

**UNIVERSITE DE LILLE
FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE**

Année de soutenance : 2021

N°:

**THESE POUR LE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE**

Présentée et soutenue publiquement le 1^{er} Décembre 2021

Par Marion DUVALLET

Née le 7 Juillet 1995 à Montivilliers (76)

**ALTERATIONS HISTO-FONCTIONNELLES DES GLANDES SALIVAIRES
AU COURS DE LA MUCOVISCIDOSE**

JURY

Président :

Madame la Professeure Caroline DELFOSSE

Asseseurs :

Monsieur le Docteur Xavier COUTEL

Madame le Docteur Céline CATTEAU

Madame le Docteur Marie DUBAR

Président de l'Université	:	Pr. J-C. CAMART
Directeur Général des Services de l'Université	:	M-D. SAVINA
Doyen	:	E. BOCQUET
Vice-Doyen	:	A. de BROUCKER
Responsable des Services	:	M. DROPSIT
Responsable de la Scolarité	:	-

PERSONNEL ENSEIGNANT DE L'U.F.R.

PROFESSEURS DES UNIVERSITES :

P. BEHIN	Prothèses
T. COLARD	Fonction-Dysfonction, Imagerie, Biomatériaux
C. DELFOSSE	Responsable du Département d'Odontologie Pédiatrique
E. DEVEAUX	Dentisterie Restauratrice Endodontie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

K. AGOSSA	Parodontologie
T. BECAVIN	Dentisterie Restauratrice Endodontie
A. BLAIZOT	Prévention, Epidémiologie, Economie de la Santé, Odontologie Légale.
P. BOITELLE	Prothèses
F. BOSCHIN	Responsable du Département de Parodontologie
E. BOCQUET	Responsable du Département d' Orthopédie Dento-Faciale Doyen de la Faculté de Chirurgie Dentaire
C. CATTEAU	Responsable du Département de Prévention, Epidémiologie, Economie de la Santé, Odontologie Légale.
X. COUTEL	Biologie Orale
A. de BROUCKER	Fonction-Dysfonction, Imagerie, Biomatériaux
M. DEHURTEVENT	Prothèses
T. DELCAMBRE	Prothèses
F. DESCAMP	Prothèses
M. DUBAR	Parodontologie
A. GAMBIEZ	Dentisterie Restauratrice Endodontie
F. GRAUX	Prothèses
P. HILDEBERT	Responsable du Département de Dentisterie Restauratrice Endodontie
C. LEFEVRE	Prothèses
J.L. LEGER	Orthopédie Dento-Faciale
M. LINEZ	Dentisterie Restauratrice Endodontie
T. MARQUILLIER	Odontologie Pédiatrique
G. MAYER	Prothèses
L. NAWROCKI	Responsable du Département de Chirurgie Orale Chef du Service d'Odontologie A. Caumartin - CHRU Lille
C. OLEJNIK	Responsable du Département de Biologie Orale
W. PACQUET	Fonction-Dysfonction, Imagerie, Biomatériaux
P. ROCHER	Fonction-Dysfonction, Imagerie, Biomatériaux
L. ROBBERECHT	Dentisterie Restauratrice Endodontie
M. SAVIGNAT	Responsable du Département des Fonction-Dysfonction, Imagerie, Biomatériaux
T. TRENTESAUX	Odontologie Pédiatrique
J. VANDOMME	Responsable du Département de Prothèses

Réglementation de présentation du mémoire de Thèse

Par délibération en date du 29 octobre 1998, le Conseil de la Faculté de Chirurgie Dentaire de l'Université de Lille a décidé que les opinions émises dans le contenu et les dédicaces des mémoires soutenus devant jury doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'ainsi aucune approbation, ni improbation ne leur est donnée.

Remerciements...

...Aux membres du jury,

Madame la Professeure Caroline DELFOSSE

Professeure des Universités – Praticien Hospitalier des CSERD

Section Développement, Croissance et Prévention

Département Odontologie Pédiatrique

Docteur en Chirurgie Dentaire

Doctorat de l'Université de Lille 2 (mention Odontologie)

Diplôme d'Etudes Approfondies Génie Biologie & Médical - option Biomatériaux

Maîtrise de Sciences Biologiques et Médicales

Diplôme d'Université « Sédation consciente pour les soins bucco-dentaires »
(Strasbourg I)

Responsable du Département d'Odontologie Pédiatrique

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter de
présider ce jury et vous êtes montrée disponible
pour ma soutenance. Je vous en remercie.
Veuillez trouver dans ce manuscrit, l'expression
de ma gratitude et de mon plus profond respect.

Monsieur le Docteur Xavier COUTEL

Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier des CSERD

Section Chirurgie Orale, Parodontologie, Biologie Orale

Département Biologie Orale

Docteur en Chirurgie Dentaire – UFR d’Odontologie de Lille

Docteur en Sciences de la Vie et de la Santé - Université de Lille

Master Recherche « Sciences, Technologies, Santé (STS), mention « Biologie Cellulaire,

Physiologie et Pathologies (BCPP) », Spécialité « Biologie, Biomorphologie, Bio-ingénierie du squelette (B3)», Université Paris Descartes

Ancien Assistant Hospitalo-Universitaire des CSERD de Lille

Lauréat de l’Académie Nationale de Chirurgie Dentaire.

Vous avez spontanément accepté de diriger ce travail de thèse et je vous en suis reconnaissante. Je vous remercie pour l’implication dont vous avez fait preuve et le temps que vous m’avez accordé. Soyez assurée de ma reconnaissance et de mon profond respect.

Madame le Docteur Céline CATTEAU

Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier des CSERD

Section Développement, Croissance et Prévention

*Département Prévention, Epidémiologie, Economie de la Santé, Odontologie
Légale*

Docteur en Chirurgie Dentaire

Docteur de l'Université d'Auvergne – Discipline Odontologie

Master II Recherche « Santé et Populations » - Spécialité Evaluation en Santé &
Recherche Clinique - Université Claude Bernard Lyon I

Maîtrise de Sciences Biologiques et Médicales – Université de Lille2

Formation à la sédation consciente par administration de MEOPA pour les soins
dentaires – UFR d'Odontologie de Clermont-Ferrand

Formation certifiante « concevoir et évaluer un programme éducatif adapté au
contexte de vie d'un patient » - CERFEP Lille

Responsable du Département Prévention et Epidémiologie, Economie de la
Santé et Odontologie Légale

Merci d'avoir spontanément accepté de
siéger au sein de ce jury. La qualité de votre
enseignement m'a été d'une grande aide pendant mon
parcours clinique. Soyez assurée de mon profond respect
et ma sincère reconnaissance.

Madame le Docteur Marie DUBAR

Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier des CSERD

Section Chirurgie Orale, Parodontologie, Biologie Orale

Département Parodontologie

Docteur en Chirurgie Dentaire

Spécialiste qualifiée en Médecine Bucco-Dentaire

Docteur de l'Université de Lorraine – mention Sciences de la vie et de la santé

Master Recherche Biosciences et Ingénierie de la Santé – spécialité
Biotechnologies

Moléculaires et Bio-ingénierie Physiopathologie et Thérapeutique

Diplôme Inter-Universitaire en pédagogie médicale

Certificat d'Etudes Supérieures en Parodontologie

Assesseur à la Pédagogie

Vous avez accepté de siéger dans mon jury avec
spontanéité et je vous en remercie. Je vous transmets
par ce travail l'expression de ma plus grande estime
et de mon plus profond respect.

Je dédie cette thèse à ...

Table des matières

Table des matières	12
Index des abréviations	15
Introduction	16
1. Mucoviscidose : notions fondamentales	18
1.1. Épidémiologie	18
1.2. Dépistage et diagnostic	20
1.2.1. Dépistage prénatal	20
1.2.2. Dépistage néo-natal systématique	20
1.2.3 Confirmation par le test de la sueur	21
1.3. Physiopathologie	23
1.3.1 Gène CFTR normal	23
1.3.2 Altérations du gène CFTR	23
1.3.3 Protéine CFTR	24
1.3.3.1 Protéine CFTR fonctionnelle	24
1.3.3.2 Protéine CFTR dysfonctionnelle	27
1.3.3.3 Localisation tissulaire de la protéine CFTR	29
1.4. Manifestations cliniques	30
1.4.1. Manifestations respiratoires	30
1.4.2. Manifestations digestives	30
1.4.2.1 Manifestations pancréatiques	30
1.4.2.2 Manifestations gastro-intestinales	31
1.4.2.3 Manifestations hépatiques	31
1.4.2.4 Manifestations biliaires	31
1.4.2.5 Déficit nutritionnel	31
1.4.3. Autres manifestations	32
1.4.3.1 Manifestations ORL	32

