORTHOPÉDIE DENTO-FACIALE	Mme E. LE NORCY	M. C. DUNGLAS M. P. GARREC Mme A. KAMOUN Mme B. VI-FANE
	PRÉVENTION, ÉPIDÉMIOLOGIE, ÉCONOMIE DE LA SANTÉ ET ODONTOLOGIE LÉGALE	Mme S. AZOGUI-LEVY M. P. PIRNAY	Mme A.-C. BAS Mme A. GERMA Mme V. SMAIL-FAUGERON Mme A. TENENBAUM
2. CHIRURGIE ORALE, PARODONTOLOGIE, BIOLOGIE ORALE	PARODONTOLOGIE	Mme F. ANAGNOSTOU M. M. BIOSSE DUPLAN Mme M.-C. CARRA Mme M.-L. COLOMBIER Mme M. GOSSET	M. A. BRUN M. D. GUEZ M. S. JUNGO (MCU associé) M. S. KERNER
	CHIRURGIE ORALE	Mme G. LESCAILLE M. L. MAMAN Mme L. RADOÏ M. Y. ROCHE	Mme V. BAAROUN M. B. COURRIER Mme A.-L. EJEIL M. F. GAULTIER M. N. MOREAU M. T. NGUYEN Mme J. ROCHEFORT Mme I. TAÏHI M. H. TARRAGANO
	BIOLOGIE ORALE	Mme A. C. AZEVEDO (PU associée) Mme C. BARDET (PR) Mme A. BERDAL Mme C. CHAUSSAIN M. V. DESCROIX M. B. FOURNIER M. B. GOGLY Mme R. KOZYRAKI Mme S. SÉGUIER	Mme C. ANDRIQUE (MCU associée) M. C.-D. ARRETO M. J. BOUCHET (MCF) Mme H. CHARDIN M. P. COLLIN Mme M.-H. COTTET Mme A. COUDERT (MCF) M. F. FERRÉ Mme C. GORIN Mme S. HOUARI-MEJRI Mme J. ISAAC (MCF) M. O. LE MAY M. G. LIGNON (MCU associé) Mme N NOWWAROTE (MCU associé) M. B. PAIVA (MCF)
3. RÉHABILITATION ORALE (DÉBUT)	DENTISTERIE RESTAURATRICE ENDODONTIE	Mme T. BOUKPESSI M. P. COLON Mme C. GAUCHER	Mme F. BERÈS Mme C. BESNAULT M. É. BONTE Mme A.-M. COLLIGNON M. F. DECUP Mme A. HARTMANN M. G. KUHN Mme C. MESGOUÉZ-MENEZ Mme C. MOCQUOT Mme N. PRADELLE PLASSE Mme M. ZANINI

DÉPARTEMENTS	DISCIPLINES	PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS	MAÎTRES DE CONFÉRENCES
3. RÉHABILITATION ORALE (SUITE)	PROTHÈSES	Mme M.-V. BERTERETCHE Mme A. BRAUD M. O. FROMENTIN M. C. RIGNON-BRET M. B. TAVERNIER Mme C. WULFMAN	M. J.-M. CHEYLAN Mme H. CITTERIO Mme M.-J. CRENN M. M. DAAS M. D. DOT M. L. DUPAGNE (MCU associé) M. N. EID M. S. ESCURE Mme I. FOUILLOUX Mme L. FRIEDLANDER M. P. GATEAU M. D. MAURICE M. P. MOULIN M. P. RENAULT Mme É. SARFATI M. J.-E. SOFFER M. P. TRAMBA
	FONCTION-DYSFONCTION, IMAGERIE, BIOMATÉRIAUX	M. Y. BOUCHER Mme L. JORDAN M. J.-F. N'GUYEN M. B. SALMON	M. J.-P. ATTAL M. C. AZEVEDO Mme R. BENBELAÏD Mme A. BENOÎT A LA GUILLAUME (MCF) Mme J. BOSCO M. D. BOUTER M. J.-L. CHARRIER M. M. CHERRUAU M. H. DIAKONOFF (MCU associé) M. R. FELIZARDO M. B. FLEITER M. P. FRANÇOIS Mme F. MANGIONE M. A. PORPORATI (MCU associé) Mme F. TILOTTA
PROFESSEURS ÉMÉRITES		M. C. BÉRENHOLC M. P. BOUCHARD Mme M.-L. BOY-LEFÈVRE Mme M. FOLLIGUET Mme M. WOLIKOW M. R. GARCIA M. J.-J. LASFARGUES M. A. LAUTROU M. G. LEVY	M. B. PELLAT Mme A. POLIARD M. J.-L. SAFFAR

Liste mise à jour le 28 septembre 2022

Remerciements

À Mme le Professeur Tchilalo Boukpepsi ; Docteur en Chirurgie dentaire ; Docteur de l'Université Paris Descartes ; Habilitée à Diriger des Recherches ; Professeur des Universités, UFR d'Odontologie – Paris Cité ; Praticien Hospitalier, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris ;

Pour me faire l'honneur de présider cette thèse d'exercice. Merci pour votre bienveillance et votre gentillesse que se soit à l'Université ou à l'Hôpital Charles-Foix où j'ai eu la chance d'apprendre à vos côtés. Veuillez trouver ici le témoignage de ma plus sincère reconnaissance.

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 – Paris Cité ; Praticien Hospitalier, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris ;

Pour m'avoir fait l'honneur de diriger cette thèse. Merci pour votre gentillesse, votre écoute et tous les enseignements que vous m'avez appris au cours de toutes ces années d'externat et lors de mes premiers pas d'attaché à vos côtés. Je vous remercie également pour votre rigueur et votre implication sans lesquelles ce travail de thèse ne serait pas ce qu'il est aujourd'hui. J'espère avoir la chance de continuer à apprendre auprès de vous. Veuillez trouver ici le témoignage de ma plus grande admiration et de ma sincère gratitude.

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

Pour me faire le plaisir d'être membre de ce jury. Merci pour votre bienveillance et votre implication durant toutes mes années d'externat. Veuillez trouver ici le témoignage de ma sincère gratitude et de mon plus grand respect.

À Mme le Docteur Marion Florimond ; Docteur en Chirurgie dentaire ; Chef de Clinique des Universités - Assistant associé des Hôpitaux, UFR d'Odontologie - Université Paris Cité ;

Pour me faire l'honneur de participer à ce jury. Merci pour votre bienveillance et votre gentillesse durant toutes mes années d'externat. Votre présence fut des plus rassurantes durant ces débuts qui peuvent être stressants par moment. Je vous remercie pour votre implication et votre disponibilité sans faille. Veuillez trouver ici le témoignage de ma sincère gratitude et de mon plus grand respect.

À Mme le Docteur Lucie Lecot, Docteur en Chirurgie dentaire ; Chef de Clinique des Universités - Assistant associé des Hôpitaux, UFR d'Odontologie - Université Paris Cité ;

Les mots sont difficiles pour exprimer ma gratitude envers vous. Que de chemin parcouru depuis notre rencontre. Au travers de notre binôme hospitalier j'ai eu la chance d'apprendre énormément à vos côtés et ce toujours dans une ambiance des plus agréables. Merci de m'avoir accueilli, formé, assisté et d'avoir initié ce travail de thèse sur un sujet aussi intéressant qu'ambitieux. Veuillez trouver ici l'expression de mes remerciements et de mon amitié la plus sincère.

À l'association Vaincre La Mucoviscidose et notamment Mme Anne Sophie Duflos (Adjointe directrice Pôle Santé et Qualité des Soins de l'association VLM) et M. Cyril Kudjawu (alors Directeur, Pôle Santé et Qualité des Soins de l'association VLM) ;

Pour leur aide précieuse dans l'élaboration du questionnaire faisant l'objet de ce manuscrit de thèse. Veuillez trouver ici l'expression de mes remerciements les plus sincères.

Résumé et indexation en français et anglais

Résumé :

La mucoviscidose est une maladie rare héréditaire à transmission autosomique récessive, touchant 1 naissance sur 4700 en France. Plusieurs études ont exploré des liens entre santé bucco-dentaire et mucoviscidose, et certaines ont montré des associations avec des modifications des paramètres salivaires ainsi qu'une augmentation des risques carieux, érosif et parodontal. Cependant, la majorité des études ont été effectuées sur une population pédiatrique et des informations sur la population adultes sont nécessaires. De plus, au fil des années, les preuves de l'impact de la santé orale sur la santé générale ne cessent de grandir. Il semble ainsi essentiel de mettre à jour l'état des connaissances sur la santé bucco-dentaire des patients atteints de mucoviscidose dans le but de l'améliorer, si nécessaire. L'objectif de ce travail de thèse est de présenter l'établissement d'un protocole de recherche transversale, par enquête, auprès d'une population de patients adultes atteints de mucoviscidose, évaluant le suivi buccodentaire, les habitudes de santé orale, les risque carieux, érosif et parodontal et la qualité de vie orale. Ce travail est développé en collaboration avec l'Association Vaincre La Mucoviscidose et la Filière Maladies Rares pour la Mucoviscidose.

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 a rare hereditary disease with a recessive autosomal transmission, affecting 1 in 4700 births in France. Several studies have explored links between oral health and cystic fibrosis, and some of them have shown associations with changes in salivary parameters as well as increased carious, erosive and periodontal risks. However, the majority of studies have been performed on a pediatric population and information on the adult population is needed. Furthermore, over the years, the evidence of the impact of oral health on general health continues to grow. Therefore it seems essential to update the knowledge about oral health of cystic fibrosis patients in order to improve it, if necessary. The objective of this thesis work is to present the establishment of a cross-sectional research protocol, by survey, with a population of adult patients with cystic fibrosis, evaluating oral follow-up, oral health habits, carious, erosive and periodontal risk and oral quality of life. This work is developed in collaboration with the Association Vaincre La Mucoviscidose and the Rare Diseases Network for Mucoviscidose (Filière Muco CFTR).

Branch or specialty:

Oral Medicine

English keywords (MeSH) :

Comorbidity ; Patient Care Management

Publication type (MeSH) :

Academic Dissertation

Liste des abréviations

- Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé : ANSM
- Amélioration du service medical rendu : ASMR
- Bronchopneumopathies chroniques obstructives : BPCO
- Capacité vitale force: CVF
- Child Oral Health impact profil: COHIP
- Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés : CNIL
- Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator : CFTR
- Code de la Santé Publique : CSP
- Comité de protection des personnes : CPP
- Centres de Ressources et de Compétences de la Mucoviscidose : CRCM
- Cystic fibrosis: CF
- Cystic fibrosis questionnaire: CFQ
- Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator: CFTR
- Geriatric Oral Health Assessment Index: GOHAI
- Haute autorité de santé: HAS
- Institut National de la Statistique et des Études Économiques : INSEE
- Oral Health Impact Factor-14: OHIP-14
- Oral Health Related Quality of Life: OHRQoL
- Oral Impacts on Daily Performances: OIDP
- Organisation mondiale de la santé : OMS
- Periodontal Screening Score : PESS
- Pseudomonas aeruginosa: *P.a*
- Quality of well being : QWB
- Recherche impliquant la personne humaine : RIPH
- Relux gastro-oesophagien : RGO
- Risque carieux individuel RCI
- Short form-36 : SF-36
- Sickness Impact : SIP
- Streptococcus mutans : *S.m*
- Vaincre la mucoviscidose : VLM

- Volume maximal expiratoire par seconde VEMS

Table des matières

INTRODUCTION	3
1 : CONTEXTE SCIENTIFIQUE : MUCOVISCIDOSE - GENERALITES	5
1.1 EPIDEMIOLOGIE	5
1.2 PHYSIOPATHOLOGIE	8
1.3 LES THERAPEUTIQUES DE LA MUCOVISCIDOSE.....	10
1.3.1 <i>Prise en charge digestive et nutritionnelle</i>	10
1.3.2 <i>Prise en charge respiratoire</i>	10
1.3.3 <i>Prise en charge du diabète associé à la mucoviscidose</i>	11
1.3.4 <i>Nouvelles thérapeutiques : les modulateurs du gène CFTR</i>	11
2 MUCOVISCIDOSE ET SANTE ORALE	13
2.1 MODIFICATION DES PARAMETRES SALIVAIRES ET MUCOVISCIDOSE	13
2.1.1 <i>Rôle de la salive</i>	13
2.1.2 <i>Expression du canal CFTR dans les glandes salivaires</i>	15
2.1.3 <i>Synthèse des études sur le lien entre salive et mucoviscidose</i>	15
2.2 MALADIE PARODONTALE ET MUCOVISCIDOSE	18
2.2.1 <i>Rappel sur la maladie parodontale</i>	18
2.2.2 <i>Maladie parodontale et maladie respiratoire</i>	19
2.2.3 <i>Modifications des paramètres parodontaux chez les patients atteints de mucoviscidose</i>	20
2.2.4 <i>Communication entre microbiote bactérien oral et pulmonaire chez les patients CF</i>	23
2.3 MALADIE CARIEUSE, EROSIVE ET MUCOVISCIDOSE.....	27
2.3.1 <i>Maladie carieuse</i>	27
2.3.2 <i>Maladie érosive</i>	28
2.4 QUALITE DE VIE ORALE	29
2.4.1 <i>Qualité de vie</i>	29
2.4.2 <i>Qualité de vie orale</i>	30
2.4.3 <i>Qualité de vie orale des patients CF</i>	30
3: ÉTUDE E-MUCODENT : MISE EN PLACE DE L'ÉTUDE	31
3.1 OBJECTIF DE L'ÉTUDE	31
3.2 METHODE	32
3.2.1 <i>Type d'étude</i>	32
3.2.2 <i>Partenaires et élaboration du projet</i>	32
3.2.3 <i>Recueil et circuit des données</i>	34

3.2.4 Critères d'inclusion /exclusion	35
3.3 PRESENTATION DU CONTENU DU QUESTIONNAIRE.....	35
3.3.1 Données socio-démographiques.....	35
3.3.2 Données médicales.....	36
3.3.3 Données dentaires.....	40
3.3.4 Avantages et limites de ce travail.....	47
CONCLUSION.....	48
BIBLIOGRAPHIE	49
TABLE DES FIGURES.....	54
TABLE DES TABLEAUX.....	55
ANNEXES.....	56

Introduction

La mucoviscidose ou *cystic fibrosis* (CF) est une maladie rare héréditaire ayant des conséquences graves sur la santé et le quotidien des individus atteints. Plusieurs manifestations systémiques la caractérisent, principalement des atteintes pulmonaires et digestives. Bien que la pathologie soit bien connue du grand public, le lien entre mucoviscidose et santé orale reste flou et souvent méconnu que ce soit pour les médecins mais aussi pour les chirurgiens dentistes qui peuvent se sentir désemparés face au manque de protocoles concernant la prise en charge bucco-dentaire de ces patients.

Ce constat a été le point de départ du travail de la thèse « Mucoviscidose et santé orale : guide de prise en charge à destination du chirurgien-dentiste » effectué par le Docteur LECOT Lucie, réalisé en collaboration avec le Centre de Ressource et de Compétences pour la Mucoviscidose (CRCM). Ce travail avait pour but la réalisation d'une revue de littérature concernant les liens entre mucoviscidose et santé orale ainsi que la rédaction d'un guide de prise en charge à l'attention des chirurgiens dentistes. Dans ce travail, un état des lieux a été établi concernant les liens entre mucoviscidose, maladie parodontale, maladie carieuse, érosive et paramètres salivaires. Mais ce travail s'est heurté à plusieurs problèmes avec notamment un faible nombre d'études ciblant les patients CF adultes et un faible échantillon de la population étudiée par études limitant le niveau de preuve suffisant.

Dans la continuité du travail réalisé par le Dr Lecot, et à la lumière du manque d'études sur le lien mucoviscidose - santé orale chez les patients CF adultes, le projet Mucodent est né. Cette étude ouverte en 2021 et portée par le Pr Marjolaine Gosset et le Dr Marion Florimond de l'Hôpital Charles Foix, en collaboration avec le Pr Burgel du CRCM adulte de l'Hopital Cochin, est une étude observationnelle transversale dont les objectifs sont de comparer la prévalence des maladies dentaires et parodontales entre des individus atteints de mucoviscidose et des individus sains appariés en sexe et en âge. Malheureusement, à ce jour, le nombre de patients inclus reste faible avec pour le moment 9 patients CF et 4 patients contrôles (1ère inclusion le 16 mars 2022). Ceci a motivé la mise en place d'une autre étude nommée e-mucodent dont ce manuscrit va présenter le protocole.

e-mucodent est une étude transversale par enquête nationale auprès des patients adultes atteints de mucoviscidose (plus de 4000 en France), élaborée avec l'Association Vaincre la Mucoviscidose et en collaboration avec la Filière Maladies Rares Muco-CFTR. Elle a pour objectif d'évaluer par des questionnaires validés dans la littérature les habitudes d'hygiène orale et de suivi bucco-dentaire, les

risques d'être atteint de maladie orale (parodontale, carieuse, érosive) et la qualité de vie orale de ces patients. Les données recueillies permettront, nous l'espérons, d'améliorer les connaissances sur l'état de santé orale des patients atteints de mucoviscidose et d'apporter des éléments de compréhension sur les liens existants entre santé orale et mucoviscidose. Le travail de ce manuscrit présente la mise en place et le protocole de cette étude.