1.4.3.2 Manifestations génitales	32
1.4.3.3 Impact sur la croissance	32
1.5. Prise en charge thérapeutique actuelle	33
1.5.1 Principes	33
1.5.2 Prise en charge respiratoire	33
1.5.3 Prise en charge digestive.....	33
1.5.4 Autres prises en charge	34
1.5.5 Nouvelles stratégies thérapeutiques	34
2. Spécificités des atteintes multi-échelles des glandes salivaires chez les sujets atteints de mucoviscidose	36
2.1 Histo-physiologie des glandes salivaires	37
2.1.1 Types de glandes salivaires	37
2.1.2 Histologie normale des glandes salivaires	39
2.1.3 Physiologie des glandes salivaires.....	41
2.2 Altérations morphologiques des glandes salivaires au cours de la mucoviscidose	42
2.2.1 Glandes submandibulaires.....	42
2.2.2 Glandes parotides	43
2.2.3 Glandes salivaires accessoires	44
2.3 Altérations histologiques des glandes salivaires chez les sujets porteurs de mucoviscidose	46
2.3.1 Glandes parotides	46
2.3.2 Glandes sous-mandibulaires.....	49
2.3.3 Glandes sublinguales.....	50
2.3.4 Glandes accessoires labiales.....	53
2.4 Altérations fonctionnelles	56
2.4.1 Débit salivaire	56
2.4.1.1 Salive complète	56

2.4.1.2 Débit salivaire parotidien	56
2.4.1.3 Débit salivaire sub-mandibulaire.....	56
2.4.1.4 Débit salivaire des glandes salivaires accessoires labiales	56
2.4.2 Composition ionique.....	57
2.4.2.1 Chlorures	57
2.4.2.2 Sodium	57
2.4.2.3 Potassium.....	58
2.4.2.4 Calcium	58
2.4.2.5 Bicarbonates.....	58
2.4.3 Composition organique	58
2.4.3.1 Protéines	58
2.4.3.2 Glucides	59
2.4.3.3 Lipides	59
2.4.4 pH et pouvoir tampon.....	60
2.4.5 Viscosité.....	60
3. Conséquences des altérations multi-échelles des glandes salivaires sur la santé bucco-dentaire.....	62
3.1 Maladie carieuse chez les sujets porteurs de mucoviscidose.....	62
3.2 Maladie parodontale chez les sujets porteurs de mucoviscidose	64
3.3 Lésions des muqueuses buccales chez les sujets porteurs de mucoviscidose	65
Conclusion	68
Références bibliographiques.....	69
Table des illustrations.....	77

Index des abréviations

ADN : Acide Désoxyribonucléique

ATP : Adénosine Triphosphate

BPCO : Bronchopneumopathie Chronique Obstructive

CAOD : Dents Cariées Absentes ou Obturées

CFTR : Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator

CRCM : Centre de Ressources et de Compétences pour la Mucoviscidose

DPI : Diagnostic Pré-Implantatoire

FDI : Fédération Dentaire Internationale

HAS : Haute Autorité de Santé

PAS : *Periodic Acid Schiff* (Acide périodique et réactif de Schiff)

PNDS : Protocole National de Diagnostic et de Soins

PBSA : *Phosphate NaCl buffer* (Tampon Phosphate Isotonique)

RGO : Reflux Gastro-Œsophagien

SOID : Syndrome d'Occlusion Intestinale Distale

TIR : Trypsine Immuno-Réactive

VEMS : Volume Expiratoire Maximal par Seconde

Introduction

La mucoviscidose est une maladie génétique affectant les glandes exocrines du corps humain, conduisant à la sécrétion d'un mucus visqueux qui obstrue particulièrement les épithéliums pulmonaire et digestif (1). Elle concerne environ 7000 patients en France (2).

C'est en 1938 que le terme de fibrose kystique du pancréas est utilisé pour la première fois dans les travaux d'Andersen et collaborateurs (3). Cette dénomination sera conservée en langue anglaise par la suite (cystic fibrosis of the pancreas), tandis que le terme mucoviscidose sera utilisé en français. En 1956, di Sant'Agnesse décrit cette maladie comme une « maladie généralisée des glandes exocrines » et détaille l'atteinte pulmonaire systématique ainsi que l'altération des glandes sudoripares et salivaires (4,5). Cette définition est étoffée par la description d'atteintes supplémentaires avec par exemple le diabète secondaire ou les troubles de la minéralisation osseuse (1).

La compréhension de cette maladie génétique a progressé avec la découverte du gène et de mutations responsables de la mucoviscidose. Ce gène code pour la protéine Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator (CFTR), un canal transmembranaire présent dans les épithéliums (6).

Cette meilleure compréhension de l'anomalie initiale de la maladie a permis de proposer des traitements spécifiques : les correcteurs et potentiateurs du gène CFTR (7). L'espérance de vie des patients est en constante augmentation et aujourd'hui en France plus de la moitié des patients sont adultes (2).

Plusieurs études ont démontré la présence de la protéine CFTR dans les tissus de la cavité buccale et en particulier dans les glandes salivaires (8–10). On peut alors s'interroger sur l'impact de la mutation de cette protéine CFTR au cours de la mucoviscidose sur les altérations tissulaires glandulaires intra-orales, la sécrétion salivaire et les conséquences de ces modifications sur la santé orale des malades.

Dans ce contexte, l'objectif principal de ce travail de thèse est de rapporter les altérations morphologiques, histologiques et physiologiques des glandes salivaires dans la mucoviscidose.

Après une présentation de l'étiopathogénie de la mucoviscidose, les critères diagnostiques, ses manifestations cliniques essentielles ainsi que les principales stratégies thérapeutiques seront abordées avant de préciser les atteintes spécifiques des glandes salivaires et les modifications de la composition salivaire. Enfin, les conséquences en termes de santé bucco-dentaire seront discutées.

1. Mucoviscidose : notions fondamentales

1.1. Épidémiologie

L'incidence de la mucoviscidose en France est de 1 enfant malade sur 4500 naissances, ce qui correspond environ à 200 enfants qui naissent chaque année avec la maladie (11).

En 2017, 7114 patients atteints de mucoviscidose étaient recensés par le registre français de la mucoviscidose, 56 % sont des adultes. L'âge moyen et l'âge médian ont respectivement évolué de 17,3 ans à 22,3 ans et de 16 à 20,3 ans en 10 ans, ce qui montre que l'augmentation d'espérance de vie des patients se poursuit.

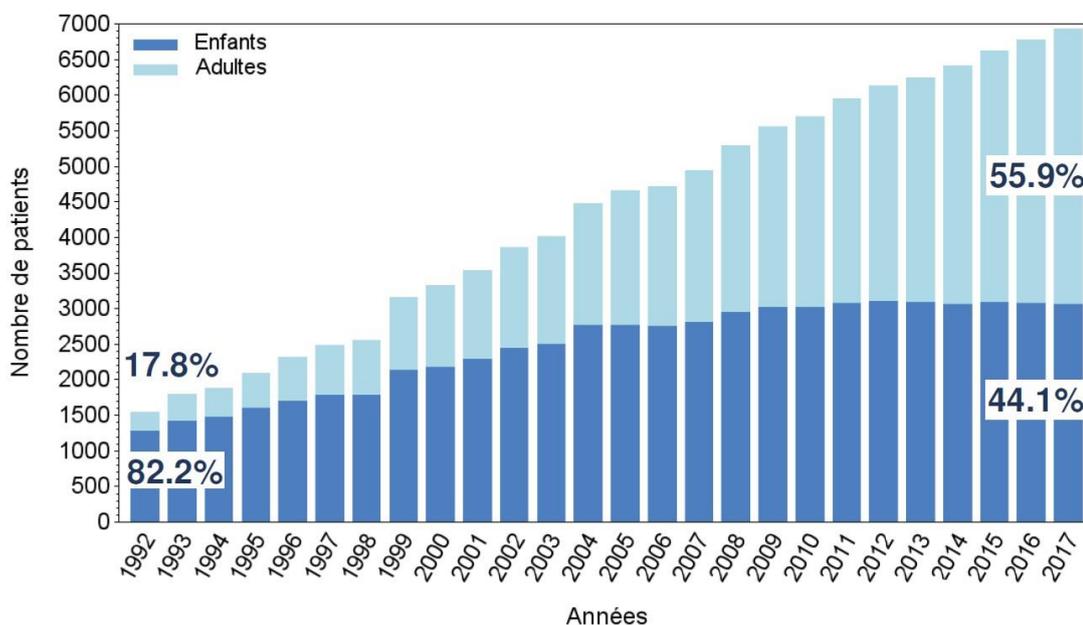


Figure 1 : Evolution du nombre de malades depuis 1992. La part d'adultes est en augmentation constante. D'après Bellis et al. (2)

La prévalence est très variable en fonction des territoires, avec une moyenne de **10 malades pour 100 000 habitants** (2).

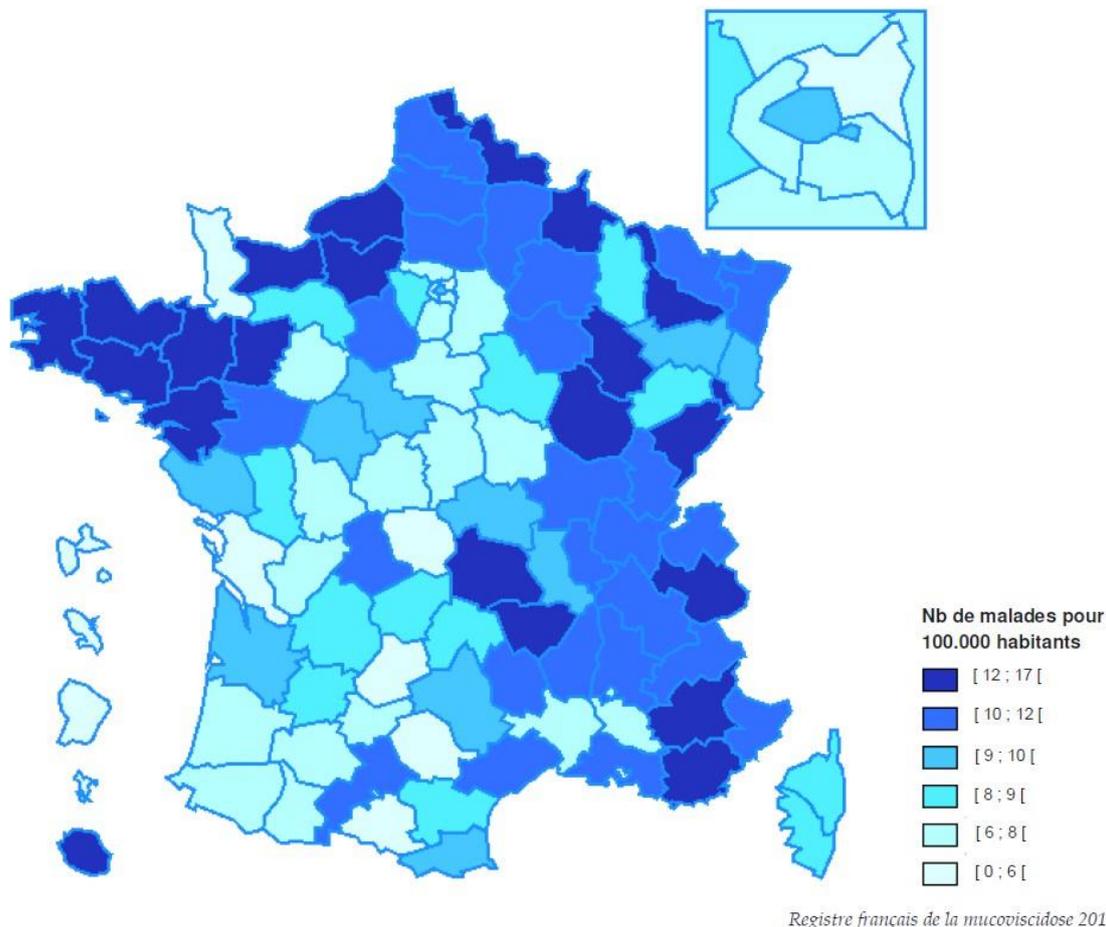


Figure 2 : Prévalence de la mucoviscidose par département en 2017. D'après Bellis et al. (2)

La mucoviscidose est une maladie génétique avec un **mode de transmission autosomique récessif** : seules les personnes portant deux allèles mutés sont malades et les deux sexes sont touchés dans les mêmes proportions. Dans la population générale française, on estime que 2,5 millions de personnes, soit 4% de la population, est porteur hétérozygote d'une anomalie du gène CFTR (1). Près de **2000 mutations différentes** ont été **décrites** ; la plus fréquente est la mutation **F508del**. En effet, en France, 83,4% des malades sont porteurs de cette mutation sur un ou deux allèles (2).

1.2. Dépistage et diagnostic

1.2.1. Dépistage prénatal

Lors d'une grossesse, un diagnostic prénatal est proposé aux personnes à risque d'être porteurs de mutations de la mucoviscidose. Il est également envisagé devant des signes échographiques évocateurs, comme par exemple une obstruction digestive du fœtus.

Une amniocentèse (prélèvement de liquide amniotique) ou une choriocentèse (prélèvement de villosités placentaires) permettent l'analyse génétique du fœtus. Si cet examen met en évidence la présence de deux mutations responsables de la mucoviscidose, une interruption médicale de grossesse peut être demandée par les parents.

Dans le cas d'une fécondation in vitro, un diagnostic pré-implantatoire (DPI) peut également être envisagé après conseil génétique. Des cellules embryonnaires sont prélevées afin de réaliser une étude génétique pour sélectionner l'embryon à implanter (1,12,13).

1.2.2. Dépistage néo-natal systématique

Mis en place en France en 2002, le dépistage néo-natal de la mucoviscidose est effectué à la maternité au troisième jour de vie du nourrisson. Il est effectué par le biais du **test de Guthrie** qui consiste en un prélèvement de sang au talon puis déposé sur un buvard. Quatre autres maladies sont dépistées systématiquement : la phénylcétonurie, l'hypothyroïdie congénitale, l'hyperplasie congénitale des surrénales et la drépanocytose (chez les patients à risque) (14).

Pour dépister la mucoviscidose, un dosage de la **trypsine immuno-réactive** est effectué à partir de la goutte de sang séché recueillie par le test de Guthrie. La TIR est une enzyme pancréatique dont le taux élevé est un marqueur d'une atteinte pancréatique (15). Le test est considéré comme positif si le dosage de TIR est supérieur à la valeur seuil de 100µg/l.

Dans le cas d'un test positif, avec le consentement de parents recueilli au dos du carton de prélèvement, celui-ci est envoyé secondairement à un laboratoire de biologie moléculaire pour réaliser une **étude du gène CFTR**. 28 mutations les plus fréquentes sont investiguées par les kits de dépistage néonatal (14,16).

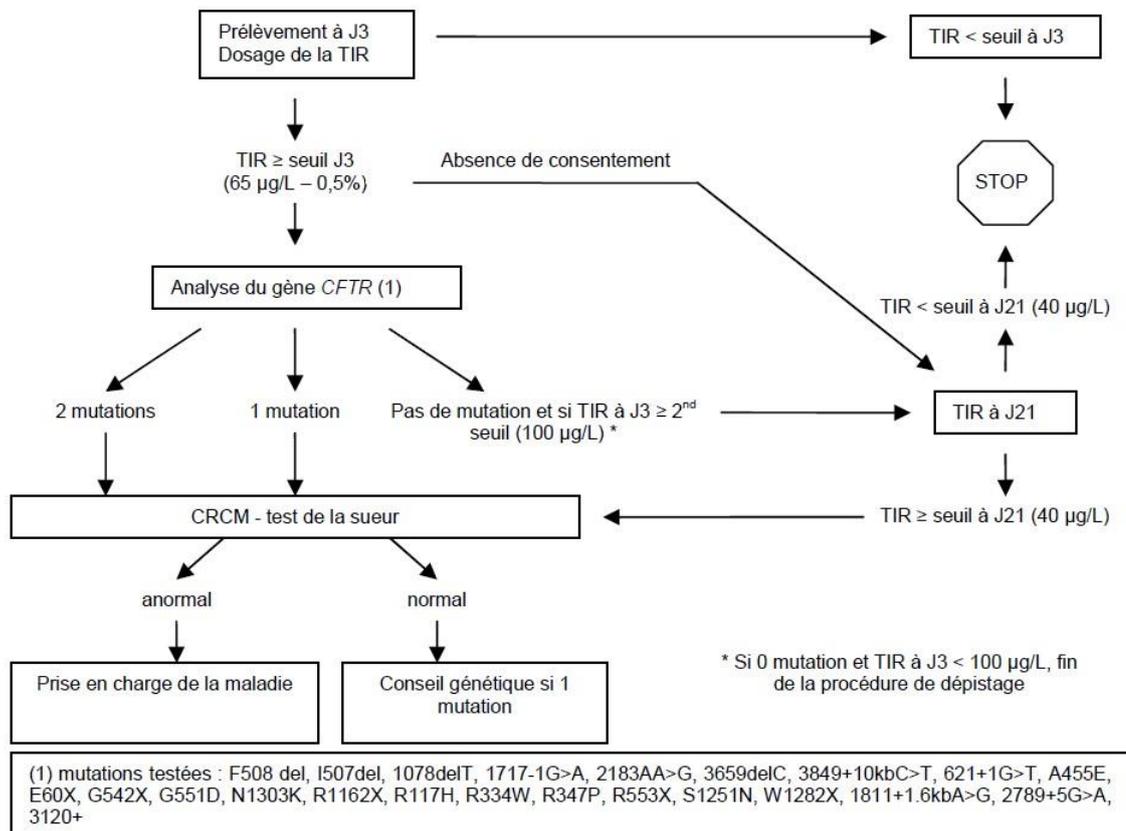


Figure 3 : Algorithme de dépistage de la mucoviscidose en 2008, d'après la HAS (16)

1.2.3 Confirmation par le test de la sueur

Le test de la sueur est l'examen biologique clé pour **affirmer ou infirmer le diagnostic** de mucoviscidose. Il est réalisé lorsque le test de Guthrie est positif ou que le patient présente des signes d'appel, comme un iléus méconial, des diarrhées grasses ou un retard staturo-pondéral.