1 : Contexte scientifique : Mucoviscidose - Généralités

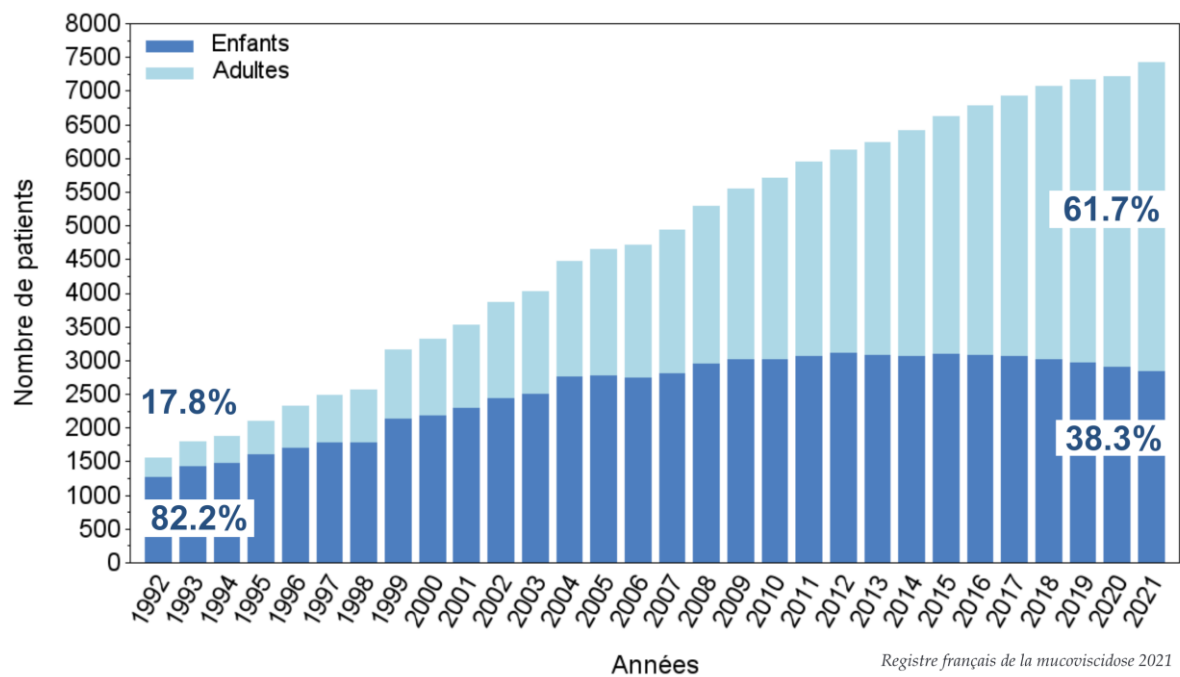
1.1 Epidémiologie

La mucoviscidose est la maladie génétique grave la plus fréquente parmi la population caucasienne. En Europe, 1 nouveau né sur 3000 est concerné. Il existe cependant des disparités entre les populations avec une incidence de 1/1 400 en Irlande et 1/25 000 en Finlande (1). En France, selon une estimation de l'Inserm, 200 enfants atteints de mucoviscidose naissent chaque année, ce qui fait une moyenne d'un 1/4 500 nouveaux-nés, avec une disparité régionale forte due aux socles génétiques locaux. Par exemple, en Languedoc-Roussillon la maladie concerne 1/7 000-8 000 nouveaux-nés contre 1/3 000 nouveaux-nés en Bretagne (2).

Selon le bilan de données 2021 du registre français de la mucoviscidose (3), en 2021, la population globale de patients CF continue sa croissance (+1,8%) et compte 7513 patients recensés (voir tableau 1). L'âge moyen poursuit son augmentation pour atteindre 25 ans. La proportion de la population adulte augmente également pour représenter 61,7% (voir figure 1) confirmant que les patients vivent plus longtemps ce qui est aussi visible sur la pyramide des âges (voir figure 2) où l'on voit bien que la population adulte représente maintenant une part majoritaire de la population de patient CF. Une augmentation de l'âge médian au décès qui est maintenant de 37,8 ans est également constatée.

Cette augmentation du nombre de patients adultes est le fruit d'une amélioration globale de la prise en charge des patients CF avec notamment ces dernières années l'arrivée de nouvelles thérapies, les modulateurs du gène CFTR, aux effets bénéfiques spectaculaires. Leur mode d'action sera brièvement développé dans la partie suivante « 1.3.4 Nouvelles thérapeutiques ». Parmi ces nouveaux médicaments, nous pouvons citer le Kaftrio® qui est prescrit chez 30 % des patients CF français soit 2 200 personnes. L'arrivée de ce médicament est une vraie révolution dans la lutte contre cette maladie, avec une diminution du nombre de patients ayant recours à une greffe pulmonaire passant de 17 en 2021 contre 86 en 2019. La prescription de cures d'antibiotiques en intra-veineuse a aussi diminué de 29 % en 2019 à 19% en 2021 (3).

Figure 1 : Évolution du nombre de patients depuis 1992



Registre français de la mucoviscidose 2021

Source : Dehillotte et Lemonnier, « Registre français de la mucoviscidose bilan de données 2021 », 2022.

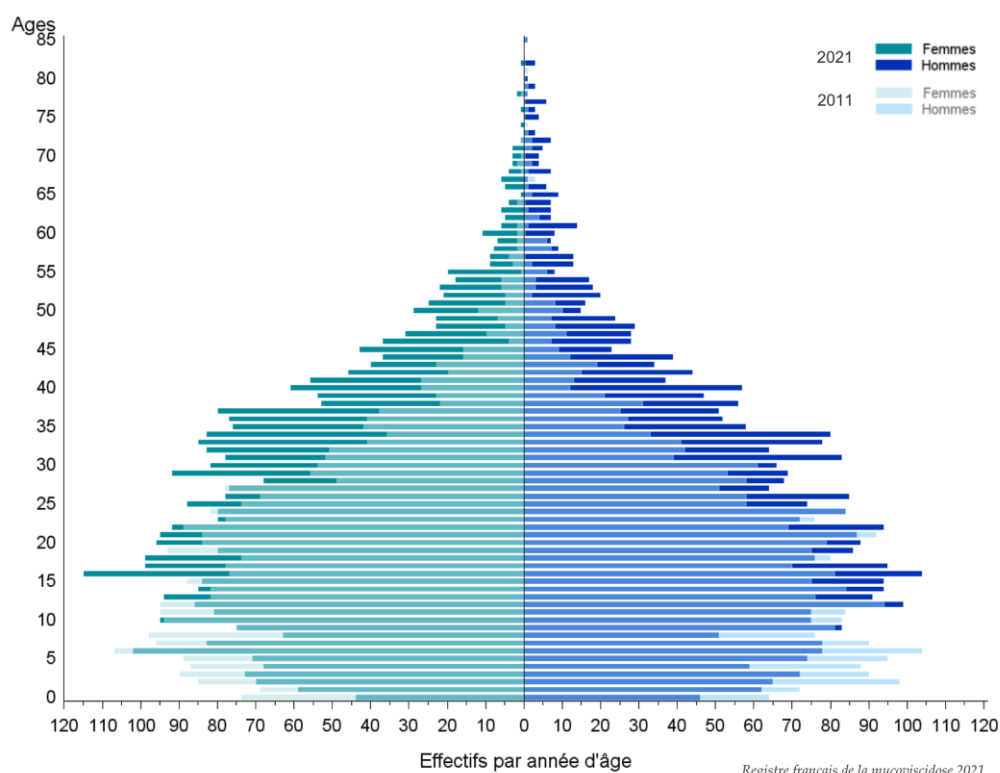
Tableau 1 : Évolution annuelle des principaux indicateurs

Indicateurs	Années d'enquête										
	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Patients recensés*	5966	6133	6250	6429	6629	6783	7075	7179	7286	7379	7513
Patients vus dans l'année**	5954	6121	6239	6415	6619	6776	6932	7070	7160	7216	7418
Enfants	3066	3105	3084	3068	3093	3078	3060	3012	2968	2907	2842 (38.3%)
Adultes	2888	3016	3155	3347	3526	3698	3872	4058	4192	4309	4576 (61.7%)
+ de 40 ans	399	452	510	588	670	759	826	911	986	1055	1218 (16.4%)
Hommes	3084	3165	3223	3315	3441	3546	3616	3683	3739	3750	3851 (51.9%)
Femmes	2870	2956	3016	3100	3178	3230	3316	3387	3421	3466	3567 (48.1%)
Age moyen (années)	19.1	19.5	20.1	20.7	21.2	21.8	22.3	22.9	23.4	23.9	24.8
Age médian (années)	17.4	17.8	18.2	18.9	19.3	19.9	20.3	20.9	21.3	21.9	22.8
Age minimum (années)	0	0.1	0.1	0	0	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0
Age maximum (années)	88	86.8	82.5	82.8	83.2	84.1	85.1	86.1	84.6	85.6	86.6

Registre français de la mucoviscidose 2021

Source : Dehillotte et Lemonnier, « Registre français de la mucoviscidose bilan de données 2021 », 2022

Figure 2 : Pyramide des âges

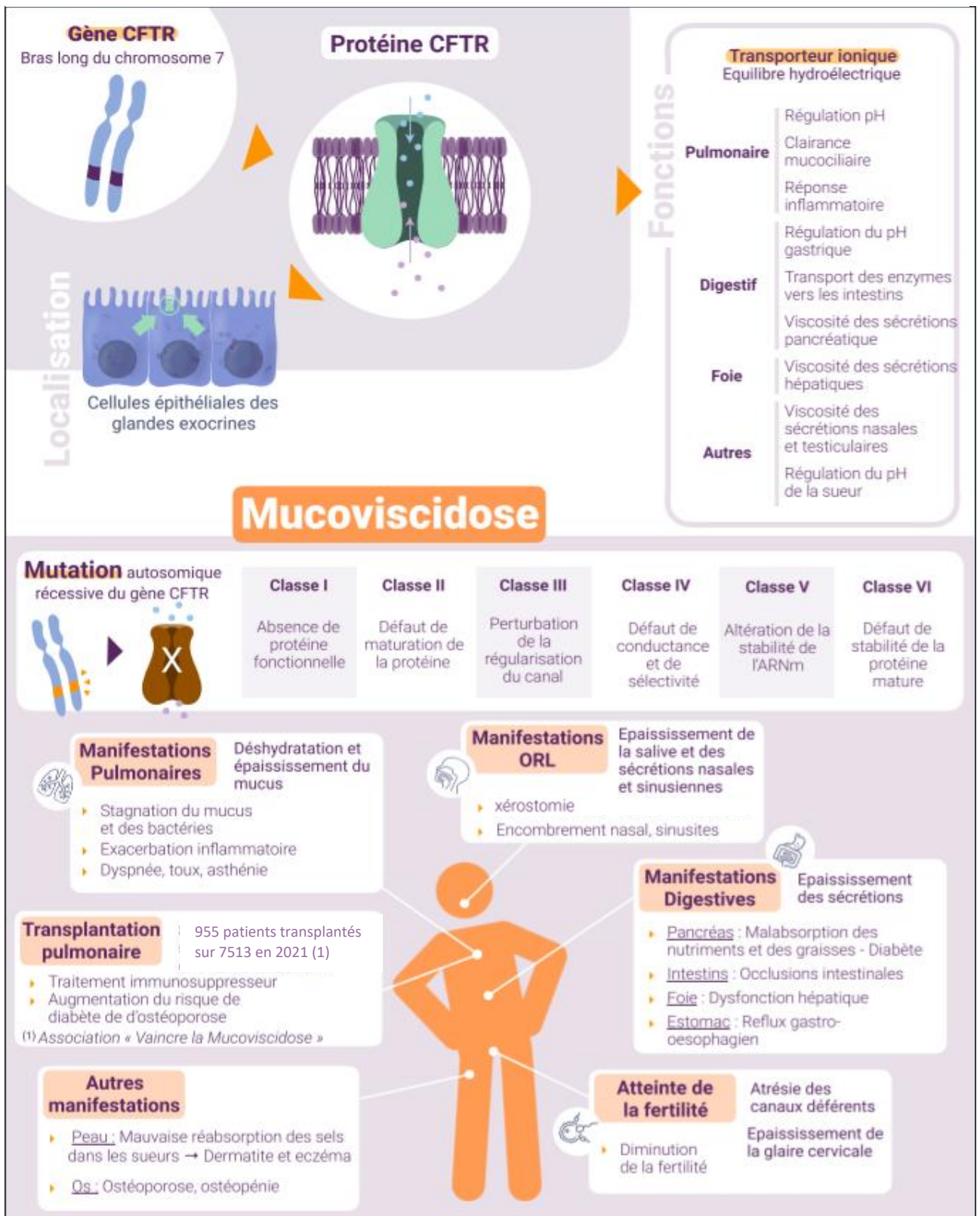


Source : Dehillotte et Lemonnier, « Registre français de la mucoviscidose bilan de données 2021 », 2022

1.2 Physiopathologie

La mucoviscidose est une maladie héréditaire à transmission autosomique récessive, c'est-à-dire que les individus atteints ont reçu un allèle muté du père mais aussi de la mère. Le gène responsable de la mucoviscidose est le gène CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator). Il code pour la protéine CFTR qui est un transporteur ionique membranaire intervenant dans la régulation du transport des ions chlorures au niveau de la membrane cellulaire. A ce jour, plus de 2000 mutations ont été identifiées, la plus fréquente et retrouvée chez environ 80 % des malades en France est la mutation F508del. Il existe une multitude de tableaux cliniques en fonction du type de mutation. Cependant, les repercussions concernent les mêmes organes, à savoir les voix respiratoires, le foie, le tube digestif, le tractus génital et les glandes sudoripares (Figure 3). Plus récemment, des repercussions sur les paramètres salivaires ont été identifiées chez les individus CF (3–6).

Figure 3 : Infographie détaillée des mécanismes physiologiques et pathologiques de la mucoviscidose



Source : Auteur d'après Lesueur, *Lien entre santé orale et mucoviscidose : état des connaissances actuelles et mise en place d'une étude observationnelle visant à caractériser l'état de santé orale des patients atteints de mucoviscidose*, 2022.

1.3 Les thérapeutiques de la mucoviscidose

De formidables avancées ont eu lieu au cours de ces 60 dernières années faisant passer la mucoviscidose d'une maladie mortelle pour les nouveaux nés et jeunes enfants à une maladie dont l'espérance de vie en France atteint pratiquement les 40 ans. La prise en charge thérapeutique des patients est avant tout pluridisciplinaire avec notamment la collaboration du CRCM, des médecins traitants, des kinésithérapeutes, des infirmiers, des psychologues et bien d'autres (3,7).

1.3.1 Prise en charge digestive et nutritionnelle

Pour faire face aux manifestations digestives de la mucoviscidose, un régime spécial est mise en place (3,7,8). Il se caractérise par :

- Une alimentation hypercalorique (environ 120-130 %) ;
- Une supplémentation en vitamines et minéraux (vitamine A, D, E, K, zinc, fer, sodium...) ;
- Et la prise d'enzymes pancréatiques (Creon®) pour faciliter la digestion.

En France, plus d'un quart des patients est atteint de reflux-gastro-oesophagien. Ces patients sont traités par des inhibiteurs de la pompe à protons (3).

1.3.2 Prise en charge respiratoire

La repercussion la plus importante de la mucoviscidose se situe au niveau pulmonaire, ce qui en fait un des enjeux majeurs dans la prise en charge des patients CF. Les traitements principaux au niveau respiratoire sont (3,7):

- Une kinésithérapie à visée respiratoire ;
- Une aérosolthérapie (antibiothérapie, corticoïdes inhalés, bronchodilatateurs, sérum salé hypertonique) ;
- Des corticoïdes oraux ;
- Et des antibiotiques per os ou en intra-veineuses.