Ce test est réalisé dès que le nouveau-né est âgé de deux semaines ou que son poids atteint 3kg, afin que l'échantillon de sueur collecté soit suffisant. Il se déroule en trois étapes :

- induction de la sudation par iontophorèse à la pilocarpine
- recueil de la sueur
- détermination de la **concentration sudorale de l'ion Cl⁻** seul, ou des ions par mesure de la conductance

La valeur seuil pathologique de ce test est établie à une concentration d'ions chlorures supérieure ou égale à 60mmol/l et d'ions sudoraux supérieure ou égale à 90mmol/l. Le test de la sueur est dit « négatif » pour des valeurs inférieures respectivement à 40mmol/l et 50mmol/l.

Dans le cas d'un résultat « positif », un **deuxième test de contrôle** est effectué, sur une autre surface cutanée ou un autre jour (17).

Le test de la sueur est aussi utilisé à des fins **d'évaluation thérapeutique**, par exemple pour le médicament ivacaftor. L'efficacité thérapeutique sur les fonctions respiratoires et nutritionnelles est prédite précocement par ce test (18).

1.3. Physiopathologie

1.3.1 Gène CFTR normal

Le gène CFTR se situe sur le bras long du chromosome 7. Il mesure 189 kb d'ADN et comporte 27 exons. (19,20) Il code pour la protéine transmembranaire CFTR qui comporte 1480 acides aminés (1).

1.3.2 Altérations du gène CFTR

Plusieurs types de mutations du gène CFTR ont été décrites dans les cellules eucaryotes :

- Mutations faux-sens : mutation d'un nucléotide, responsable de la modification d'un acide aminé lors de la traduction. C'est le cas le **plus fréquent**, qui représente 50% environ des mutations du gène CFTR.
- Mutations non-sens : mutation d'un nucléotide, entraînant la survenue d'un codon stop et donc un arrêt prématuré de la traduction de la protéine. Le résultat est une protéine tronquée non fonctionnelle.
- Mutations avec décalage du cadre de lecture (délétion d'un nombre de nucléotides non divisible par trois, tous les codons qui suivent cette mutation sont modifiés et la protéine produite est tronquée, non fonctionnelle dans la cellule.
- Mutations d'épissage : changement d'un nucléotide touchant un site d'épissage. La maturation anormale de l'ARN pré-messager conduit à l'insertion d'un intron ou à la délétion d'un exon dans l'ARN messager.
- Grands réarrangements du gène : des portions importantes d'ADN sont éliminées ou copiées dans le gène. Le nombre de nucléotides modifié est important car ce réarrangement va toucher un ou plusieurs exons.

La mutation F508del consiste en la délétion de trois nucléotides, menant à la suppression de l'acide aminé phénylalanine à la position 508 de la protéine, ce qui empêche le repliement correct de la protéine lors de sa synthèse.

Le gène CFTR peut-être touché par tous ces types de mutations, et l'impact sur la protéine CFTR produite dépend du type de mutation et de sa position dans le gène et dans la protéine (19).

1.3.3 Protéine CFTR

1.3.3.1 Protéine CFTR fonctionnelle

La protéine CFTR appartient à la famille des **transporteurs ABC** (ATP Binding Cassette). Ces protéines se trouvent sur les membranes lipidiques cytoplasmiques. Ce sont des canaux transmembranaires qui réalisent un transport unidirectionnel actif de substrats en utilisant l'énergie de l'hydrolyse de l'ATP. Les transporteurs ABC sont constitués de 4 domaines : deux domaines transmembranaires constitués chacun de 6 hélices α qui forment le canal, et deux domaines cytosoliques qui permettent la liaison de nucléotides (21–23).

Spécifiquement, la protéine CFTR se trouve uniquement sur la membrane plasmique au pôle apical des cellules et forme un **canal sélectif des anions chlorures**. (24) Elle possède en plus de ces quatre domaines un **domaine R de régulation** qui permet de réguler l'activité du canal, en liant une molécule d'ATP ou un protéine kinase A (PKA) (25,26).

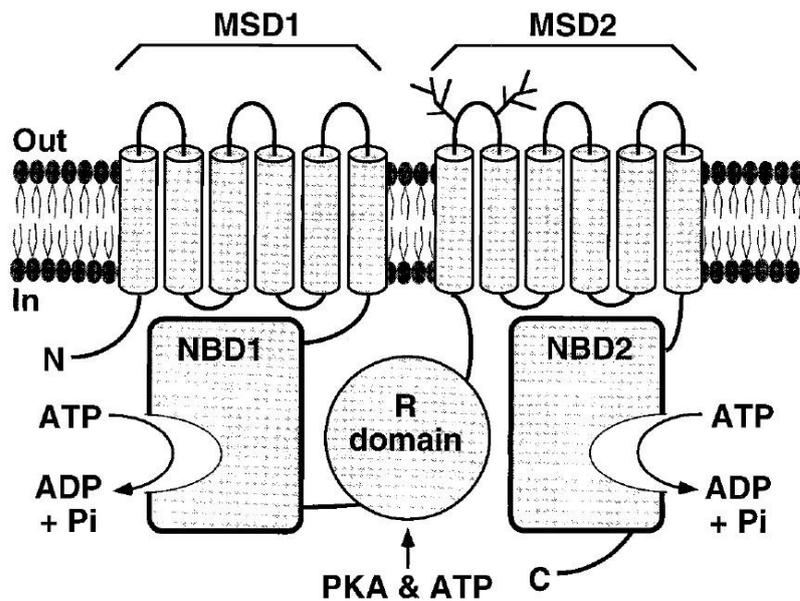


Figure 4 : Représentation schématique de la protéine CFTR, d'après Sheppard et Welsh (25).

MSD : Membrane-Spanning Domain (domaines transmembranaires), NBD : Nucleotid-Binding Domain (domaine de liaison de nucléotide), R domain : Regulation domain (domaine de régulation)

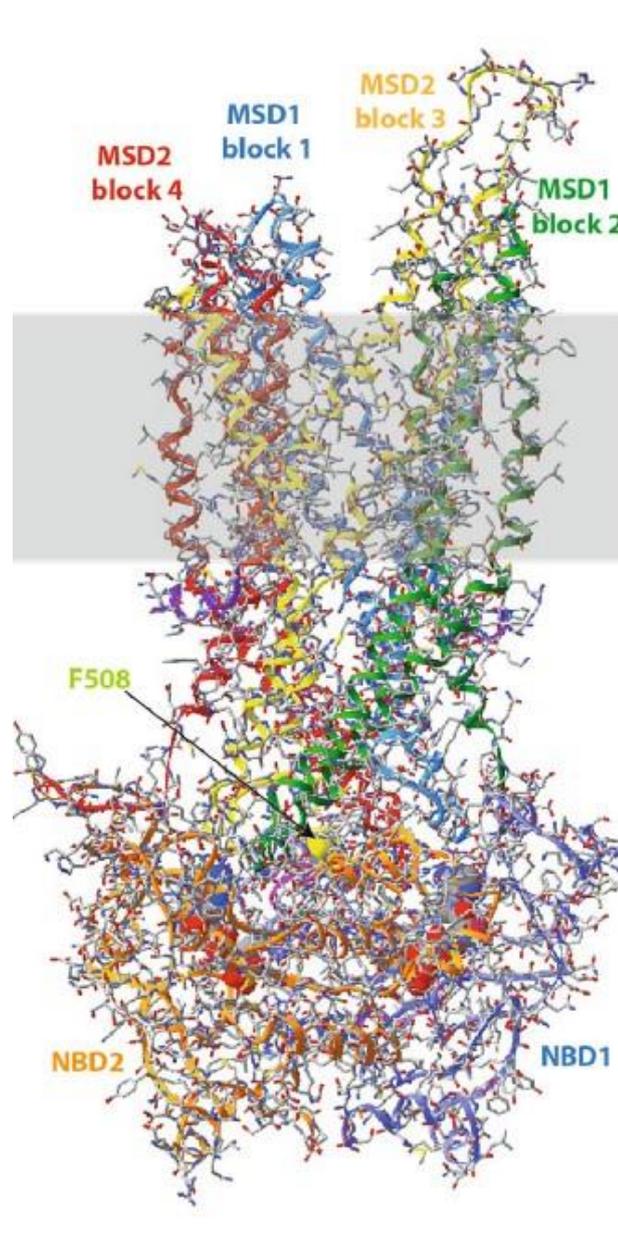


Figure 5 : Représentation de la protéine CFTR en 3D. D'après Mornon et al. (23).

La bicouche lipidique de la membrane cellulaire est représentée par le bandeau gris, le bas du schéma étant l'espace intracellulaire. Les molécules d'ATP sont représentées par les sphères solides. F508 désigne l'acide aminé phénylalanine situé en 508^{ème} position sur la protéine.