Dans les atteintes pulmonaires les plus sévères, une greffe sera proposée.

1.3.3 Prise en charge du diabète associé à la mucoviscidose

Le diabète est une des principales co-morbidités retrouvées chez les patients CF avec en France 22,5 % de patients CF atteints en 2021. Le traitement principal est l'insulinothérapie associée à un régime alimentaire pauvre en aliments à indice glycémique élevé (3,7).

1.3.4 Nouvelles thérapeutiques : les modulateurs du gène CFTR

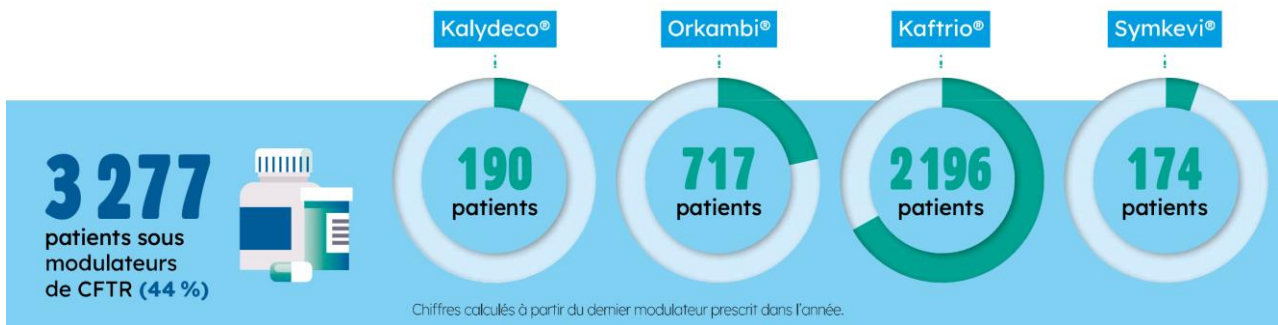
Ces dernières années, l'arrivée de nouvelles thérapies innovantes semblent marquer un tournant dans la prise en charge de la maladie et dans l'amélioration de la qualité de vie des patients CF. Ces nouveaux médicaments appartiennent à la famille des modulateurs de la protéine CFTR. Alors que les précédents traitements étaient symptomatiques, ces thérapies innovantes s'attaquent à l'étiologie de la pathologie c'est-à-dire l'anomalie de fonction de la protéine CFTR.

Les modulateurs de CFTR sont des petites molécules ayant pour but l'amélioration de la fonction des protéines mutantes de CFTR. Il existe 5 catégories de modulateurs (9) :

- Les potentiateurs : ils augmentent la probabilité d'ouverture du canal CFTR ;
- Les correcteurs : ils facilitent le transport de CFTR à la membrane cellulaire ;
- Les stabilisateurs : ils augmentent le temps de CFTR au niveau de la membrane cellulaire ;
- Les amplificateurs : ils augmentent le nombre de protéines CFTR ;
- Et les molécules permettant la traduction complète de la protéine CFTR (encore au stade experimental).

Parmi ces 5 catégories, seuls les potentialisateurs et les correcteurs possèdent une autorisation de mise sur le marché et restent encore restreint à certains patients CF. Les premiers essais cliniques concernant ces molécules ont été lancés en 2006. Le premier médicament, le Kalydeco® (Ivacaftor) est un potentiateur. Il a pu être mise au point et rendu disponible pour certains patients CF en France 2012. Depuis cette première application plusieurs modulateurs ont été mis sur le marché et de plus en plus de patients CF s'en voient prescrire (voir figure 4). Nous pouvons citer l'Orkambi® (Lumacaftor/ Ivacaftor) et le Symkevi® (Ivacaftor/ Tezacaftor).

Figure 4 : Répartition des traitements par modulateurs CFTR dans la population de patients CF français



Source : Auteur d'après Fiant, Jobbin, Vaincre la Mucoviscidose, « Statistiques et publications : focus 2021 », 2022.

En 2021, l'arrivée de Kaftrio® en France, une trithérapie formée par 3 modulateurs du gène CFTR que sont ivacaftor-tezacaftor-elexacaftor a permis une amélioration saisissante des principaux indicateurs : augmentation de la population et de l'âge moyen, baisse importante du recours à la greffe, allègement des traitements et une meilleure fécondité (3). En France en 2021

Avec l'arrivée de ces nouveaux médicaments, de nouvelles questions se posent quant à l'évolution de la mucoviscidose en une maladie chronique associée au vieillissement des patients et de nouveaux enjeux de santé vont se présenter, dont la santé bucco-dentaire.

2 Mucoviscidose et santé orale

Ce travail faisant suite à une thèse récente réalisée au sein de l'UFR d'odontologie de l'Université Paris Cité sur la santé orale et la mucoviscidose, nous rappellerons dans un premier temps, de façon synthétique, les conclusions du travail de revue bibliographique réalisé par le Dr Lecot portant sur des études jusqu'à 2020. Notons que la majorité des travaux alors identifiés concernait la population pédiatrique. Dans un second temps, nous présenterons les nouvelles études parues depuis (voir méthode de recherche bibliographique Annexe 2) et ciblant plus particulièrement des patients CF adultes, ce par domaine de l'odontologie (salive, maladies dentaires, maladies parodontales, qualité de vie).

En effet, cette mise à jour des connaissances nous a permis de construire le questionnaire de l'étude e-mucodent afin qu'elle puisse, nous l'espérons, apporter des informations précieuses sur les liens entre mucoviscidose et santé orale mais aussi sur les habitudes en santé orale des patients. Pour rappel, les recommandations de l'UFSBD (Union Française pour la Santé Bucco-dentaire) pour une bonne santé orale sont :

- 2 brossages par jour matin et soir pendant 2 min ;
- L'utilisation d'un dentifrice fluoré ;
- L'utilisation du fil dentaire ou brossettes ;
- Une visite au moins 1 fois par an chez le dentiste, et ce dès l'âge d'1 an ;
- Une alimentation variée et équilibrée ;
- La mastication d'un chewing-gum sans sucre après chaque prise alimentaire ;
- Le bain de bouche sans alcool comme complément d'hygiène.

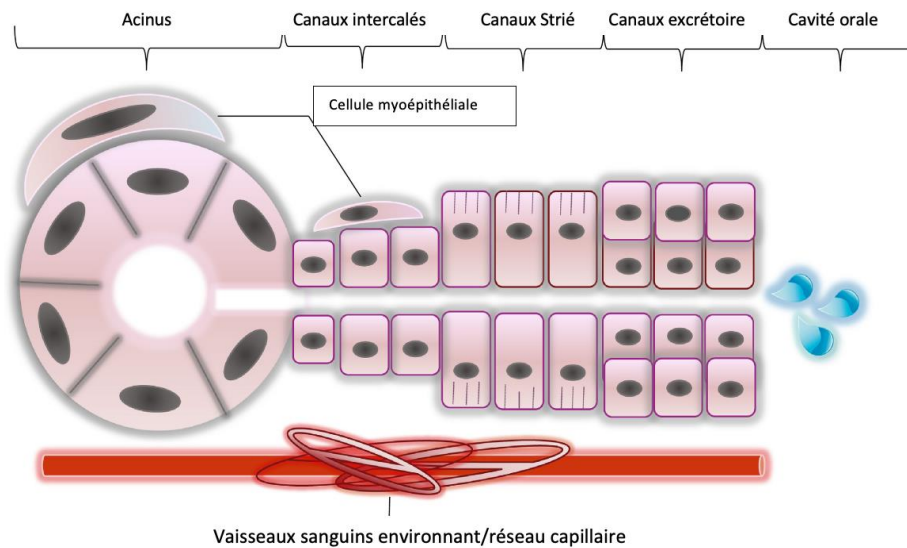
2.1 Modification des paramètres salivaires et Mucoviscidose

2.1.1 Rôle de la salive

La salive est un fluide biologique composé à 99 % d'eau, de protéines salivaires et de substances ioniques inorganiques (potassium, calcium, sodium chlore ...). Elle est produite par les glandes salivaires dites principales (submandibulaire, sublinguale et parotide) et par les glandes salivaires accessoires disséminées au sein de la cavité buccale. La sécrétion de la salive se fait en 2 étapes : premièrement, la salive primaire isotonique au plasma est formée par les cellules acineuses ; secondairement, le fluide salivaire évolue le long des conduits salivaires excrétoires (intercalés et

striés) où sont effectués de nombreux échanges ioniques aboutissant à la formation d'une salive hypotonique (voir figure 5).

Figure 5 : Formation de la salive



Source : Pedersen et al., « Salivary secretion in health and disease », 2018

Au niveau de la cavité buccale, la salive joue plusieurs rôles essentiels dans l'équilibre de l'environnement buccal (10) :

- Rôle de tampon contre les variations de pH ;
- Rôle physique avec un auto-nettoyage des surfaces et la lubrification des muqueuses par son flux continu ;
- Aide à la cicatrisation muqueuse notamment avec la présence d'histatine ;
- Propriétés biologiques anti-bactérienne, antivirale et antifongique.

Le rôle crucial de la salive est mis en évidence lorsqu'un ou tous ses paramètres (composition, viscosité, flux, pouvoir tampon, pH) sont altérés. Les causes d'altérations salivaires sont multiples et peuvent être de cause intrinsèque (ex : Syndrome de Sjögren, diabète non équilibré) ou extrinsèque (ex : prise de médicaments sialoprives, radiothérapie cervico-faciale).

Une diminution du débit salivaire entraîne (10) :

- Une diminution du pouvoir tampon et de la protection face aux attaques acides ;
- Une diminution des quantités d'enzymes et du taux d'IgA, ce qui provoque une baisse locale de l'immunité et une croissance des espèces bactériennes acidogènes ;
- Une diminution de l'autonettoyage et de la lubrification des muqueuses.

Les repercussions buccales sont multiples (10):

- Augmentation du risque carieux (diminution de l'auto-nettoyage, baisse de l'immunité, diminution du pouvoir tampon) ;
- Augmentation des lésions d'usure (diminution de la lubrification des surfaces dentaires et diminution du pouvoir tampon) ;
- Augmentation de l'inflammation gingivale (qui pourrait s'expliquer par une baisse du taux d'immunoglobulines et de certaines protéines salivaires) ;
- Augmentation du risque de développer une candidose orale (11).

2.1.2 Expression du canal CFTR dans les glandes salivaires

Le canal CFTR est exprimé au niveau des glandes salivaires, au niveau des cellules des acini de la membrane côté lumière des canaux mais aussi au niveau des cellules cylindriques des canaux striés dans la partie apicale (12–14). On peut donc supposer que les mutations CFTR pourraient altérer la physiologie salivaire en altérant les échanges électrolytiques intervenant lors de la formation de la salive. Compte tenu du caractère essentiel de la salive dans l'homéostasie buccale, nous avons étudié la littérature sur les modifications des paramètres salivaires des patients CF.

2.1.3 Synthèse des études sur le lien entre salive et mucoviscidose

La revue de littérature réalisée par le docteur Lecot au cours de sa thèse a conclu à partir de 3 articles dont 1 aperçu de la littérature ou « literal overview », que :

- Il existe une modification qualitative et quantitative de la salive, dont l'étude des repercussions sur les maladies carieuses et parodontales permettrait une meilleure prise en charge buccodentaire des patients CF.

Depuis la thèse du Dr Lecot une seule étude s'est intéressée au lien entre salive et mucoviscidose chez les patients adultes. Étant donné le peu de nouvelle étude parue nous avons également choisi d'inclure une étude un peu plus ancienne datant de 2019 figurant déjà dans le travail du Dr Lecot et qui s'intéressait déjà à un groupe de patient CF adulte.

L'étude de Pawlaczyk-Kamieńska et al. de 2019 (13) menée sur 22 patients CF et 22 patients sains de plus de 18 ans montre que plusieurs paramètres salivaires sont modifiés chez les patients CF :

- salive non stimulée : pH plus acide, débit salivaire diminué et viscosité augmentée ;
- salive stimulée : débit salivaire diminué mais capacité tampon équivalente.

Dans l'étude de Hildebrandt et al. publiée en 2020 (15) sur 40 patients CF et 40 patients contrôles de plus de 18 ans, les modifications des paramètres salivaires sont les suivantes :

- Salive non stimulée : diminution du pH et de la capacité tampon, associée à une prévalence carieuse plus élevée.

Pour la deuxième étude il faut noter que les patients CF inclus sont tous des patients reçus à l'hôpital pour des exacerbations de la maladie, ce qui pourrait représenter un biais de sélection.

Synthèse :

Dans la population adulte de patients CF, une modification des paramètres salivaires existerait, caractérisée par une salive moins abondante, plus visqueuse, plus acide et avec une capacité tampon diminuée.

Tableau 2 : Récapitulatif des études sur les modifications salivaires chez les patients CF adultes

REFERENCES	PAYS	OBJECTIFS	AGE	TAILLE de l'échantillon	Description de groupe contrôle	Groupe CF	Groupe contrôle	Conclusion de l'étude
« Salivary biomarkers and oral microbial load in relation to the dental status of adults with cystic fibrosis » Pawlaczyk-Kamieńska et al , 2019 (13)	Pologne	Analyse des propriétés physiques et chimiques de la salive, de la présence de bactérie orale dans le sulcus et du statut dentaire chez les patients CF.	Plus de 18 ans Âge moyen = 29,14 ± 6,63 ans	Patients CF : 22 Contrôles : 22	Population générale en bonne santé. Âge et sexe compatible avec le groupe CF.	pH=6,6 DMF-S*=25 Flux salivaire = 0,91mL/min Viscosité de la salive augmentée chez 86 % des patients Quantité bactérienne médiane (sulcus gingival) = 3,45x10 ⁶ CFU/ml	pH=7,2 DMF-S*=8 Flux salivaire = 1,6mL/min Quantité bactérienne (sulcus gingival) = 3,8x10 ⁷ CFU/ml	Chez les patients CF : Flux salivaire diminué, viscosité augmentée Plus de caries Moins de bactéries au niveau du sulcus.
“Estimation of Proinflammatory Factors in the Saliva of Adult Patients with Cystic Fibrosis and Dental Caries” Hildebrandt et al 2020 (15)	Pologne	Évaluer les modifications des paramètres salivaires et le statut dentaire chez les patients CF.	Plus de 18 ans Âge moyen = 26 ± 6,46 ans	Patients CF avec exacerbations pulmonaires : 40 Contrôles : 40	Population générale en bonne santé. Âge et sexe compatible avec le groupe CF.	DMF-T*=14,62 pH= 6,74 Capacité tampon= 6,04	DMF-T*=11,15 pH= 7,07 Capacité tampon= 6,73	Chez les patients CF. : Salive plus acide, capacité tampon diminuée Plus de caries

Source : Auteur, 2023.

CFU = Colony Forming Unit = Unité formant colonie

DMF-S = Decayed Missing Filled – Surface = indice CAO : pour évaluer la présence de dents cariées, absentes et obturées

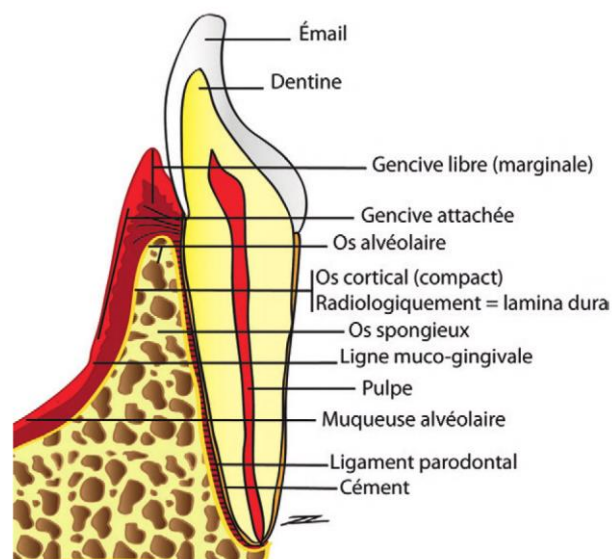
DMF-T = Decayed Missing Filled – Teeth = indice CAO : pour évaluer la présence de dents cariées, absentes et obturées

2.2 Maladie parodontale et mucoviscidose

2.2.1 Rappel sur la maladie parodontale

Le parodonte constitue l'appareil d'ancrage de la dent. Il est composé de deux tissus mous que sont la gencive et le ligament parodontal, et de deux tissus minéralisés que sont le ciment et l'os (figure ci-après).

Figure 6 : Structures parodontales

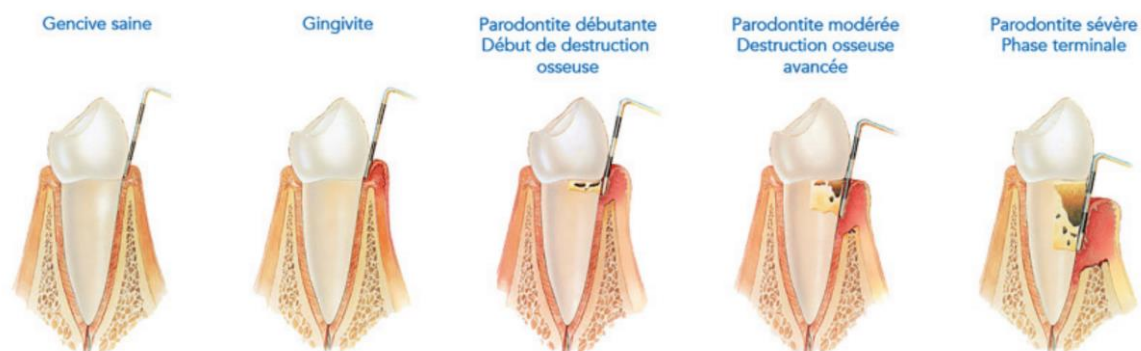


Source : Zunzarren, *Guide clinique d'odontologie*, 2011.

Les maladies parodontales bactériennes se définissent ainsi :

- La gingivite : elle correspond à une inflammation réversible du parodonte superficiel (gencive) sans atteinte du parodonte profond (os alvéolaire, ciment et ligament parodontal) ;
- La parodontite : elle est une maladie chronique inflammatoire caractérisée par une inflammation et destruction du parodonte superficiel (gencive) et du parodonte profond (os alvéolaire, ligament parodontal et ciment), aboutissant à une migration apicale du système d'ancrage de la dent. Cette maladie a une prévalence élevée et touchait, aux États-Unis, environ 50% des adultes de plus de 30 ans en 2009-2010 (16). Elle est associée dans ses formes sévères à des problèmes esthétiques et fonctionnels dont la perte de dents précoce, et représente un facteur de risque de maladies générales.

Figure 7 : Évolution de la maladie parodontale



Source : Nisand et al., « Une nouvelle classification des maladies parodontales », 2019

2.2.2 Maladie parodontale et maladie respiratoire

La mucoviscidose étant une maladie qui a longtemps été pédiatrique, et la parodontite étant avant tout une maladie de l'adulte, il existe peu d'études sur les liens entre mucoviscidose et parodontite chez les patients CF adultes. Cependant, il existe des liens entre d'autres maladies respiratoires chroniques telles que la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) et les parodontites, avec une augmentation du risque de BPCO chez les patients atteints de parodontite avec des odds ratio allant de 1,8 à 4,5 (17).

Pour expliquer ce phénomène, plusieurs mécanismes ont été proposés (17):

- L'inhalation de bactéries pathogènes présentes dans la cavité orale ;
- L'adhésion secondaire de pathogènes respiratoires expirés dans le biofilm oral qui représente alors un réservoir pour des ré-inhalations ;
- La production de cytokines en réponse à la présence de bactéries orales dans les poumons provoquant une modification de l'épithélium pulmonaire et facilitant l'adhésion par des pathogènes respiratoires

De plus, des effets bénéfiques du traitement de la parodontite sur la santé respiratoire ont été montrés. Par exemple, une étude prospective parue en 2013 et menée sur 12 mois chez des patients atteints de BPCO montre que la réalisation d'un détartrage-surfaçage radiculaire a permis une diminution des accidents infectieux pulmonaires (18). Il existe également un bon niveau de preuve concernant les effets positifs de l'hygiène orale sur la prévention des pneumonies nosocomiales (19), notamment chez des patients âgés fragiles hospitalisés, chez qui une intervention d'hygiène orale

incluant de la chlorexidine, un brossage dentaire, des soins par un chirurgien dentiste et une utilisation de povidone iodée, a diminué le risque de développer une pneumonie (20).

2.2.3 Modifications des paramètres parodontaux chez les patients atteints de mucoviscidose

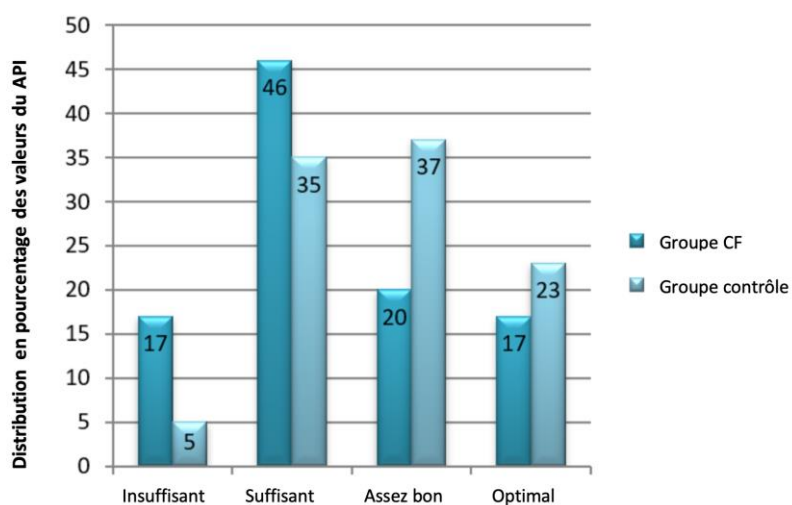
Plusieurs études ont évalué l'état de santé parodontale des patients atteints de mucoviscidose, peu concernant la population adulte. En 2020, les conclusions de la thèse du Dr Lecot réalisée après l'étude de 2 revues systématiques et 3 articles étaient :

- Même s'il est établi que le processus inflammatoire est modifié chez le patient CF (enfants) au niveau cytokinique (avec plus de cytokine inflammatoire et moins de cytokine anti-inflammatoire au niveau du fluide gingival), 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. La prévention des maladies parodontales doit, quoi qu'il en soit, être rigoureuse chez ces patients.

Depuis 2020, nous avons identifié 2 nouvelles études chez les patients CF adultes :

- 1) En 2020, Pawlaczyk-Kamieńska et al. ont étudié 22 patients CF âgés de 29 ans en moyenne. Dans cette étude ils ont montré que 41% des participants avaient un parodonte sain, 9% présentaient une gingivite et 36% avaient une parodontite légère. Ils ont noté aussi que 68 % des patients avaient une hygiène considérée comme insuffisante. Sur ces 22 patients, 91% sont définis comme ayant un risque parodontal faible et 9% avec un risque parodontal moyen selon la classification de Lang et Tonetti (21,22).
- 2) En 2022, Hildebrandt et al. se sont intéressés à 40 patients CF et 40 patients contrôles âgés de 26 ans en moyenne. En utilisant l'Approximal Plaque Index (API), un indice d'hygiène orale, ils ont pu montrer que chez les patients CF, l'hygiène orale était en moyenne moins bonne que chez les patients contrôles (voir figure 8) et que le besoin d'enseignement en hygiène orale et d'un nettoyage professionnel serait plus souvent nécessaire chez les patients CF (23).

Figure 8 : Interprétation d'indice d'hygiène orale (API)



Source : Hildebrandt et. al., « Oral hygiene and periodontal treatment needs in adult patients with cystic fibrosis (CF) », 2022

Synthèse :

L'hygiène orale des patients CF adultes serait en moyenne moins bonne et le besoin d'un enseignement à l'hygiène orale et d'un nettoyage professionnel plus fréquent chez les patients CF.

Tableau 3 : Récapitulatif des études sur les modifications des paramètres parodontaux chez les patients CF adultes

REFERENCES	PAYS	OBJECTIF	AGE DES PATIENTS	TAILLE DE L'ÉCHANTILLON	DESCRIPTION GROUPE CONTROLE	PRÉVALENCE		CONCLUSIONS DE L'ÉTUDE
						GROUPE CF	GROUPE CONTROLE	
« Periodontal condition and periodontal risk assessment in adult patients with cystic fibrosis » Pawlaczyk-Kamieńska and al, 2020 (21)	Pologne	Déterminer le profil parodontal et le risque parodontal de patients CF adultes	Âge moyen =29,43 ans	Patients CF= 22	Pas de contrôles	- 9 patients (41%) avec parodonte sain - 5 patients (9%) avec une gingivite - 8 patients (36 %) avec une parodontite légère - 91% avec un risque parodontal* faible 9% avec un risque parodontal défini comme moyen - 68% avec une hygiène orale définie comme insuffisant		Le manque d'hygiène orale chez les patients CF doit nous questionner sur la nécessité de développer l'éducation à l'hygiène orale chez les patients CF.
« Oral Hygiene and Periodontal Treatment Needs in Adult Patients with Cystic Fibrosis » Hildebrandt and al, 2022 (23)	Pologne	Evaluation de l'hygiène orale de patients CF adultes	Plus de 18 ans, âge moyen 26 +/- 6 ans pour le groupe CF et 24 +/- 5 ans pour le groupe contrôle	Patients CF avec exacerbations pulmonaires= 40	Patients contrôles=40 patients non-CF et sans pathologies générales diagnostiquées	-API moyen= 44,63% =hygiène orale suffisante, 17% avec hygiène orale insuffisante, 20% avec bonne hygiène orale -OHI-S=1,55 donc une hygiène orale moyenne	-API moyen = 37 %=bonne hygiène orale, 5% avec hygiène orale insuffisante, 37% avec bonne hygiène orale -OHI-S: 1,1 bonne hygiène orale	Les valeurs du API et du OHI-S chez les patients CF sont significativement moins bonnes que chez les individus sains dans cette étude mais reste satisfaisant même si une éducation à l'hygiène orale est requise et le besoin d'avoir recours à un assainissement chez le dentiste est plus fréquent chez les patients CF par rapport aux contrôles.

Source : Auteur, 2020.

OHI-S = Oral Hygiene Index – Simplified
API = Approximal Plaque Index

2.2.4 Communication entre microbiote bactérien oral et pulmonaire chez les patients CF

Chez les individus CF, la détérioration de l'état de santé a pour cause principale une inflammation pulmonaire associée à une infection bactérienne. L'infection chronique par plusieurs bactéries telles que *Haemophilus influenzae* (*H.f*), *Staphylococcus aureus* (*S.a*) et *Pseudomonas aeruginosa* (*P.a*) joue un rôle majeur dans la morbidité et la mortalité chez les patients CF. *H.f* et *S.a* ont un rôle précoce dans la pathogénicité pulmonaire alors que *P.a* est un colonisateur secondaire (24). Avant de coloniser les poumons, ces bactéries peuvent traverser différents sites anatomiques comme le nez, les sinus et la cavité orale. L'intérêt de savoir si une communication entre microbiote bactérien oral et pulmonaire a lieu notamment avec des espèces connues pour leur pathogénicité pulmonaire (*P.a*, *S.a*) semble une piste prometteuse en terme de prévention possible.

2.2.4.1 Pseudomonas Aeruginosa

Il est intéressant de noter que *P.a* est retrouvé au niveau pulmonaire chez plus de 34 % des patients CF français dont 20% avec une forme chronique (3). Au niveau oral, il apparait que :

- 1- En 1985, Komiyama et al. (25) se sont intéressés à la présence de *P.a* dans le microbiote oral de différentes localisations (muqueuse, biofilm dentaire, salive) et dans les expectorations chez 31 patients CF et 31 patients sains. *P.a* est détecté dans tous les sites de la cavité orale chez 45% des patients CF contre 3% chez les patients sains. Ainsi, *P.a* semble être plus présent chez les individus atteints de mucoviscidose que ce soit au niveau pulmonaire mais aussi au niveau buccal. Cependant, nous ne savons pas si les souches de *P.a* retrouvées au niveau buccale et pulmonaire sont identiques.
- 2- Rivas Caldas R et al. (24) a étudié en 2015 la présence de *P.a* et a comparé sa présence, sa quantité et les souches retrouvées au sein d'expectoration pulmonaire, de la salive et au sein de la plaque sous gingivale chez 5 patients CF avec colonisation chronique à *P.a* et 5 patients CF sans colonisation chronique à *P.a*. Une colocalisation du clone bactérien de *P.a* est observée dans les expectorations, la salive et le biofilm sous gingival chez les patients CF avec colonisation chronique à *P.a* alors que cette bactérie est absente chez les patients sans colonisation chronique. Ceci suggère une communication ascendante ou descendante entre les réservoirs oraux et pulmonaires.

2.2.4.2 Staphylococcus Aureus

Au niveau pulmonaire, *S.a* est retrouvé chez 60% des patients CF français (3). Au niveau buccal, *S.a* est retrouvé chez les patients sains dans 24 à 36 % des cas que ce soit au niveau de la salive mais aussi du biofilm (26). Chez les patients CF une étude italienne menée par Passarelli Mantovani et al (27) a analysé de façon répétée dans le temps la présence de *S.a* (et d'autres espèces bactériennes) dans les expectorations, la salive, le nez et les brosses à dents chez 59 patients CF de 7 à 27 ans. Les résultats nous indiquent que *S.a* est retrouvé dans les expectorations (59 %), le nez (48%), la salive (56%) et les brosses à dents (17 %). Sur l'ensemble des espèces bactériennes étudiées, 74 % des patients ayant été testés positif (c'est à dire pour lesquels une espèce bactérienne étudiée a été trouvée dans les expectorations) présentaient la même espèce bactérienne au niveau salivaire et nasal. Ceci renforce l'hypothèse d'un passage ascendant et/ou descendant entre flore bactérienne orale et pulmonaire.

2.2.4.3 Haemophilus influenzae

Cette bactérie est retrouvée chez environ 10% des patients CF français au niveau pulmonaire (3). Elle a déjà été isolée dans les sillons gingivo-dentaires chez des patients sains mais aussi dans le cas de parodontite chez des patients atteints du syndrome de Papillon-Lefèvre (28). Le syndrome de Papillon-Lefèvre est une dysplasie ectodermique rare liée à une mutation du gène codant la cathepsine C, et se caractérise par une parodontite précoce. À ce jour nous n'avons pas pu trouver d'étude s'intéressant à la présence de *H.f* dans la cavité orale des patients CF et notamment dans la salive ou la plaque bactérienne.

Synthèse :

Une inter-communication entre microbiote bactérien oral et pulmonaire pourrait exister avec notamment la colocalisation de clone de *P.a* et *S.a* au niveau de la salive, du biofilm dentaire et des poumons des patients CF. Cependant ces observations pourraient également s'expliquer par une contamination des échantillons d'expectoration par le biofilm dentaire et la salive. Connaissant l'impact qu'ont les infections causées par de telles bactéries chez les patients CF, que ce soit au niveau de la qualité de vie et l'espérance de vie, le lien entre réservoir bactérien pulmonaire et oral pourrait justifier d'un contrôle parodontal plus étroit chez les patients CF.

Tableau 4 : Récapitulatif des études sur la communication entre microbiote bactérien oral et pulmonaire chez les patients CF

REFERENCES	PAYS	OBJECTIF	AGE DES PATIENTS	TAILLE DE L'ÉCHANTILLON	DESCRIPTION	PRÉVALENCE		CONCLUSIONS DE L'ÉTUDE
						GROUPE CF	GROUPE CONTROLE	
"Pseudomonas aeruginosa in the oral cavity of sputum of patients with cystic fibrosis", Komiyama et al., 1985 (25)	Canada	Explorer la présence de <i>P.a</i> dans les expectorations et divers sites buccaux (salive, dos de la langue, muqueuse orale et biofilm dentaire)	13,5 ans en moyenne, allant de 5 à 29 ans	Patients CF = 31 Patients contrôles = 31	31 patients en bonne santé générale accordés en sexe et en âge avec le groupe CF	-Cavité orale (Dos de la langue, muqueuse orale, biofilm dentaire et salive) = 14 patients positifs pour <i>P.a</i> -Expectorations = 14 patients positifs pour <i>P.a</i> -Cavité orale + expectoration = 11 patients positifs pour <i>P.a</i>	-Cavité orale = 1 patient positif pour <i>P.a</i> -Expectorations = 0 patient positif pour <i>P.a</i> -Cavité orale + expectorations = 0 patients positif	La présence concomitante de <i>P.a</i> au niveau oral et au niveau pulmonaire pourrait aller dans le sens d'une communication entre le microbiote bactérien oral et pulmonaire.
« Pseudomonas aeruginosa and periodontal pathogens in the oral cavity and lungs of cystic fibrosis patients: a case-control study » Rivas Caldas et al, 2015 (24)	France	Déterminer la présence de <i>P.a</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) Patients CF colonisés chroniquement par <i>P.a</i> : 16-34 ans 2) Patients CF non colonisés chroniquement par <i>P.a</i> : 12-27 ans	N=10 2 groupes : 1) 5 patients 2) 5 patients	Patients CF non colonisés par <i>P.aeruginosa</i>	16 clones de <i>P.a</i> retrouvés au niveau des expectorations, biofilm dentaire et salive.	Pas de détection de <i>P.a</i>	Similarités entre les souches bactériennes de <i>P.a</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.a</i> pour la colonisation ou re-colonisation pulmonaire.