La fonction principale de la protéine CFTR est celle d'un canal anionique permettant le **transport passif** (dans le sens du gradient électro-chimique) des anions **chlorures**, dans une moindre mesure des anions **bicarbonates** HCO_3^- et d'autres anions polyatomiques tels que le glutathion (1,8).

Cette protéine participe à la **régulation** de **transports ioniques transépithéiaux**. En effet, les canaux CaCC (*Ca²⁺-activated chloride channels* : canaux chlorures activés par Ca^{2+}), transportant des anions Cl^- , HCO_3^- et SCN^- (thiocyanates) sont inhibés par la protéine CFTR. Au niveau du pancréas et des

glandes salivaires, CFTR module les échangeurs anioniques $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ de la famille des **SLC** (*solute carrier family*) 26. CFTR assure également une régulation négative du canal **ENaC**, qui permet la réabsorption des cations sodium Na^+ (1,8,27,28).

Du fait de la pression osmotique créée par ce transport d'ion, il existe une diffusion passive d'eau par la voie paracellulaire (29).

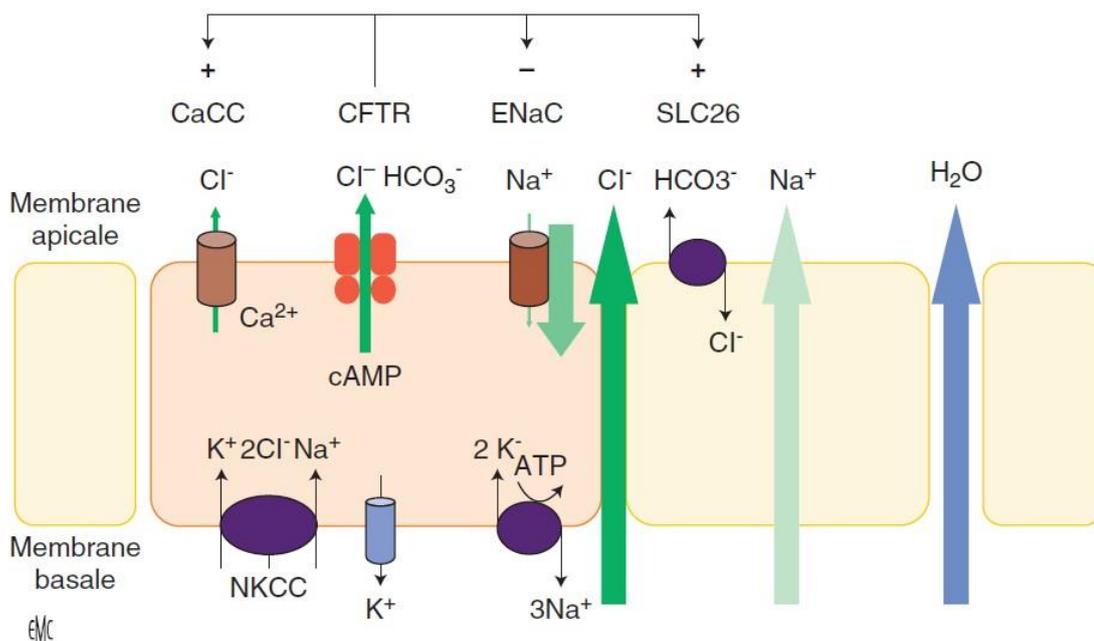


Figure 6 : Modèle de transport ionique transépithélial, d'après Noël et Sermet-Gaudelus (1).

Schéma montrant l'entrée de chlorures à la membrane basale de la cellule et la régulation à la membrane basale des canaux CaCC, ENaC et SLC 26 par CFTR. Le flux de Cl^- et Na^+ entraîne un flux d'eau à travers l'épithélium.

En parallèle de cette fonction de canal ionique, il semblerait que la protéine CFTR joue par ailleurs un rôle dans la **signalisation inflammatoire**, car on observe chez les patients atteints de mucoviscidose une élévation du stress oxydatif et une exacerbation de la réponse inflammatoire (30). Cette protéine semble également jouer un rôle dans d'autres processus cellulaires tels que la différenciation et la polarisation cellulaires, le développement fœtal et la transition épithélio-mésenchymateuse et agir comme protéine suppressive de tumeurs (31).

1.3.3.2 Protéine CFTR dysfonctionnelle

Les mutations du gène CFTR peuvent être regroupées en fonction de leur effet sur la protéine produite (Figure 7).

- Les mutations de classe 1 sont responsables de la synthèse d'ARN messagers non stables, empêchant la synthèse de la protéine ou conduisant à une protéine tronquée.
- Les mutations de classe 2 entraînent des anomalies de repliement de la protéine, qui sera détruite par des mécanismes de contrôle de la qualité des protéines intra-cellulaires. Ce défaut de trafic intracellulaire amène, comme les mutations de classe 1, à **l'absence de la protéine CFTR** au pôle apical des cellules (19,32).
- Les mutations de classe 3 regroupent des mutations faux-sens au niveau du domaine de liaison du nucléotide sur la protéine CFTR, ce qui empêche l'ouverture et le fonctionnement normal du canal.
- La classe 4 réunit des mutations situées dans les domaines transmembranaires de la protéine, conduisant à un défaut de conductance du canal. Ces deux classes de mutations faux-sens permettent la **présence d'une protéine CFTR défectueuse** au pôle apical de la cellule.
- Les mutations de classe 5 affectent la transcription du gène CFTR, ainsi la quantité d'ARN messager de CFTR disponible est moindre. La quantité de protéine CFTR exprimée à la membrane est donc diminuée. Les mutations qui diminuent la stabilité de la protéine CFTR peuvent être regroupées en une classe 4. Elles augmentent le renouvellement de la protéine au pôle apical. Ces deux classes engendrent une **moindre quantité de protéine** sur la membrane cellulaire (19,33).

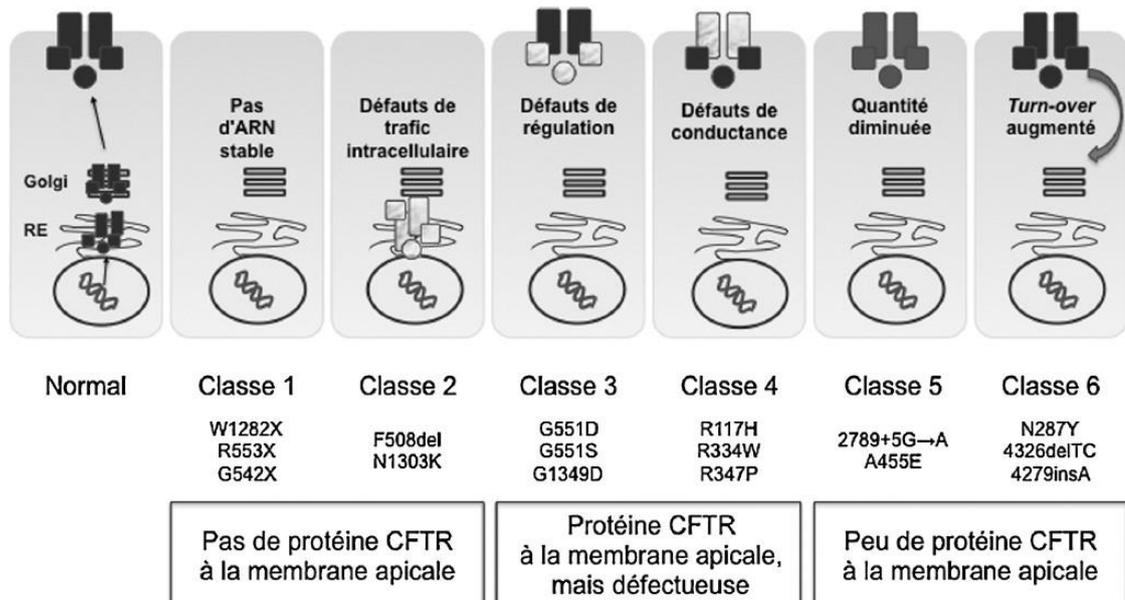


Figure 7 : Défauts sur la protéine CFTR selon la classe de mutation du gène CFTR, d'après Fajac et Sermet-Gaudelus (33).

Lorsque la protéine CFTR n'est pas fonctionnelle, on observe des anomalies des transports ioniques transépithéiaux.

La dysfonction ou l'absence de la protéine CFTR est responsable directement d'un **défaut de sécrétion de Cl^- et de HCO_3^-** . La régulation des canaux dépendant de ce canal CFTR est altérée : la sécrétion de Cl^- et de HCO_3^- est diminuée et on observe une hyper-absorption du Na^+ au niveau de la membrane apicale des cellules épithéliales. Ce déséquilibre de concentrations totales en ions hyperpolarise la membrane et diminue le transport passif d'eau (1,8,29).