<p>«Longitudinal monitoring of sinonasal and oral bacterial reservoirs to prevent chronic lung infection in people with cystic fibrosis »,Passarelli Mantovani et al., 2020 (27)</p>	<p>Italie</p>	<p>Explorer la présence de S.a (et d'autres espèces bactériennes) dans les expectorations, la salive, le nez et les brosses à dents avec plusieurs prélèvements dans le temps (tous les 3 mois pendant 1 année)</p>	<p>7-27 ans</p>	<p>Patients CF = 59</p>	<p>Pas de contrôles</p>	<p>S.a est retrouvé chez les patients CF à 59% dans les expectorations, 48% dans le nez, 56 % dans la salive et 17% sur les brosses à dents. Sur l'ensemble des espèces bactériennes étudiées, 74 % des patients ayant été testé positif (détection d'une espèce bactérienne étudiée dans les expectorations) présentaient la même espèce bactérienne au niveau salivaire et nasale.</p>	<p>S.a est bien présent au niveau de la cavité orale. De plus, sur l'ensemble des espèces bactériennes étudiées un grand nombre sont colocalisées au niveau des expectorations, de la salive et du nez ce qui renforce l'idée d'une communication entre réservoirs bactériens oraux et pulmonaires.</p>
--	---------------	---	-----------------	-------------------------	-------------------------	--	---

Source : Auteur, 2023.

2.3 Maladie carieuse, érosive et mucoviscidose

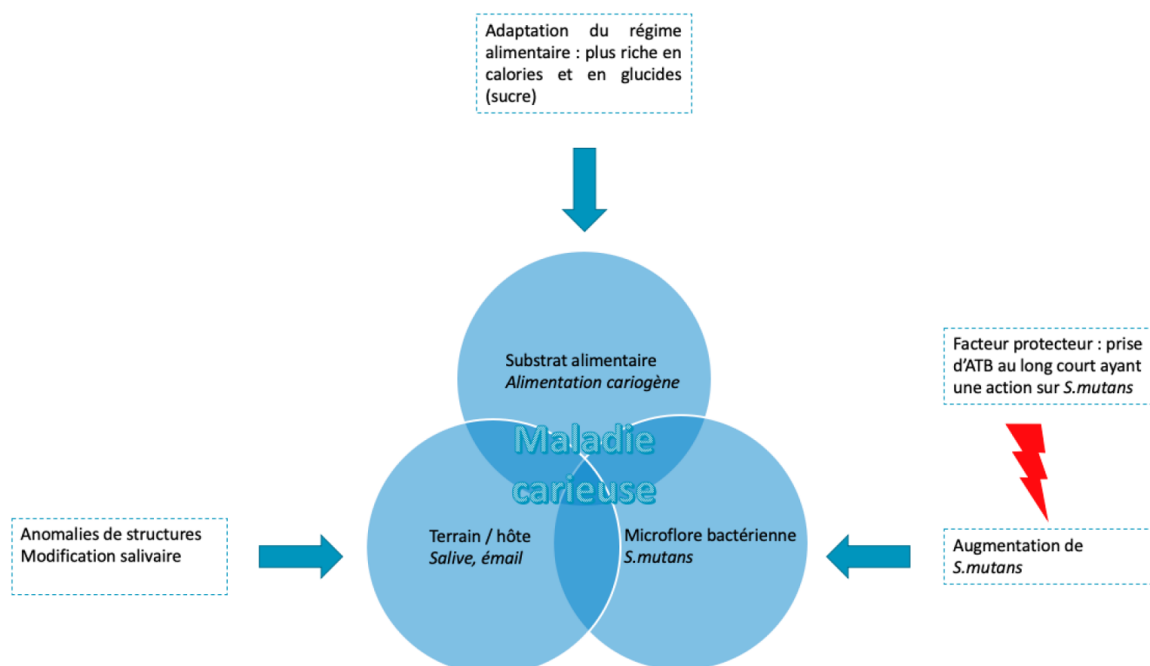
2.3.1 Maladie carieuse

La maladie carieuse se caractérise par une déminéralisation de l'émail et de la dentine liée à la production d'acides par certaines bactéries présentes dans la plaque dentaire. L'espèce prépondérante dans ce processus est *Streptococcus mutans* (*S.m*). Le risque de développer des caries est lié à plusieurs facteurs : alimentation cariogène (sucrée), présence de plaque dentaire, qualité/quantité de salive.

Chez les individus CF, plusieurs facteurs de risque de la maladie carieuse sont identifiés :

- Modifications des paramètres salivaires (viscosité augmentée, pouvoir tampon diminué, débit diminué, acidité augmentée) ;
- Régime alimentaire hypercalorique (lipides et glucides) chez les patients CF (29) ;
- Et existence d'anomalie de structure amélaire chez les individus CF, ce qui rend les dents prédisposées aux lésions carieuses (30).

Figure 9 : Diagramme de Keyes (1963) modifié avec les facteurs associés à la mucoviscidose



Source : Auteur d'après Lecot, *Mucoviscidose et santé orale : guide de prise en charge à destination du chirurgien-dentiste*, 2021.

La revue de littérature portant sur l'étude de la prévalence des lésions carieuses et l'étude du risque carieux chez les patients CF réalisée par le Dr Lecot conclut à partir de 4 revues systématiques et 3 articles que :

- Les patients CF présentent un risque carieux individuel augmenté. La prévalence des lésions carieuses serait diminuée chez les patients jeunes CF car une protection serait assurée par leurs traitements antibiotiques. À l'adolescence, cette protection serait perdue en raison de la modification des facteurs de risques locaux et comportementaux, ainsi que du profil infectieux du patient. On observe aussi une augmentation de la prévalence des anomalies amélaire chez les patients CF.

Depuis cette revue de littérature nous avons identifié une étude intéressante de Pawlaczyk-Kamienska and al. datant de 2019 (voir partie précédente « Modifications des paramètres salivaires et mucoviscidose »). Cette étude s'intéresse à l'étude des paramètres salivaires et la prévalence des lésions carieuses chez 20 patients CF adultes et 20 patients CF contrôles. Une modifications des paramètres salivaires et une prévalence accrue des lésions carieuses est observée chez les patients CF par rapport aux patient sains (13).

Synthèse :

Le risque carieux semble augmenté chez la population adulte CF en raison de la multiplication probable des facteurs de risque au sein de cette la population (modifications salivaires, alimentation hypercalorique, anomalie amélaire).

2.3.2 Maladie érosive

La maladie érosive est caractérisée par une déminéralisation de l'émail et de la dentine provoquée par une attaque acide qui n'est pas liée à la présence de bactéries, mais à une usure chimique du tissu dentaire. Elle présente plusieurs facteurs de risques dits :

- Intrinsèques : RGO, modifications des paramètres salivaires (acidité, pouvoir tampon, débit, viscosité) ...
- Et extrinsèques : alimentation et boissons acides avec une importance de la fréquence et durée de consommation, médicaments acides (vitamine C, Acide acétylsalicylique en oro dispersibles).

Concernant les patients CF, cette population présente les facteurs de risque érosif suivants :

- Reflux gastro-oesophagien (RGO) avec en France 28,3 % des patients CF traités (3)
- Modifications des paramètres salivaires (pH diminué, débit salivaire diminué, pouvoir tampon diminué)
- Médicaments pris par inhalation qui induirait une acidification du milieu oral (31).

A ce jour, aucune étude n'est disponible concernant l'étude de la prévalence de l'érosion dentaire chez les patients CF adultes. Ainsi, nous savons seulement qu'ils présentent des facteurs de risque de l'érosion dentaire. Cependant, les nouvelles thérapeutiques modulatrices de la fonction de CFTR, pourraient permettre une diminution des RGO et symptômes associés. En effet, une étude de 2017 menée par Zeybel and al. a montré ,en utilisant les données recueillies par 2 questionnaires centrés sur les symptômes des RGO, nommés le Reflux Symptom Index et le Hull airway reflux symptom questionnaire, que l'utilisation d'Ivacaftor sur 12 mois est associé à une diminution significative des symptômes associés aux RGO chez les patients CF concernés dont l'âge médian était 24 ans (32) .

Synthèse :

A notre connaissance, aucune étude n'a porté sur la prévalence de l'érosion dentaire chez les patients CF adultes. Cependant, il est établi que ces patients sont plus à risques.

2.4 Qualité de vie orale

2.4.1 Qualité de vie

En 1993, l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) a défini la qualité de vie comme étant « comme la perception qu'un individu a de sa place dans la vie, dans le contexte de la culture et du système de valeurs dans lequel il vit, en relation avec ses objectifs, ses attentes, ses normes et ses inquiétudes. C'est donc un concept très large qui peut être influencé de manière complexe par la santé physique du sujet, son état psychologique et son niveau d'indépendance, ses relations sociales et sa relation aux éléments essentiels de son environnement ».

Chez les patients CF, par le passé, l'évaluation de la qualité de vie se faisait par le biais de mesures cliniques telles que la mesure du Volume Expiratoire Maximal par Seconde (VEMS ou FEV1 en anglais) et la Capacité Vitale (CF ou FVC en anglais), indicateurs de la sévérité de la maladie et donc de façon indirecte de la qualité de vie des patients CF. Aujourd'hui de nouveaux outils plus complets ont été

développés. Nous pouvons citer le Cystic Fibrosis Questionnaire (CFQ), un questionnaire développé en France (33). Le développement de ces outils d'évaluation de la qualité de vie permet notamment de comparer l'impact de différents traitements sur la qualité de vie des patients en prenant en compte différentes composantes (physique, sociale, psychologique...).

2.4.2 Qualité de vie orale

L'évaluation de l'impact de la santé orale sur la qualité de vie des patients peut se faire de différentes façons. Plusieurs indicateurs de qualité de vie orale ou Oral Health Related Quality of Life (OHRQoL) ont été développés. Il s'agit de questionnaires qui visent à évaluer l'impact social et psychologique des problèmes buccaux sur la qualité de vie. Parmi eux, les plus couramment utilisés sont : le Global/Geriatric Oral Health Assessment Index (GOHAI), l'Oral Impact on Daily Performances (OIDP) et l'Oral Health Impact Profile 14 (OHIP-14). L'OHIP-14 se distingue car il est le plus utilisé dans le monde (34). Il fait figure de référence dans la littérature internationale de part sa validation dans de multiples pays et langues et de part ses propriétés psychométriques (validité, fiabilité) élevées. Le GOHAI a été créé pour une population de sujets âgés.

2.4.3 Qualité de vie orale des patients CF

A notre connaissance, une seule étude portant sur des enfants de 8 à 17 ans a évalué l'impact de la santé orale sur la qualité de vie des patients CF, en utilisant le Child Oral Health impact profil (COHIP), une variante ciblant les enfants du questionnaire OHIP (35). Cette étude a montré que les patients CF montraient une meilleure qualité de vie liée à la santé orale que les patients 12-17 ans CF. Il semble qu'avec l'âge, la compliance des patients CF diminue tandis que l'anxiété et la dépression auraient quant à elles plutôt tendance à augmenter (36).

3: Étude e-mucodent : mise en place de l'étude

Nous avons pu voir au travers des 2 premières parties et des différentes études mentionnées qu'un lien entre mucoviscidose et santé orale existerait. Cependant le nombre d'études s'intéressant à la population adulte, qui représente en France 61,7 %, reste faible ce qui rend difficile de conclure sur ces liens. Ce constat a été à l'origine du développement de deux études : l'étude clinique observationnelle Mucodent dont le protocole a été développé dans la thèse présentée par le Docteur Lesueur Rémy, intitulée « Lien entre santé orale et mucoviscidose : état des connaissances actuelles et mise en place d'une étude observationnelle visant à caractériser l'état de santé orale des patients atteints de mucoviscidose » en collaboration entre l'Hôpital Charles Foix et le Centre de Ressources et de Compétences de la Mucoviscidose (CRCM) de l'Hôpital Cochin. Cette étude clinique s'intéresse à la prévalence des principales maladies dentaires (cariéuse, parodontale, érosive, anomalie des tissus dentaires et lésions buccales). La seconde étude, nommée e-mucodent, fait l'objet de cette thèse et consiste en le développement d'un questionnaire utilisant des outils de références de la littérature pour recueillir des données sur les risques carieux, érosifs, parodontaux, l'évaluation de la sécheresse buccale et la qualité de vie orale des patients CF adultes. Ces deux études sont les deux faces d'une même pièce ayant pour intérêt de se compléter et faire avancer les connaissances sur les liens entre santé orale et mucoviscidose.

3.1 Objectif de l'étude

L'étude e-mucodent a pour objectif, par le recueil de données déclaratives par questionnaire, d'améliorer les connaissances concernant la qualité de vie orale et les risques de développer certaines pathologies dentaires chez les patients CF adultes. De part la facilité de diffusion d'un questionnaire, nous nous attendons à pouvoir toucher un échantillon bien plus important de patients CF adultes que celui des études cliniques dont le nombre de participants reste assez faible de manière générale. Nous avons d'ailleurs fait l'écueil de ces difficultés avec l'étude clinique Mucodent dont le nombre de participants reste relativement faible à l'heure actuelle (9 patients CF et 4 patients contrôles après 14 mois d'inclusion).

3.2 Méthode

3.2.1 Type d'étude

Il s'agit d'une étude transversale non interventionnelle sous la forme d'un questionnaire avec auto-inclusion, impliquant la personne humaine et appartenant à la catégorie 3 de la loi Jardé. Elle nécessite une demande d'autorisation au comité de protection des personnes (CPP) (voir Annexe 1).

3.2.2 Partenaires et élaboration du projet

3.2.2.1 Filière Muco-CFTR

La filière mucoviscidose est une filière monopathologie qui préexistait à la mise en place des Filières de Santé Maladies Rares. En France, le réseau de recherche et de soins dédié à la mucoviscidose est ancien et bien structuré. La filière mucoviscidose est officialisée sous le nom de Filière Muco-CFTR en 2014 dans le cadre du Plan National des Maladies Rares 2. Cette filière permet de faire le lien et de donner un cadre au partenariat entre la Société Française de la mucoviscidose pour représentation des professionnels et l'association Vaincre La Mucoviscidose (VLM) pour représentation des parents/patients. La filière est composée de nombreux acteurs, tous partenaires :

Figure 10 : Les acteurs de la filière Muco-CFTR



Source : Durieu, Mazur et Bonomo-Jouzel, Les acteurs de la Filière Muco-CFTR, 2020

Les missions de la filière Muco-CFTR sont multiples :

- Impulser / coordonner les actions visant à améliorer la prise en charge des personnes malades ;
- Développer l'enseignement, la formation et l'information ;
- Favoriser / valoriser le continuum entre recherche fondamentale, translationnelle et clinique ;
- Et favoriser les interactions avec l'Europe et l'international.

3.2.2.2 Association Vaincre La Mucoviscidose VLM

L'association VLM a été créée en 1965 et est le premier financeur privé de la recherche en mucoviscidose en France. Ses missions prioritaires sont au nombre de 4 :

- Guérir demain en soutenant et en finançant la recherche ;
- Soigner aujourd'hui en améliorant la qualité des soins ;
- Vivre mieux avec la mucoviscidose en améliorant la qualité de vie des patients ;
- Sensibiliser le grand public et informer parents et patients.

3.2.2.3 Les Centres de Ressources et de Compétences de la Mucoviscidose

Les Centres de Ressources et de Compétences de la Mucoviscidose (CRCM) sont des organismes hospitaliers dont les missions sont :

- La confirmation et l'explication du diagnostic pour les nouveaux dépistés ;
- La définition de la stratégie thérapeutique ;
- La coordination des soins ;
- Une activité de recherche ;
- Et la mise en place d'une démarche d'évaluation.

3.2.2.4 Élaboration du projet E-Mucodent

La naissance du projet e-mucodent est née d'une volonté d'apporter des informations sur les liens entre santé orale et mucoviscidose chez les patients adultes. Ce projet a été bâti à travers une collaboration entre le Pr Gosset et le Dr Florimond de l'Hôpital Charles Foix (odontologues), la filière Muco-CFTR et l'Association VLM. Plusieurs étapes sont nécessaires :

- 1) Élaboration d'une première version du questionnaire en consultation avec Mme Anne Sophie Duflos (Adjointe directrice Pôle Santé et Qualité des Soins de l'association VLM) et Mr Cyril Kudjawu (alors Directeur, Pôle Santé et Qualité des Soins de l'association VLM)
- 2) Concertation avec le Conseil Médical de VLM (composé de médecin et de patients) pour évaluation et validation du projet et du questionnaire ;
- 3) Communication du questionnaire au Conseil des Patients pour en tester la compréhension et la durée de réalisation ;
- 4) Validation du protocole et obtention d'un avis favorable du Comité de Protection des Personnes
- 5) Diffusion du questionnaire.

Ce projet est actuellement à la phase 3.

La force de ce projet est qu'il est bâti à la fois avec les professionnels de santé mais aussi avec les patients qui jouent un rôle prépondérant dans cette recherche. Cette participation intégrante des patients à l'élaboration du projet s'inscrit parfaitement dans la notion récente de démocratie en santé qui a pour objectif d'augmenter la représentation et la participation des patients à l'élaboration de projet de recherche, de politique de santé et à l'amélioration de la qualité des prises en charge.

3.2.3 Recueil et circuit des données

Les données seront recueillies sur la plateforme sécurisée LimeSurvey (auto-questionnaire avec auto-inclusion) et analysées une fois la période d'inclusion terminée. Les données sont anonymes dès leur recueil. Le questionnaire paramétré sur LimeSurvey et la note explicative seront envoyés par VLM par campagne web, et seront présentés par affichage dans les Centre de Ressources et de Compétences de la Mucoviscidose CRCM ou e-mailing depuis ces CRCM aux patients. C'est la filière Muco-CFTR qui assurera le lien entre VLM et les CRCM. Trois relances e-mail sont prévues. Les données saisies par les patients sur LimeSurvey seront ensuite extraites sur un fichier Excel sécurisé par mot de passe, stockées sur la plateforme « dispose » de l'APHP et un ordinateur sécurisé du service de médecine bucco-dentaire de l'Hôpital Charles Foix. Elles seront analysées localement dans le service.

3.2.4 Critères d'inclusion /exclusion

Les critères d'inclusions sont les suivants :

- Patient majeur ;
- Patient atteint de mucoviscidose ;
- Patient parlant et maîtrisant suffisamment le français pour lire et comprendre la notice d'information sur l'étude et répondre aux questions ;
- Patient ne s'opposant pas à l'utilisation de ses données.

3.3 Présentation du contenu du questionnaire

3.3.1 Données socio-démographiques

Il apparait essentiel de relever certaines données socio-démographiques dans le questionnaire afin de décrire la population qui a répondu pour interpréter les résultats, identifier les limites et normaliser les résultats obtenus. Ces données sont notamment essentielles pour calculer certains scores utilisés dans ce questionnaire et permettre une comparaison avec les études internationales. Les données socio-démographiques que nous allons relever sont les suivantes : le genre, l'âge, le département de résidence, le salaire mensuel moyen net et le niveau d'étude.

L'âge : plus les patients CF sont âgés et plus leur VEMS a tendance à diminuer (2) ce qui a une influence sur leur qualité de vie générale et peut-être sur leur qualité de vie orale. De plus, la prévalence de certaines maladies telles que les parodontites sont plus fréquentes avec le vieillissement (17).

Gradient social : Plusieurs études ont montré l'existence d'un gradient social associé à la santé orale. Ainsi, il a été montré que plus le niveau d'étude et le salaire moyen sont bas et plus le risque d'avoir une maladie parodontale, une maladie carieuse et d'avoir une mauvaise perception de sa santé dentaire augmentait (37,38) .De plus, le risque carieux ou parodontal diminue au fur et à mesure que la catégorie socio-professionnelle augmente (36).

Niveau d'étude : L'objectif étant de pouvoir comparer les résultats avec ceux d'autres études, nous avons identifié des critères utilisés dans « le registre français de la mucoviscidose bilan des données 2021 » ainsi que des critères utilisés dans l'étude de Carra MC, Guenguen A, Thomas F and al 2018 qui décrit un scoring du risque parodontal (41).

Salaire mensuel moyen net : Nous avons choisi d'utiliser les fourchettes de salaires correspondant aux classes de revenus définies par l'Observatoire des Inégalités français. Les différentes classes de revenus sont les classes populaires (entre 0 et 30 % des plus bas revenus, les classes moyennes (entre 30 et 80 % des revenus) et les classes aisées (les 20 % revenus supérieurs). Enfin, selon l'Institut National de la Statistique et des Études Économiques (INSEE), en 2019, les classes populaires gagnent entre 0 et 1606 euros, les classes moyennes entre 1606 et 2929 euros et les classes aisées plus de 2929 euros.

Genre : Le genre a également une incidence sur la santé orale il doit donc être recueilli aussi. Les individus masculins sont plus à risque de développer une parodontite selon les données épidémiologiques ciblant la population américaine adulte (42). Ils ont une moins bonne hygiène orale et ont moins tendance à rechercher des soins préventifs que les femmes (43).

Département de résidence :

Le département de résidence peut avoir une importance. En effet, en fonction du département la démographie des professionnels de santé peut varier. En France, selon l'Ordre National des chirurgiens dentistes (ONDC) en 2023 le nombre de dentiste était de 68/ 100 000 habitants en moyenne avec des différences majeures entre les départements. Par exemple, à Paris ce taux dépasse les 90 alors qu'en Guyane il est inférieur à 45. On comprend bien que l'accès aux soins et le suivi régulier par un chirurgien dentiste sera plus facile dans une zone mieux fournie.

3.3.2 Données médicales

3.3.2.1 Tabac

Le tabac est un facteur de risque de la parodontite (17) en raison des éléments suivants:

- Changement dans la composition du biofilm sous gingival avec une augmentation de la prévalence des pathogènes parodontaux (44) ;
- Retard de recrutement et de la migration des neutrophiles dans les tissus parodontaux (45) ;
- Changement de la nature des neutrophiles vers un phénotype plus destructeur (46) ;
- Existence de modifications salivaires (47).

Le tabagisme multiplie de 2,5 à 7,8 le risque de développer une parodontite (48). Le tabac pourrait également représenter un facteur de risque pour les caries dentaires selon une méta analyse récente (49).

3.3.2.2 Consommation d'alcool

L'alcoolisme que ce soit directement ou indirectement influence l'état de santé général ainsi que l'état de santé bucco-dentaire (50). La consommation excessive d'alcool est définie selon l'OMS comme une consommation atteignant 21 verres par semaine pour les hommes et 14 verres par semaine pour les femmes. Une consommation excessive d'alcool peut entraîner plusieurs problèmes :

- Augmentation du risque de cancers oraux avec effet synergique avec le tabac (51) ;
- Augmentation du risque parodontal (52) ;
- Augmentation du risque carieux et altération de la fonction salivaire (53) (54) ;
- Et augmentation du risque érosif (55).

3.3.2.3 Volume expiratoire maximale en une seconde

Le volume expiratoire maximale en une seconde (VEMS) est un élément permettant d'estimer la fonction respiratoire d'un individu. Le VEMS est, d'après le dictionnaire de l'académie de médecine française, « le volume de gaz expiré pendant la première seconde d'une expiration forcée maximale réalisée après une inspiration complète », exprimé en litre par seconde et en pourcentage d'une valeur théorique déterminée par l'âge, la taille et le sexe du sujet. De part la composante pulmonaire majeure de la mucoviscidose, il représente une mesure de référence pour suivre l'avancée de la pathologie et est un indicateur de la sévérité de l'atteinte pulmonaire des patients CF. Une diminution du VEMS impacte négativement la qualité de vie des patients CF (56). Les différentes intervalles de VEMS utilisées dans le questionnaire sont issues du le registre français de la mucoviscidose 2021 (3) et sont les suivantes : moins de 40%, 40-59%, 60-79% et plus de 80%. En France en 2021, le VEMS moyen des patients CF était de 82,3 %.

3.3.2.4 Patients CF greffés

Comme nous l'avons vu précédemment, le nombre de patients greffés chaque année chute avec l'arrivée des nouvelles thérapies modulatrices du gène CFTR (ex : baisse du nombre de greffe pulmonaire passant de 86 en 2019 à 17 en 2021 (3)). Malgré tout, les patients greffés sont nombreux. Ces patients doivent suivre à vie un traitement immunosupresseur, ce qui les place dans la catégorie des patients à risques infectieux. Ils doivent ainsi faire l'objet de précautions particulières pour les soins dentaires, telles que définies dans la littérature (57). Même si la greffe pulmonaire reste

largement majoritaire, d'autres greffes d'organes existent chez les patients CF : reins, foie, moelle osseuse, pancréas, cœur (3).

3.3.2.5 Diabète associé à la mucoviscidose ou CFRD (cystic fibrosis diabetes)

Le diabète associé à la mucoviscidose est la comorbidité la plus communément retrouvée chez les patients CF. La prévalence du diabète chez les adultes CF français est de 22,5% (3). Le diabète est un facteur de risque reconnu de la prévalence et de la sévérité de la parodontite (58). La parodontite, quant à elle joue, plusieurs rôles vis-à-vis du diabète (58) :

- Diminution de l'efficacité du contrôle glucidique et augmentation du risque de développer un diabète ;
- Difficulté pour l'équilibre du diabète ;
- et augmentation du nombre de complications liées au diabète.

3.3.2.6 Candidose buccale

La candidose buccale est une infection à champignon de la famille des *candida* dont l'espèce la plus impliquée dans les mycoses orales est le *candida albicans*. Ce micro-organisme est retrouvé chez une très grande partie des individus dans le microbiote oral au sein de la flore commensale (59). Son passage vers la pathogénicité se fait en réponse de facteurs de risque dont les suivants qui nous intéressent particulièrement dans le cadre de la mucoviscidose (11) :

- Modifications qualitatives et quantitatives de la salive ;
- Prise d'antibiotique à large spectre ;
- Diminution de l'immunité (chez les patients CF greffés par exemple) ;
- Et utilisation de corticoïdes inhalés.

De façon intéressante, des études montrent que la concentration salivaire de champignon de la famille *Candida* semble être plus importante chez les individus CF comparé à une population contrôle (60). Des espèces fongiques comme *candida albicans* et *aspergillus fumigatus* pourraient influencer sur l'avancée de la maladie et notamment sur la fonction pulmonaire. En France en 2021, *candida albicans* est retrouvé au niveau pulmonaire chez 26,8 % des patients CF (3). La cavité orale étant un possible réservoir de micro-organismes pour les infections pulmonaires, il semble intéressant de s'intéresser aux antécédents de candidose buccale chez les patients CF (61).

3.3.2.7 Biphosponates/ antirésorbants osseux

En France, en 2021, le nombre de patients CF atteints d'ostéoporose/ ostéopénie s'élève à 16,5% de la population CF. Pour les plus de 35 ans, ce chiffre atteint plus de 30 % en moyenne (3). L'ostéoporose peut mener à un traitement par bisphosphonates, ce qui signifie un risque d'ostéo-chimio nécrose des maxillaires augmenté (57). Chez les patients CF, la prise de bisphosphonate reste très rare et réservée aux patients avec une résorption sévère ou dans les cas de transplantation pulmonaire nécessitant une corticothérapie (62).

3.3.2.8 Corticoïde et formes galéniques

Les corticoïdes sont utilisés pour leurs propriétés anti-inflammatoires et immunosuppressives. Ils sont utilisés sous forme inhalée, per os ou même en intraveineuse en cas d'exacerbation pulmonaire (57). En 2021, en France, 11.7 % des patients CF prenaient des corticoïdes oraux au long cours (≥ 3 mois) et 47,2 % prenaient des corticoïdes par aérosols (3). Or les patients traités en per os peuvent faire partie de la liste des patients à risque infectieux dans le cadre de leur prise en charge odontologique (57). Pour ceux prenant des corticoïdes par aérosols, une augmentation du risque de candidose buccale et l'acidification du milieu buccal (qui joue sur le risque érosif) doivent être prises en compte (11,31).

3.3.2.9 Antibiotiques et formes galéniques

Les patients atteints de mucoviscidose sont amenés, de part les épisodes inflammatoires pulmonaires auxquels ils sont exposés, à prendre des antibiotiques sous toutes leurs formes. Les antibiotiques sont connus pour altérer la flore commensale buccale et faciliter l'installation de candidose buccale (11). D'après « le registre français de la mucoviscidose bilan de données 2021 », 18,8 % des patients CF avaient effectués une cure d'antibiotique par voie intraveineuse, 32.3 % par voie inhalée (3).

3.3.2.10 Traitement par modulateur du gène CFTR

L'arrivée des modulateurs du gène CFTR a permis une diminution du recours au greffe (3), une amélioration de la qualité de vie et une amélioration du VEMS (63). Leur utilisation permettrait aussi de diminuer les symptômes associés aux RGO (32).

3.3.3 Données dentaires

3.3.3.1 Évaluer le risque de parodontite

Pour évaluer le risque parodontal des patients CF, nous proposons d'utiliser le questionnaire Periodontal Screening Score (PESS) décrit par MC Carra and al, 2018 (41). Ce questionnaire a été développé par un comité d'experts en parodontologie qui ont sélectionné des questions issues du questionnaire du « Center for Disease Control and Prevention » (CDC), de l' « American Academy of Periodontology » (AAP) validé notamment aux États-Unis (64) et d'autres questionnaires publiés précédemment pour suivre les maladies parodontales à grandes échelles (65–67).

Ce questionnaire est composé des 12 questions suivantes.

Questionnaire Carra MC, Guenguen A, Thomas F and al 2018 (41)

1. Pensez-vous avoir une **maladie des gencives** ?
 Oui *Non* *Ne sais pas* *Ne souhaite pas répondre*

2. En général, comment évaluez-vous la **santé de vos dents et de vos gencives** ?
 Excellente *Très bonne* *Bonne* *Acceptable* *Mauvaise* *Ne sais pas*
 Ne souhaite pas répondre

3. Avez-vous déjà eu un traitement pour une maladie des gencives de type **détartrage avec surfaçage**, parfois appelé « nettoyage profond » ?
 Oui *Non* *Ne sais pas* *Ne souhaite pas répondre*

4. Avez-vous déjà eu une **dent qui bouge** sans qu'il y ait eu un choc ?
 Oui *Non* *Ne sais pas* *Ne souhaite pas répondre*

5. Avez-vous déjà été alerté par un dentiste que vous **perdez de l'os autour de vos dents** ?
 Oui *Non* *Ne sais pas* *Ne souhaite pas répondre*

6. Au cours des 3 derniers mois, avez-vous remarqué **quelque chose d'anormal sur l'une de vos dents** (douleur, gencive gonflée, mauvais goût, etc.) ?
 Oui *Non* *Ne sais pas* *Ne souhaite pas répondre*

7. En dehors du brossage habituel, **combien de jours** au cours de la dernière semaine avez-vous utilisé un **moyen complémentaire** (fil dentaire, brossettes interdentaires, hydropulseur, etc...) pour nettoyer vos dents ?

Nombre de jours : 0 1 2 3 4 5 6 7 Ne souhaite pas répondre

8. En dehors du brossage habituel, **combien de jours** au cours de la dernière semaine avez-vous utilisé **un bain de bouche** ou un autre **produit de rinçage** pour soigner vos gencives ?

Nombre de jours : 0 1 2 3 4 5 6 7 Ne souhaite pas répondre

9. Est-ce que **vos gencives ont saigné** récemment ?

Oui Non Ne sais pas Ne souhaite pas répondre

10. Avez-vous des **bourrages alimentaires** entre vos dents ?

Oui Non Ne sais pas Ne souhaite pas répondre

11. Avez-vous remarqué que vos **dents se déchaussent** ?

Oui Non Ne sais pas Ne souhaite pas répondre

12. Avez-vous remarqué que **vos gencives se rétractent** ?

Oui Non Ne sais pas Ne souhaite pas répondre

A partir de ces 12 questions, les auteurs ont identifié un modèle de risque parodontal appuyé sur 5 questions du PESS, l'âge et la consommation de tabac. Un score est attribué à chaque réponse en fonction de son influence (tableau 5). L'addition des différents scores nous donne le PESS. Si le PESS obtenu est supérieur ou égal à 5 alors le patient est à haut risque de présenter une parodontite. Les différents stades de parodontite utilisés et définis dans le questionnaire sont tirés de la classification épidémiologique de EKE de 2012 (68) qui fait figure de référence dans la littérature internationale. Le fait que l'étude de validation du questionnaire ait été réalisée sur un échantillon français nous permettra une comparaison avec nos résultats.