1.3.3.3 Localisation tissulaire de la protéine CFTR

En 1991, Crawford *et al.* ont étudié grâce à l'immunohistochimie la distribution cellulaire de la protéine CFTR, qui s'est révélée abondante dans les **cellules épithéliales**, incluant les glandes sudoripares, les canaux pancréatiques, les cryptes intestinales, les tubules rénaux et l'épithélium pulmonaire (34). De manière inattendue, du fait de l'atteinte pulmonaire prédominante chez les patients atteints de mucoviscidose, la quantité de protéine CFTR est apparue très abondante dans les tubules rénaux alors que cette quantité était faible dans l'épithélium pulmonaire (34).

Treize et Buchwald ont étudié sur modèle animal (rat) par hybridation *in situ* la présence d'ARN messager de CFTR. Cet ARN messager est retrouvé comme dans les travaux de Crawford dans les cellules des canaux pancréatiques, les cryptes intestinales et l'épithélium pulmonaire. Il est également retrouvé dans les tissus des **glandes salivaires**, des testicules et de l'utérus. (10) Des études plus récentes ont mis en évidence la participation de CFTR aux transports transépithéliaux dans les glandes salivaires, les glandes sudoripares et les organes reproducteurs (8,9).

Ces deux études mettent en évidence la localisation de CFTR au niveau du **pôle apical des cellules épithéliales** (10,34). Dans le pancréas et les glandes salivaires, la protéine CFTR est localisée par immunohistochimie au niveau des canaux sécrétoires (35).

1.4. Manifestations cliniques

1.4.1. Manifestations respiratoires

Au niveau pulmonaire, le défaut de transport d'eau au travers de l'épithélium engendre l'augmentation de la **viscosité du liquide de surface bronchique**, à laquelle s'associe une **inflammation bronchique** précoce et caractéristique, altérant les processus locaux de défense. Ce mucus épaissi diminue la clairance muco-ciliaire, favorisant la stagnation des germes et les infections (1,36).

Le tableau clinique est celui d'une **bronchopneumopathie chronique obstructive** (BPCO) avec la dilatation des bronches et un **emphysème** avec destruction du parenchyme pulmonaire, évoluant sur un mode chronique avec des phases d'exacerbations. Ces épisodes de surinfections se caractérisent par une aggravation des symptômes respiratoires. La colonisation chronique par certains pathogènes (bactériens ou fongiques) est fréquente. Par exemple, la **colonisation pulmonaire chronique par *Pseudomonas aeruginosa*** concerne 65 à 80% des adultes et est responsable d'une aggravation du tableau clinique respiratoire (1).

Le pronostic de la maladie est conditionné par l'atteinte respiratoire, qui est responsable de **90% des décès** (1).

1.4.2. Manifestations digestives

1.4.2.1 Manifestations pancréatiques

La principale atteinte du pancréas dans la mucoviscidose est l'**insuffisance pancréatique exocrine**. Elle atteint 90% des patients et entraîne un syndrome de malabsorption des graisses, caractérisé par des douleurs abdominales, une stéatorrhée et des carences en acides gras ainsi qu'en vitamines liposolubles (A, D, E et K). Les patients peuvent également présenter des poussées de pancréatite aiguë (1,37).

Lorsque la fibrose pancréatique atteint les îlots de Langerhans, la **fonction endocrine du pancréas** est également altérée. Avec l'évolution de la maladie, la sécrétion d'insuline diminue, causant un **diabète secondaire** propre à la mucoviscidose, qui rassemble des caractéristiques des types 1 et 2. La moitié des patients de 30 ans en sont atteints (1,38).

1.4.2.2 Manifestations gastro-intestinales

L'atteinte gastro-intestinale de la mucoviscidose se révèle très tôt dans la vie des patients. En effet, on constate un **iléus méconial** (occlusion intestinale du nouveau-né) chez 10 à 15% des malades à la naissance. Chez l'adulte, l'obstruction partielle ou totale de l'intestin grêle est nommée **syndrome d'occlusion intestinale distale** (SOID) et cause des douleurs abdominales et une altération du transit. Le SOID touche 20% des malades (37)

D'autre part, le reflux gastro-œsophagien est fréquent chez ces patients, touchant 40% des nourrissons. A l'âge adulte, 80% des patients présentent un RGO (1,37,38).

1.4.2.3 Manifestations hépatiques

20 à 25% des malades atteints de mucoviscidose présentent une atteinte hépatique modérée associant une **hépatomégalie** et des anomalies biologiques ou échographiques. Une **stéatose** hépatique est retrouvée chez **30 à 50% des patients**, cependant, seuls 2 à 8% des malades développent une cirrhose clinique. La cirrhose peut se compliquer d'une hypertension portale ou d'une insuffisance hépatique (1,38).

1.4.2.4 Manifestations biliaires

Une **cholestase** biologique ainsi qu'une atrophie de la vésicule biliaire peuvent être observées. La fréquence des **lithiases biliaires** augmente avec l'âge ; elles sont présentes en moyenne chez 50% des patients, sans toutefois présenter de manifestations cliniques (1,38).

1.4.2.5 Déficit nutritionnel

Le déficit nutritionnel des porteurs de mucoviscidose s'explique par des **pertes énergétiques** excessives (dus en grande partie à la malabsorption des graisses) et à des **apports insuffisants**. En effet, au repos, le métabolisme des malades équivaut à 120% à 125% de la normale (1,38,39).

1.4.2.6 Manifestations bucco-dentaires

Les atteintes bucco-dentaires dans le cadre de cette maladie ne sont pas à ce jour complètement comprises et mises au premier plan de la prise en charge (cf. PNDs Mucoviscidose)(39). En revanche, un certain nombre d'études ont pu rapporter ces dernières années des altérations des tissus de la cavité buccale en particulier des tissus mous et des glandes salivaires. Ce travail de thèse d'exercice se propose dans une seconde partie d'exposer l'état des

connaissances actuelles sur la question.

1.4.3. Autres manifestations

1.4.3.1 Manifestations ORL

La **sinusite maxillaire** est constante chez ces patients, elle se traduit par une radio-opacité des sinus de la face (40). Après l'âge de 5 ans, 20% des patients présentent une polypose nasale récidivante, pouvant être très invalidante (1,38).

Une hypoacousie pouvant aller jusqu'à la surdité peut survenir lorsque les doses cumulées d'antibiotiques ototoxiques sont importantes (38).

1.4.3.2 Manifestations génitales

Chez les femmes, l'épaississement de la glaire cervicale cause une **diminution de la fertilité**, néanmoins la grossesse est possible. La majorité des hommes (95%) est stérile du fait d'une **atrésie bilatérale des canaux déférents** (1,38).

1.4.3.3 Impact sur la croissance

Un **déficit statural** est retrouvé chez ces patients, plus marqué entre 10 et 20 ans. Cette altération staturale est liée à un pic de croissance pubertaire diminué et au retard pubertaire.

On trouve également une **diminution de la densité minérale osseuse**, causée par des apports calciques insuffisants et un trouble d'absorption de la vitamine D. Cependant, ce trouble de la minéralisation est présent également chez les patients supplémentés en vitamine D, ce qui indique une action spécifique de la protéine CFTR sur la minéralisation osseuse (1,38).

1.5. Prise en charge thérapeutique actuelle

1.5.1 Principes

Du fait de l'atteinte multiviscérale des patients souffrant de mucoviscidose, la prise en charge se doit d'être **multidisciplinaire et complémentaire**. Dès le dépistage, les patients sont suivis par le **CRCM**, où collaborent pneumologues, gastro-entérologues, oto-rhino-laryngologistes, microbiologistes, diététiciens, kinésithérapeutes et psychologues. Cette prise en charge se poursuit en ville, en collaboration avec le CRCM (1,2).

1.5.2 Prise en charge respiratoire

Afin de lever l'encombrement des voies aériennes, une **kinésithérapie respiratoire** est mise en place. En complément des techniques de kinésithérapie, des inhalations d'aérosols de dornase alfa (une enzyme diminuant la viscosité des sécrétions bronchiques) ou d'agents osmotiques, comme le sérum salé hypertonique, facilitent le drainage bronchique (2,38,41).

La prise de bronchodilatateurs est indiquée en cas d'asthme et avant l'administration d'un traitement par aérosolthérapie afin d'éviter un bronchospasme (1).

Des cures **d'antibiothérapie** sont indiquées lors d'une primo colonisation à *Pseudomonas aeruginosa*, d'exacerbations respiratoires et d'infections à mycobactéries. La voie d'administration dépend de la molécule administrée : elle peut être orale, inhalée ou par voie intra veineuse (1).

L'insuffisance respiratoire chronique est prise en charge par **oxygénothérapie** à raison de quinze heures par jour. La **transplantation pulmonaire** sera indiquée uniquement dans le traitement de l'insuffisance respiratoire chronique sévère, en dernier recours (38,42).

1.5.3 Prise en charge digestive

Un bon état nutritionnel est lié significativement au pronostic respiratoire et vital. Le suivi annuel avec un diététicien permet de renforcer la surveillance des paramètres anthropométriques afin de détecter au plus tôt une dégradation de l'état nutritionnel (42). Une **assistance** nutritionnelle peut être mise en place, via une supplémentation orale, une nutrition entérale et dans peu d'indications

par une nutrition parentérale (1).