Tableau 5 : Traduction française - Le "Periodontal screening score", basé sur 5 questions, l'âge et le tabagisme (modèle simplifié : coefficient B et influence du PESS)

Item	B coefficient	Influence du score
Q2 santé gingivale : excellente à bonne	Référence	0
Q2 santé gingivale : acceptable	0.671	1
Q2 santé gingivale : mauvaise	1.046	2
Q3 traitement pour maladie de gencive : non	Référence	0
Q3 traitement pour maladie de gencive : oui	0.566	1
Q4 perte dentaire : non	Référence	0
Q4 perte dentaire : oui	1.258	2
Q5 perte osseuse : non	Référence	0
Q5 perte osseuse : oui	1.400	2
Q6 dent anormale : non	Référence	0
Q6 dent anormale : oui	0.461	1
Âge 19-39 ans	Référence	0
Âge 40-54 ans	0.997	2
Âge ≥ 55 ans	2.035	4
Tabagisme	0.519	1

Source : Carra et al., « Self-report assessment of severe periodontitis : periodontal screening score development », 2018.

3.3.3.2 Évaluer la sécheresse buccale par le Xerostomia Inventory

Comme précédemment énoncé dans la partie 2.1 la salive joue un rôle essentiel dans l'équilibre de l'environnement oral et un rôle de protection contre les lésions carieuses et érosives, de protection et humidification des muqueuses et de régulation de l'inflammation parodontale. Les deux études mentionnées précédemment se sont intéressées aux modifications des paramètres salivaires intervenant chez les individus CF par rapport à des individus non-CF (13,15). Ces dernières s'accordent sur un point important : le débit salivaire semble diminué. La diminution du débit salivaire pourrait se traduire cliniquement par une sensation de bouche sèche appelé xérostomie. C'est cette composante que nous nous proposons d'évaluer au travers une version raccourcie du « Xerostomia Inventory », un questionnaire de référence concernant l'évaluation de la xérostomie (69). Cette version raccourcie a été développée par une équipe allemande (70) et validée lors d'une étude impliquant des populations d'origines géographiques diverses (71). Nous avons choisi cette version épurée car certaines questions ne nous paraissaient pas pertinentes par rapport à la population ici étudiée (patients CF). De plus,

l'objectif est de garder un questionnaire d'une longueur raisonnable pour ne pas décourager les participants et avoir un échantillon important.

Le questionnaire est composé des 5 items suivants (tableau 6).

Tableau 6 : Version raccourcie du "Xerostomia Inventory"

Version raccourcie du « Xerostomia Inventory »	Score
J'ai une sensation de bouche sèche	
J'ai du mal à avaler des aliments secs	
J'ai une sensation de bouche sèche lorsque je mange	
J'ai du mal à avaler certains aliments	
J'ai une sensation de sécheresse au niveau des lèvres	

Source : Hohenberger et al, « Validating the Xerostomia Inventory in a radiation induced xerostomia population in German language », 2019.

À chaque réponse est attribué un score :

- 1- jamais
- 2- presque jamais
- 3- occasionnellement
- 4- Assez souvent
- 5- Très souvent

Pour le moment aucune étude publiée en France, à notre connaissance, n'explore la sécheresse buccale en faisant appel au Xerostomia Inventory. Mais une étude en cours a lieu sur des patients atteints du syndrome de Goujerot Sjögren (avec contrôle sains) au sein de l'hôpital Charles Foix d'Ivry-sur-seine sous l'égide du Professeur Marjolaine Gosset. Cette étude nous permettrait de comparer nos résultats avec les résultats obtenus sur les sujets sains étudiés.

3.3.3.4 Évaluer le risque de la maladie carieuse et érosive

Nous proposons d'évaluer la présence de facteurs de risque connus de la maladie carieuse et érosive au travers de 9 questions tirées de l'étude transversale nationale Resto Data « Evaluation des obturations coronaires dentaires partielles directes et indirectes au sein d'un réseau de recherche clinique libérale et d'un ensemble de services hospitalo-universitaire d'odontologie » portée par le professeur Grosogeat. Ce questionnaire permet une évaluation du risque carieux et érosif. L'utilisation de ces questions permettra de comparer les résultats obtenus chez les patients CF avec ceux obtenus dans l'étude Resto data qui s'intéresse à des patients français avec des antécédents médicaux diverses.

Questions Resto Data « Evaluation des obturations coronaires dentaires partielles directes et indirectes au sein d'un réseau de recherche clinique libérale et d'un ensemble de services hospitalo-universitaire d'odontologie » portée par le professeur Grosogeat.

1. Avez-vous un travail de nuit ou des horaires décalés (donnez un exemple de travail en horaire décalé) ?
Oui
Non

2. Travaillez-vous en tant que boulanger, pâtissier, cuisinier, serveur, vigneron ... (Métier de bouche) ?
Oui
Non

3. Grignotez-vous fréquemment entre les repas ?
Oui
Non

4. Êtes-vous régulier dans vos repas ? (Prenez-vous des repas à horaires fixes : exemple : petit déjeuner, déjeuner, diner)
Oui
Non

5. Consommez-vous des boissons sucrées / acides (sodas, jus...) plus d'une fois par jour ?
Oui
Non

6. Consommez-vous des boissons et/ou des barres énergisantes ?

Oui

Non

7. Consommez-vous régulièrement de l'alcool ?

Oui

Non

Si oui combien de verres contenant de l'alcool consommez-vous un jour typique où vous buvez ? 1 ou 2 verres ; 3 ou 6 verres ; plus de 6 verres ?

8. Combien de fois par jour vous brossez-vous les dents ?

Moins de 1 fois (Pas tous les jours)

1 fois

2 fois

3 fois ou plus

9. Utilisez-vous un dentifrice fluoré ?

Oui

Non

Ne sais pas

3.3.3.5 Évaluation de la qualité de vie orale par l'OHIP-14

Parmi les grands outils (OHIP-1, OIDP et GOHAI), l'OHIP-14 présente de très bons résultats en termes de propriétés psychométriques en un nombre restreint de questions. C'est un questionnaire de 14 questions classées dans 7 domaines distincts (figure 11) : 1- limitation fonctionnelle, 2- douleur physique, 3- inconfort physique, 4- incapacité physique, 5- incapacité psychologique, 6- incapacité sociale et 7- handicap. Ce questionnaire permet d'évaluer l'impact physique et psychologique de la santé orale sur la qualité de vie des patients (72).

Pour chaque question il y a cinq possibilités de réponse (échelle de Likert) auxquelles sont attribuées un score allant de 0 à 4. Un score global est calculé (0 à 56) : plus le score est élevé, plus la qualité de vie orale est mauvaise. Aucun score seuil à partir duquel la qualité de vie peut être considérée comme bonne, moyenne ou mauvaise n'est défini.

Figure 11 : OHIP-14 version française

Date		OHIP-14	Réponses
Limitation fonctionnelle			
1-Avez-vous eu des difficultés à prononcer certains mots à cause d'un problème lié à vos dents, votre bouche ou vos prothèses ?			
2- Avez-vous remarqué que votre sens du goût avait diminué suite à un problème lié à vos dents, votre bouche ou vos prothèses ?			
Douleur physique			
3) Avez-vous eu des douleurs dans la bouche ?			
4) Vos dents, votre bouche ou vos prothèses ont-elles été inconfortables pour manger certains aliments ?			
Inconfort Physique			
5) Avez-vous été dérangé/gêné par vos dents, votre bouche ou vos prothèses ?			
6) Vous êtes-vous senti tendu (nerveux) à cause de problème avec vos dents, votre bouche ou vos prothèses ?			
Incapacité Physique			
7) Votre alimentation a-t-elle été insatisfaisante suite à un problème avec vos dents, votre bouche ou vos prothèses ?			
8) Avez-vous dû interrompre un repas à cause d'un problème avec vos dents, votre bouche ou vos prothèses ?			
Incapacité Psychologique			
9) Avez-vous eu des difficultés à vous détendre (à être relax) à cause d'un problème avec vos dents, votre bouche ou vos prothèses ?			
10) Avez-vous été un peu embarrassé/ennuyé à cause d'un problème lié à vos dents, votre bouche ou vos prothèses ?			
Incapacité Sociale			
11) Avez-vous été un peu irritable en compagnie d'autres personnes à cause d'un problème lié à vos dents, votre bouche ou vos prothèses ?			
12) Avez-vous eu des difficultés à faire votre travail habituel à cause d'un problème lié à vos dents, bouche ou prothèses ?			
Handicap			
13) Avez-vous ressenti que la vie en général était moins satisfaisante à cause d'un problème lié à vos dents, bouche ou prothèses ?			
14) Avez-vous eu une incapacité fonctionnelle totale suite à un problème lié à vos dents, votre bouche ou vos prothèses ?\$			
			score

Source : Auteur d'après Slade GD, « Derivation and validation of a short-form oral health impact profile », 2023.

3.3.4 Avantages et limites de ce travail

Les avantages de ce projet sont

- 1- La taille attendue de l'échantillon : bati avec la collaboration de différents acteurs (la Filière Muco-CFTR, l'association VLM, les CRCM), une diffusion large du questionnaire permettra de toucher un nombre important de patients CF adultes (plus de 4000 en France). Nous avons estimé à 10% le taux de participation, soit environ 400 patients CF adultes. Cette étude présenterait alors l'échantillon le plus important pour une étude s'intéressant à la santé orale des patients CF adultes.
- 2- Le choix d'outils de référence pour évaluer la santé orale, déjà largement utilisés et validés dans la littérature. Ceci nous permettra une certaine comparaison avec les données existantes.
- 3- La co-construction du questionnaire avec les professionnels de santé et les patients du conseil médical et du conseil des patients de l'association VLM

Cependant comme toute étude, elle possède ses limites. En effet, les données recueillies seront uniquement déclaratives ce qui nous permet d'accéder à des calculs de risques de développer certaines pathologies orales et non à des prévalences comme cela peut être le cas avec des études cliniques. De plus, nous devons analyser nos résultats en tenant compte des biais suivants : biais de sélection (les participants représentent-ils bien la population générale de patients CF adultes ?), biais de mémorisation (se rappeler de certains éléments posés dans le questionnaire peut être difficile pour certains patients), ou encore le biais d'adhésion qui consiste à répondre ce que l'on sait être attendu (sur le nombre de brossage quotidien par exemple). Enfin, la longueur du questionnaire (environ 15 min) peut également être un frein à la participation des patients.

Conclusion

Au travers de ce travail nous avons pu mettre en évidence la nécessité de développer la recherche concernant le lien entre santé orale et mucoviscidose. Différents aspects ont pu être abordés que ce soit au niveau psychologique avec la qualité de vie orale qu'au niveau biologique avec l'interrelation entre mucoviscidose et écosystème orale.

Actuellement, le faible nombre d'études disponibles sur les patients CF adultes rend difficile de conclure concernant les liens entre santé orale et mucoviscidose. Cependant, les patients CF adultes semblent présenter un risque carieux et érosif augmenté, un contrôle de plaque améliorable, des modifications quantitatives et qualitatives de la salive, et une relation entre microbiote oral et pulmonaire. Nul doute que l'augmentation de la population adulte, notamment du fait des nouvelles thérapies modulatrices, s'accompagnera d'un nombre grandissant d'études et avec elles de précieuses informations pour éclaircir ce lien.

Ici nous proposons une première étude, e-mucodent, en vue d'obtenir des informations provenant d'un grand échantillon de patients qui permettra d'évaluer l'adhésion des patients CF à la thématique de la santé orale mais aussi leur risque de présenter des maladies bucco dentaires. Ce projet s'inscrit dans un projet plus globale dans lequel figure l'étude clinique Mucodent au cours de laquelle la prévalence de ces maladies est actuellement étudiée. Nous espérons avec ces deux projets complémentaires apporter de précieuses informations concernant le lien entre santé orale et mucoviscidose chez les patients CF. La méthode d'analyse des données recueillies dans le questionnaire ainsi que la présentation des résultats du questionnaire feront l'objet d'un prochain travail de doctorat.

Bibliographie

1. Liou L. Définition : Mucoviscidose. In: Orphanet [Internet]. 2020 [cité 5 févr 2023]. (ORPHA : 586). Disponible sur: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=fr&Expert=586
2. Claude F. Mucoviscidose · Inserm, La science pour la santé [Internet]. Inserm. 2021 [cité 5 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/mucoviscidose/>
3. Dehillotte C, Lemonnier L. Registre français de la mucoviscidose – Bilan des données 2021 [Internet]. Vaincre La Mucoviscidose; 2022 p. 56. Disponible sur: <https://www.vaincrelamuco.org/registredelamuco>
4. Castellani C, Assael BM. Cystic fibrosis : a clinical view. Cell Mol Life Sci CMLS. 2017;74(1):129-40.
5. Saint-Criq V, Gray M. Role of CFTR in epithelial physiology. Cell Mol Life Sci CMLS. 2017;74(1):93-115.
6. Benoist G, Bourrillon A, Chabrol B, Chéron G, Grimpel E, éditeurs. Pédiatrie pour le praticien : médecine de l'enfant et de l'adolescent. 7e éd. Issy-les-Moulineaux: Elsevier, Masson; 2020. XXVII+789.
7. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Mucoviscidose [Internet]. Lyon: Centre de référence Mucoviscidose de Lyon; 2017 p. 99. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-09/pnds_2017_vf1.pdf
8. Nutrition [Internet]. Vaincre la Mucoviscidose. 2014 [cité 9 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.vaincrelamuco.org/vivre-avec/la-mucoviscidose/symptomes-digestifs/nutrition>
9. Clancy J, Cotton C, Donaldson S, Solomon G, VanDevanter D, Boyle M, et al. Cftr modulator theratyping: current status, gaps and future directions. J Cyst Fibros. 2019;18(1):22-34.
10. Ly K, Bordeaux S, Decup F, Gosset M. Traitement des bouches sèches : pièges et solutions. Clinic. 2019;(385-386):819-30.
11. Akpan A, Morgan R. Oral candidiasis. Postgrad Med J. 2002;78(922):455-9.
12. Zinn V, Khatri A, Mednieks M, Hand A. Localization of CFTR signaling complexes in human salivary gland striated duct cells. Eur J Oral Sci. 2015;123(3):140-8.
13. Pawlaczyk-Kamieńska T, Borysewicz-Lewicka M, Batura-Gabryel H. Salivary biomarkers and oral microbial load in relation to the dental status of adults with cystic fibrosis. Microorganisms. 2019;7(12):E692.
14. Pedersen AML, Sørensen CE, Proctor GB, Carpenter GH, Ekström J. Salivary secretion in health and disease. J Oral Rehabil. 2018;45(9):730-46.

15. Hildebrandt T, Zawilska A, Trzcionka A, Tanasiewicz M, Mazurek H, Świętochowska E. Estimation of proinflammatory factors in the saliva of adult patients with cystic fibrosis and dental caries. *Med Kaunas Lith.* 2020;56(11):E612.
16. Eke P, Dye B, Wei L, Thornton-Evans G, Genco R, CDC Periodontal Disease Surveillance workgroup. Prevalence of periodontitis in adults in the United States: 2009 and 2010. *J Dent Res.* 2012;91(10):914-20.
17. Bouchard P, éditeur. *Parodontologie & Dentisterie implantaire. Volume 1, Médecine parodontale.* Paris: Lavoisier Médecine Sciences; 2014. XXVII+682.
18. Kucukcoskun M, Baser U, Oztekin G, Kiyani E, Yalcin F. Initial periodontal treatment for prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *J Periodontol.* 2013;84(7):863-70.
19. Linden G, Herzberg M, Working group 4 of joint EFP/AAP workshop. Periodontitis and systemic diseases : a record of discussions of working group 4 of the joint EFP/AAP workshop on periodontitis and systemic diseases. *J Clin Periodontol.* 2013;40 Suppl 14:S20-23.
20. Manger D, Walshaw M, Fitzgerald R, Doughty J, Wanyonyi K, White S, et al. Evidence summary : the relationship between oral health and pulmonary disease. *Br Dent J.* 2017;222(7):527-33.
21. Pawlaczyk-Kamieńska T, Borysewicz-Lewicka M, Śniatała R. Periodontal condition and periodontal risk assessment in adult patients with cystic fibrosis. *Ann Agric Environ Med.* 2020;27(2):235-9.
22. Lang N, Tonetti M. Periodontal risk assessment (PRA) for patients in supportive periodontal therapy (SPT). *Oral Health Prev Dent.* 2003;1(1):7-16.
23. Hildebrandt T, Świętochowska E, Trzcionka A, Zawilska A, Mazurek H, Mączkowiak D, et al. Oral hygiene and periodontal treatment needs in adult patients with cystic fibrosis (cf). *Healthc Basel Switz.* 2022;10(5):766.
24. Rivas Caldas R, Le Gall F, Revert K, Rault G, Virmaux M, Gouriou S, et al. *Pseudomonas aeruginosa* and periodontal pathogens in the oral cavity and lungs of cystic fibrosis patients : a case-control study. *J Clin Microbiol.* 2015;53(6):1898-907.
25. Komiyama K, Tynan J, Habbick B, Duncan D, Liepert D. *Pseudomonas aeruginosa* in the oral cavity and sputum of patients with cystic fibrosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1985;59(6):590-4.
26. Smith AJ, Jackson MS, Bagg J. The ecology of *Staphylococcus* species in the oral cavity. *J Med Microbiol.* 2001;50(11):940-6.
27. Passarelli Mantovani R, Sandri A, Boaretti M, Burlacchini G, Li Vigni V, Scarazzai M, et al. Longitudinal monitoring of sinonasal and oral bacterial reservoirs to prevent chronic lung infection in people with cystic fibrosis. *ERJ Open Res.* 2020;6(3):00115-2020.
28. Chardin H, Barsotti O, Bonnaure-Mallet M. *Microbiologie en odonto-stomatologie.* Paris: Maloine; 2006. 329 p.

29. Nutritional Basics . Cystic Fibrosis Foundation [Internet]. [cité 1 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.cff.org/managing-cf/nutritional-basics>
30. Pawlaczyk-Kamieńska T, Borysewicz-Lewicka M, Śniatała R, Batura-Gabryel H, Cofta S. Dental and periodontal manifestations in patients with cystic fibrosis - A systematic review. *J Cyst Fibros*. 2019;18(6):762-71.
31. Tootla R, Toumba KJ, Duggal MS. An evaluation of the acidogenic potential of asthma inhalers. *Arch Oral Biol*. 2004;49(4):275-83.
32. Zeybel G, Pearson J, Krishnan A, Bourke S, Doe S, Anderson A, et al. Ivacaftor and symptoms of extra-oesophageal reflux in patients with cystic fibrosis and G551D mutation. *J Cyst Fibros* 2017;16(1):124-31.
33. Henry B, Aussage P, Grosskopf C, Goehrs JM. Development of the Cystic Fibrosis Questionnaire (CFQ) for assessing quality of life in pediatric and adult patients. *Qual Life Res Int J Qual Life Asp Treat Care Rehabil*. 2003;12(1):63-76.
34. Riva F, Seoane M, Reichenheim M, Tsakos G, Celeste R. Adult oral health-related quality of life instruments: a systematic review. *Community Dent Oral Epidemiol*. 2022;50(5):333-8.
35. Patrick J, da Fonseca M, Kaste L, Fadavi S, Shah N, Sroussi H. Oral health-related quality of life in pediatric patients with cystic fibrosis. *Spec Care Dentist*. 2016;36(4):187-93.
36. Duff A. Depression in cystic fibrosis : implications of the international depression/anxiety epidemiological study (TIDES) in cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev*. 2015;16 Suppl 1:2-5.
37. Sabbah W, Tsakos G, Chandola T, Sheiham A, Watt R. Social gradients in oral and general health. *J Dent Res*. 2007;86(10):992-6.
38. Petersen PE. Sociobehavioural risk factors in dental caries - international perspectives. *Community Dent Oral Epidemiol*. 2005;33(4):274-9.
39. Petersen PE. Sociobehavioural risk factors in dental caries – international perspectives. *Community Dent Oral Epidemiol*. 2005;33(4):274-9.
40. Watt R, Sheiham A. Inequalities in oral health : a review of the evidence and recommendations for action. *Br Dent J*. 1999;187(1):6-12.
41. Carra M, Gueguen A, Thomas F, Pannier B, Caligiuri G, Steg P, et al. Self-report assessment of severe periodontitis : periodontal screening score development. *J Clin Periodontol*. 2018;45(7):818-31.
42. Eke P, Dye B, Wei L, Thornton-Evans G, Genco R. Prevalence of periodontitis in adults in the United States : 2009 and 2010. *J Dent Res*. 2012;91(10):914-20.
43. Bernstein A, Bilheimer L, Makuc D. Health, United States, 2007; with chartbook on trends in the health of Americans [Internet]. États-Unis; 2007. Disponible sur: <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/5388>

44. Shchipkova AY, Nagaraja HN, Kumar PS. Subgingival microbial profiles of smokers with periodontitis. *J Dent Res.* 2010;89(11):1247-53.
45. Söder B, Jin L, Wickholm S. Granulocyte elastase, matrix metalloproteinase-8 and prostaglandin E2 in gingival crevicular fluid in matched clinical sites in smokers and non-smokers with persistent periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2002;29(5):384-91.
46. Matthews J, Chen F, Milward M, Ling M, Chapple I. Neutrophil superoxide production in the presence of cigarette smoke extract, nicotine and cotinine. *J Clin Periodontol.* 2012;39(7):626-34.
47. Warnakulasuriya S, Dietrich T, Bornstein M, Casals Peidró E, Preshaw P, Walter C, et al. Oral health risks of tobacco use and effects of cessation. *Int Dent J.* 2010;60(1):7-30.
48. Van Dyke T, Dave S. Risk factors for periodontitis. *J Int Acad Periodontol.* 2005;7(1):3-7.
49. Jiang X, Jiang X, Wang Y, Huang R. Correlation between tobacco smoking and dental caries : a systematic review and meta-analysis. *Tob Induc Dis.* 2019;17:34.
50. Khairnar M, Wadgave U, Khairnar S. Effect of alcoholism on oral health : a review. *J Alcohol Drug Depend.* 2017;05.
51. Ogden GR. Alcohol and oral cancer. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2009;38(5):422.
52. Tezal M, Grossi SG, Ho AW, Genco RJ. The effect of alcohol consumption on periodontal disease. *J Periodontol.* 2001;72(2):183-9.
53. Niquille M, Burnand B, Macnenat P, Paccaud F, Yersin B. Dental disease among alcoholic individuals. *J Gen Intern Med.* 1993;8(9):470-5.
54. Chilla R. Sialadenosis of the salivary glands of the head. Studies on the physiology and pathophysiology of parotid secretion. *Adv Otorhinolaryngol.* 1981;26:1-38.
55. Dukić W, Dobrijević T, Katunarić M, Milardović S, Segović S. Erosive lesions in patients with alcoholism. *J Am Dent Assoc* 1939. 2010;141(12):1452-8.
56. Abbott J, Hurley M, Morton A, Conway S. Longitudinal association between lung function and health-related quality of life in cystic fibrosis. *Thorax.* 2013;68(2):149-54.
57. Association dentaire française. Commission des dispositifs médicaux Risques médicaux. Guide de prise en charge par le chirurgien-dentiste. Paris : Association Dentaire Française. 2013. 135 p.
58. Graziani A, Gennai S, Solini A, Petrini M. A systematic review and meta-analysis of epidemiologic observational evidence on the effect of periodontitis on diabetes. An update of the EFP-AAP review. *J Clin Periodontol.* 2018;45(2):167-87.
59. Samaranayake L, Keung Leung W, Jin L. Oral mucosal fungal infections. *Periodontol* 2000. 2009;49:39-59.
60. Lepesqueur L, Tanaka M, Lima G, Chiba S, Mota A, Santos S, et al. Oral prevalence and antifungal susceptibility of candida species in cystic fibrosis patients. *Arch Oral Biol.* 2020;116:104772.

61. Azarpazhooh A, Leake J. Systematic review of the association between respiratory diseases and oral health. *J Periodontol*. 2006;77(9):1465-82.
62. Putman MS, Anabtawi A, Le T, Tangpricha V, Sermet-Gaudelus I. Cystic fibrosis bone disease treatment : current knowledge and future directions. *J Cyst Fibros*. 2019;18:S56-65.
63. Barry P, Mall M, Álvarez A, Colombo C, de Winter-de Groot K, Fajac I, et al. Triple therapy for cystic fibrosis phe508del-gating and -residual function genotypes. *N Engl J Med*. 2021;385(9):815-25.
64. Eke P, Dye B, Wei L, Slade G, Thornton-Evans G, Beck J, et al. Self-reported measures for surveillance of periodontitis. *J Dent Res*. 2013;92(11):1041-7.
65. Gilbert G, Litaker M. Validity of self-reported periodontal status in the Florida dental care study. *J Periodontol*. 2007;78(7 Suppl):1429-38.
66. Khader Y, Alhabashneh R, Alhersh F. Development and validation of a self-reported periodontal disease measure among Jordanians. *Int Dent J*. 2015;65(4):203-10.
67. Wu X, Weng H, Lin X. Self-reported questionnaire for surveillance of periodontitis in Chinese patients from a prosthodontic clinic : a validation study. *J Clin Periodontol*. 2013;40(6):616-23.
68. Eke P, Page R, Wei L, Thornton-Evans G, Genco R. Update of the case definitions for population-based surveillance of periodontitis. *J Periodontol*. 2012;83(12):1449-54.
69. Thomson WM, Chalmers JM, Spencer AJ, Williams SM. The Xerostomia Inventory : a multi-item approach to measuring dry mouth. *Community Dent Health*. 1999;16(1):12-7.
70. Putten G, Brand H, Schols J, Baat C. The diagnostic suitability of a xerostomia questionnaire and the association between xerostomia, hyposalivation and medication use in a group of nursing home residents. *Clin Oral Investig*. 2011;15(2):185-92.
71. Thomson W, van der Putten GJ, de Baat C, Ikebe K, Matsuda KI, Enoki K, et al. Shortening the Xerostomia Inventory. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology*. 2011;112(3):322-7.
72. Slade G. Derivation and validation of a short-form oral health impact profile. *Community Dent Oral Epidemiol*. 1997;25(4):284-90.

Table des figures

Figure 1 : Évolution du nombre de patients depuis 1992	6
Figure 2 : Pyramide des âges	7
Figure 3 : Infographie détaillée des mécanismes physiologiques et pathologiques de la mucoviscidose	9
Figure 4 : Répartition des traitements par modulateurs CFTR dans la population de patients CF français	12
Figure 5 : Formation de la salive	14
Figure 6 : Structures parodontales	18
Figure 7 Evolution de la maladie parodontale	19
Figure 8 : Interprétation d'indice d'hygiène orale (API)	21
Figure 9 : Diagramme de Keyes (1963) modifié avec les facteurs associés à la mucoviscidose	27
Figure 10 : Les acteurs de la filière Muco-CFTR	32
Figure 11 : OHIP-14 version française	46

Table des tableaux

Tableau 1 : Évolution annuelle des principaux indicateurs.....	7
Tableau 2 : Récapitulatif des études sur les modifications salivaires chez les patients CF adultes.....	17
Tableau 3 : Récapitulatif des études sur les modifications des paramètres parodontaux chez les patients CF adultes.....	22
Tableau 4 : Récapitulatif des études sur la communication entre microbiote bactérien oral et pulmonaire chez les patients CF.....	25
Tableau 5 : Traduction française - Le "Periodontal screening score", basé sur 5 questions, l'âge et le tabagisme (modèle simplifié : coefficient B et influence du PESS).....	42
Tableau 6 : Version raccourcie du "Xerostomia Inventory".....	43

ANNEXES

Annexe 1 : Recherche impliquant la personne humaine (RIPH)

Nécessitent la désignation d'un promoteur au sens de l'art. L 1121-1 CSP			
Essais de médicament (au sens du Règl. UE et du R 1121-1 CSP) → RIPH 1	RIPH1 Recherches interventionnelles (CSP L 1121-1, 1°)	RIPH2 Recherches interventionnelles à risques et contraintes minimales (CSP L 1121-1, 2°)	RIPH3 Recherches non interventionnelles (RNI) (CSP L 1121-1, 3°)
<p><i>Les essais de médicaments sont appelés à être régis par le règlement UE 2014/536 à son entrée en application qui est dépendante de la validation d'un portail européen de déclaration des essais maintes fois retardée.</i></p> <p><i>L'ordonnance n° 2016-800 du 16 juin 2016, ratifiée et modifiée par la loi n° 2019-774 du 24 juillet 2019 prend acte de cette absence d'entrée en application du règlement et suspend la disjonction du régime des essais de médicaments lesquels relèvent donc encore aujourd'hui pleinement de la législation nationale.</i></p> <p><i>Jusqu'à l'entrée en application du règlement européen, les essais de médicaments sont donc des RIPH relevant du 1° du L 1121-1 CSP</i></p>	Dispositions en vigueur du CSP, issues de la loi de 2012 (Jardé) et de l'ordonnance de 2016		
	<p>Tous essais interventionnels, notamment de médicaments (mais pas seulement : chirurgie, etc.), de dispositifs médicaux et autres produits de santé (v. liste au L 5311-1 CSP) sauf ceux listés explicitement dans les arrêtés RIPH2 et RIPH3 du 12 avril 2018</p>	<p>Essais interventionnels inclus dans la liste fixée par l'arrêté RIPH2 du 12 avril 2018</p>	<p>Recherches « <i>qui ne comportent aucun risque ni contrainte dans lesquelles tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle</i> » listées dans l'arrêté RIPH3.</p> <p>Inclut les recherches <i>observationnelles</i> avec médicaments en post-AMM</p>
	Enregistrement : n° EudraCT pour les <i>essais de médicaments</i> (base européenne EudraCT) ; n° ID-RCB (ANSM) pour les autres RIPH		
	Évaluation préalable : CPP. — Pour les <i>essais de médicaments</i> , dispositif pilote anticipant la mise en application du règlement UE 2014/536 : évaluation préalable par CPP (Partie I : éthique) et ANSM (Partie II : sécurité)		
	Autorisation : ANSM	Autorisation : Avis favorable CPP + Résumé et copie de l'avis à l'ANSM	Autorisation : Avis favorable CPP + Résumé et copie de l'avis à l'ANSM — Procédure simplifiée, loi ASAP (2020) modifiant l'art L 1123-7 CSP
	Consentement* : écrit (L1121-1-1 CSP)	Consentement* : oral ou écrit (L1122-1-1 CSP)	Non-opposition* (<i>pas de rec. du consent.</i>), cf. L1122-1-1 CSP
	Informatique et Libertés : Autorisation CNIL après avis CPP ou Conformité MR-001		Autorisation CNIL après avis CPP ou Conformité MR-003
Obligation d'assurance spécifique (ou garantie de l'État)			Pas d'oblig. d'assurance spécifique, responsabilité civile de droit commun

Source : INSERM, Guide de qualification des recherches en santé, 2021

Annexe 2 : Équation de recherche pour la mise à jour de la revue de littérature effectuée par le Dr Lecot dans sa thèse « Mucoviscidose et santé orale : guide de prise en charge à destination du chirurgien-dentiste »

	Équation de recherche dans PubMed	Années de recherche	Nombre d'articles	Nombre d'articles retenu
Modifications salivaires	Saliva adult cystic fibrosis	2020-2023	5	1
Modifications parodontales	Periodontal adult cystic fibrosis	2020-2023	5	2
Communication réservoir bactérien oral et pulmonaire	1) Pseudomonas aeruginosa oral cavity lungs cystic fibrosis	Pas de limites de dates	22	2
	2) Staphylococcus aureus oral cavity lungs cystic fibrosis	Pas de limites de dates	6	1
Caries dentaires	Dental caries adult cystic fibrosis	2020-2023	1	1
Érosion dentaire	Dental erosion adult cystic fibrosis	2020-2023	0	0

Source Auteur, 2023

Vu, le Directeur de thèse

Vu, le Doyen de l'UFR d'Odontologie

Professeur Marjolaine GOSSET

Professeur Vianney DESCROIX

Vu, le Président par intérim d'Université Paris Cité

Professeur Clarisse BERTHEZÈNE

Pour le Président par intérim et par délégation,

Le Doyen Vianney DESCROIX

Évaluation de l'état de santé orale des patients adultes atteints de mucoviscidose : mise en place d'une étude transversale par questionnaire

Alexis Marin. Évaluation de l'état de santé orale des patients adultes atteints de mucoviscidose : Mise en place d'une étude transversale par questionnaire. 2023. 58 p. ill., graph., tabl. Réf. bibliographiques p. 49-53

Sous la direction de Mme le Professeur Marjolaine Gosset

Université Paris Cité
UFR d'Odontologie
1, rue Maurice Arnoux - 92120 Montrouge
5, rue Garancière - 75006 Paris