L'insuffisance pancréatique exocrine est traitée par l'administration **d'extraits pancréatiques** par voie orale (42).

Le diabète est pris en charge par **insulinothérapie** et des conseils diététiques (42).

1.5.4 Autres prises en charge

Les pathologies de la sphère ORL telles que l'obstruction nasale, les rhinorrhées, les troubles de l'odorat, sont prises en charge par des **rinçages quotidiens des fosses nasales** à l'aide de sérum physiologique ou d'eau salée, dans le but de faciliter le drainage mucociliaire. Les polypes nasaux et sinusiens sont traités par corticothérapie locale et les sinusites bactériennes par des antibiothérapies locales par aérosols (42).

Les complications osseuses de la mucoviscidose sont recherchées par bilans phosphocalciques annuels et ostéodensitométrie. La **prévention des facteurs de risques** (par exemple le déficit en vitamine D ou une carence calcique) est au centre de la prise en charge. L'administration de vitamines D et K est recommandée, ainsi que l'activité physique afin de favoriser la minéralisation osseuse. Le traitement par bisphosphonates est discuté au cas par cas en cas d'ostéoporose sévère et répond à des indications précises, chez l'enfant et l'adulte (42).

Tous les **vaccins** courants doivent être réalisés, en respectant le calendrier vaccinal. Le vaccin antigrippal doit également être réalisé à partir de l'âge de 6 mois, et est également recommandé pour l'entourage (1,42).

1.5.5 Nouvelles stratégies thérapeutiques

La **thérapie génique** pour le traitement de la mucoviscidose consiste en l'administration du gène codant pour la protéine CFTR normale et fonctionnelle par aérosol afin d'exprimer cette protéine au niveau pulmonaire. Cependant, l'efficacité de ces thérapies s'est révélée insuffisante pour une utilisation à plus grande échelle (1,38).

Les **thérapies protéiques** ont pour but la correction des anomalies protéiques de CFTR. Les **potentiateurs de CFTR**, comme l'ivacaftor (Kalydeco®), ciblent les mutations de classe 3, en restaurant la fonction de la

protéine CFTR. Les études ont montré l'efficacité sur la mutation G551D, en restaurant l'ouverture du pore de la protéine, ainsi que sur d'autres mutations pour lesquelles la probabilité d'ouverture du pore est augmentée. Cliniquement, une amélioration de la fonction respiratoire des patients est mesurée grâce à la spirométrie par l'augmentation du VEMS (Volume Expiratoire Maximal par Seconde) par rapport au groupe témoin. Le test de la sueur est également amélioré avec une diminution des chlorures (1,38,43).

L'association d'un correcteur avec un potentiateur de CFTR est utilisée pour traiter des patients homozygotes pour la mutation F508del, et on observe une amélioration significative du VEMS, bien que modeste (3% par rapport au groupe témoin). Cette association de lumacaftor et ivacaftor (Orkambi®) permet de diminuer la fréquence de phases d'exacerbations et les hospitalisations (7).

Ces thérapies, en ciblant l'origine de la maladie, améliorent les signes cliniques respiratoires mais semblent également améliorer la symptomatologie digestive car un gain de poids est objectivé chez les patients traités. Ces molécules sont indiquées dans la mise en place d'un **traitement de fond** de la maladie (1).

Ce

La mucoviscidose est une maladie génétique liée à l'absence ou à la dysfonction de la **protéine CFTR**, qui touche 10 personnes sur 100 000 (2).

Cette anomalie est responsable d'une **altération des transports ioniques transépithéliaux** (38).

Les atteintes liées à cette maladie sont **multiviscérales** et traduisent par des symptômes de prévalence variable (1,37):

- **BPCO** (constante)
- **Insuffisance pancréatique exocrine** (90% des malades)
- Diabète secondaire (50% des adultes de plus de 30 ans)
- SOID (20% des malades)
- Hépatomégalie et stéatose hépatique (20 à 25% des malades)
- RGO (40% des nourrissons, 80% des adultes)
- Déficit nutritionnel
- Sinusite maxillaire (100% des adultes)
- Troubles de la fertilité (95% des hommes)
- Déficit structural
- Ostéopénie (33 à 47% des enfants) et ostéoporose (20 à 28% des malades)

La prise en charge thérapeutique actuelle se base sur un **traitement symptomatique** et des **thérapies protéiques** en traitement de fond (1,39).

2. Spécificités des atteintes multi-échelles des glandes salivaires chez les sujets atteints de mucoviscidose

Parmi les atteintes buccales de la mucoviscidose, diverses études autopsiques historiques avaient rapporté des modifications structurales des glandes salivaires(44).

2.1 Rappels d'histo-physiologie des glandes salivaires

2.1.1 Types de glandes salivaires

Les glandes salivaires sont distinguées entre glandes majeures (parotides, submandibulaires et sublinguales, visibles sur la Figure 8) et glandes mineures, selon leur siège et leur volume. Elles sont aussi différenciées fonctionnellement par leur produit de sécrétion, elles sont ainsi qualifiées de glandes séreuses, muqueuses ou mixtes (45,46). Leurs principales caractéristiques sont résumées dans le tableau 1.

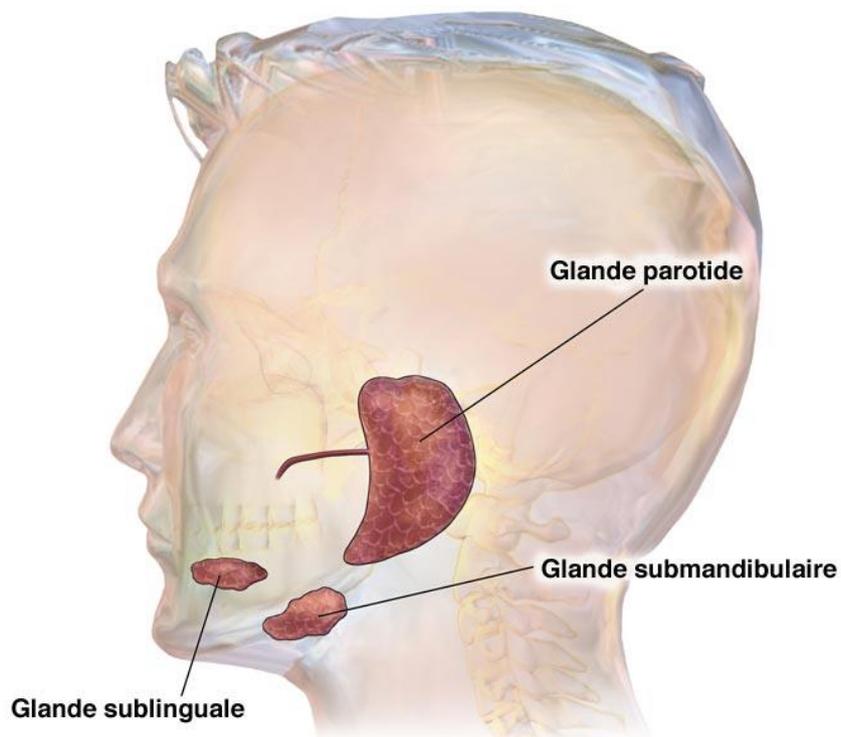


Figure 8 : Schéma des glandes salivaires majeures (47).

	Parotide	Submandibulaire	Sublinguale	Glandes salivaires accessoires
Localisation	Loge parotidienne, entre la peau et le muscle masseter.	Partie latérale de la loge sushyoïdienne.	Reposent sur la plancher de la bouche entre le corps de la mandibule et le muscle génioglosse.	Occupent toute la surface de la muqueuse buccale à l'exclusion des gencives, du vermillon des lèvres, de la partie antérieure du palais et de la face dorsale de la langue.
Canal excréteur	Conduit parotidien (auss appelé canal de Sténon). Abouche dans la muqueuse jugale à hauteur du collet des molaires maxillaires.	Canal de Wharton. Abouche au sommet de la caroncule sublinguale.	Entre 15 et 30 canaux mineurs (dits de Waither) et un canal majeur (dit de Rivinus ou de Bartholin), s'abouchant au niveau de la papille sublinguale.	Chaque glande s'abouche à la cavité orale par un conduit excréteur court.
Type de sécrétion	Sécrétion séreuse.	Sécrétion mixte à prédominance séreuse.	Sécrétion mixte à prédominance muqueuse.	Sécrétion muqueuse, séreuse ou mixte selon les glandes étudiées.
Fonction principale	Insalivation et préparation du bol alimentaire.			
Répartition du volume de sécrétion salivaire (au repos)	25%	60%	7-8%	< 10%
Répartition du volume de sécrétion salivaire stimulée par l'acidité	31%	60%	3%	< 5%

Tableau 1 : Résumé des principales caractéristiques des glandes salivaires, d'après Devoize, Dallel et Goldberg (45,46).

2.1.2 Histologie des glandes salivaires

On peut décrire les glandes salivaires en deux parties fonctionnelles : les éléments sécréteurs et les éléments excréteurs.

Les acini correspondent à la partie terminale de l'unité sécrétrice des glandes salivaires. Ils sont composés de dehors en dedans de :

- **membrane basale**

- **cellules myoépithéliales**. Ces cellules, d'origine épithéliale, présentent des caractéristiques de cellules musculaires lisses avec la présence de myofibrilles dans leur cytoplasme.

- **cellules sécrétrices**. Ces cellules, bordant la lumière de l'acinus, ont des caractéristiques spécifiques dépendant du type de sécrétion de l'acini.

Les cellules sécrétrices **muqueuses** comportent un noyau aplati, petit et dense, déporté au pôle basal, de même que les organites intra cellulaires. Des gouttelettes de mucines occupent la quasi-totalité du cytoplasme. Leur contenu est neutre ou acide, composé de glycoprotéines constituant la mucine salivaire. Elles sont colorables par la méthode de l'acide périodique Schiff (PAS).

Les cellules sécrétrices **séreuses** ont une forme pyramidale, avec un noyau rond et volumineux situé au tiers basal. On note aussi la présence de mitochondries et de réticulum endoplasmique granuleux abondant au pôle basal. Le pôle apical comporte également des mitochondries ainsi que des granules spécifiques : les grains de zymogène. Ces cellules élaborent les précurseurs de l'amylase salivaire et du lysozyme.

Les **acini mixtes** rassemblent des cellules muqueuses (bordant la lumière de l'acini) et des cellules séreuses (concentrées au fond de l'acini entre les cellules muqueuses et myoépithéliales) (45).

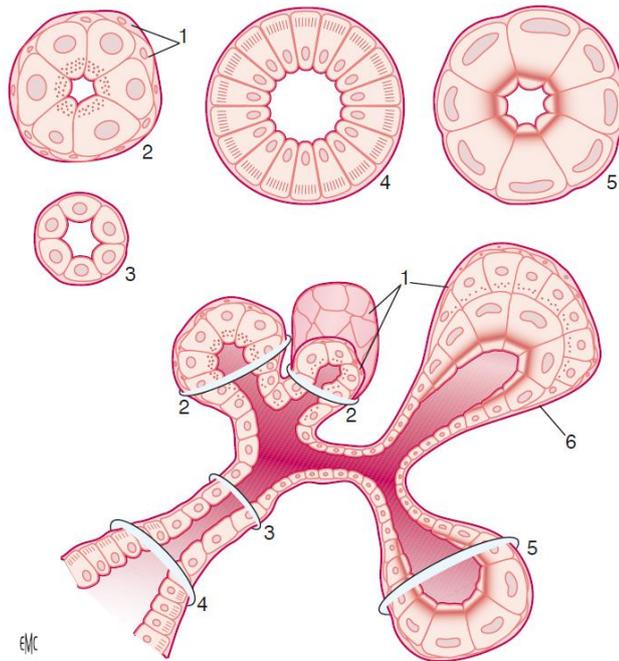


Figure 9 : Structure histologique des différents types d'acini et canaux glandulaires, d'après Devoize et Dallel (45).

1. cellules myoépithéliales ; 2. acinus séreux ; 3. canal intercalaire ; 4. canal strié ; 5. acinus muqueux ; 6. acinus mixte séromuqueux

Les éléments excréteurs des glandes salivaires sont constitués successivement, de l'acini à la cavité buccale de :

- **canaux intercalaires**, situés directement à l'extrémité de l'acinus. Ils sont composés d'une assise de cellules cubiques à noyau arrondi bordant une lumière étroite et reposent sur des cellules myoépithéliales. Les cellules épithéliales participent à la régénération de l'acinus.
- **canaux intralobulaires** ou striés. Leur lumière est plus large, bordée de cellules prismatiques. Des cellules myoépithéliales sont dispersées entre les cellules épithéliales et la membrane basale. Ces canaux ont une fonction excréto-sécrétrice en modifiant la salive initiale produite par les acini.
- **canaux interlobulaires**. La lumière, large, est bordée par un épithélium bistratifié. Ces canaux participent au mécanisme de réabsorption d'électrolytes.
- **canal collecteur**, s'abouchant à la cavité orale. Son épithélium est prismatique bistratifié (45,46).

2.1.3 Physiologie des glandes salivaires

La sécrétion salivaire peut se décrire selon un modèle en deux temps : synthèse de la salive primaire qui est ensuite modifiée.

La synthèse de la salive primaire s'effectue par exocytose des protéines et ultrafiltration au niveau des acini. La sécrétion des électrolytes se fait par différents canaux transmembranaires et s'accompagne d'une osmose obligatoire d'eau. Ce phénomène aboutit à la synthèse d'un fluide isotonique au plasma (45).

La **modification de la salive primaire** au niveau des canaux intralobulaires permet la synthèse de la salive définitive. Des échanges d'ions ont lieu à ce niveau à travers des canaux transmembranaires (résumés sur le schéma de la Figure 10). La résultante de ces échanges est un flux total d'ions en direction intracellulaire, ce qui mène à la synthèse d'un fluide hypotonique au plasma. On observe que l'osmolarité de la salive définitive est dépendante du débit salivaire, ce qui s'explique par un phénomène de saturation des systèmes de réabsorption (9,45). On observe également au niveau des canaux intralobulaires une augmentation du pH du fluide sécrété, s'expliquant par la sécrétion d'ions bicarbonates à ce niveau (8).

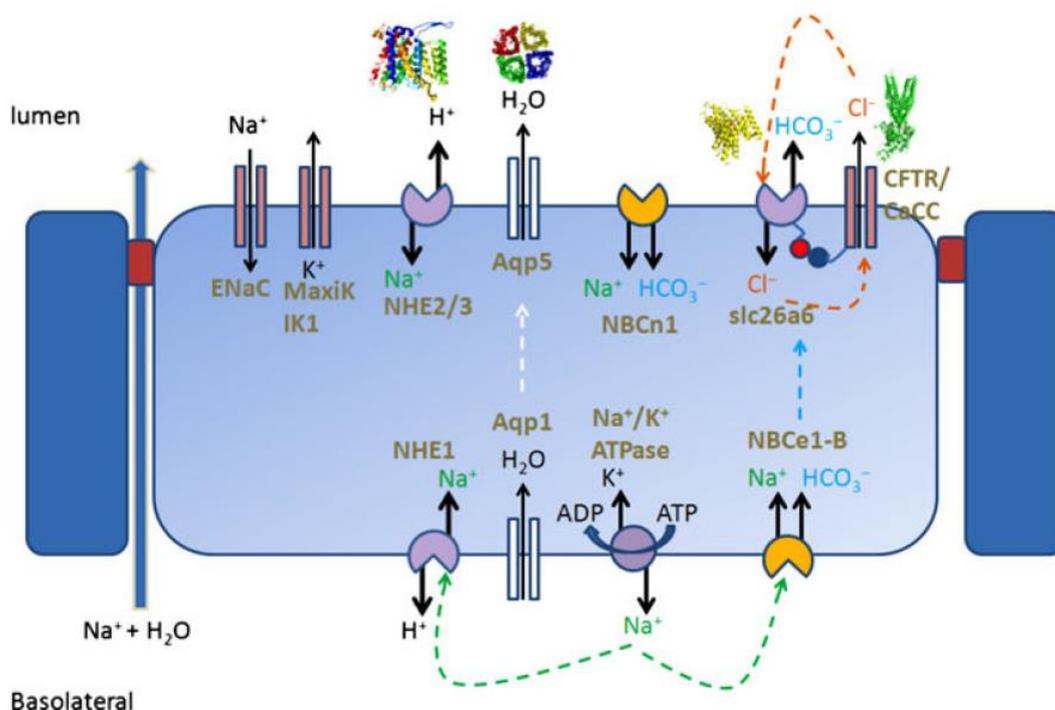


Figure 10 : Schéma des échanges ioniques transépithéliaux au niveau des cellules canaliculaires des glandes salivaires, d'après Ohana (9).

2.2 Altérations morphologiques des glandes salivaires au cours de la mucoviscidose

Les altérations morphologiques des glandes salivaires au cours de la mucoviscidose sont très variables selon la glande concernée. En effet, une augmentation fréquente du volume des glandes submandibulaire est rapportée, tandis que les atteintes macroscopiques des glandes parotides paraissent plus anecdotiques. On note par ailleurs un lien entre mucoviscidose et plus faible quantité de glandes salivaires labiales, tandis qu'aucune atteinte macroscopique des glandes sublinguales n'est décrite dans la littérature.

2.2.1 Glandes submandibulaires

En 1962, l'étude de Barbero et Sibinga sur l'incidence de l'**hypertrophie des glandes salivaires submandibulaires**, mesurée par palpation, montre que celle-ci est quasi constante chez les enfants porteurs de mucoviscidose (92%), alors qu'elle est rare dans le groupe témoin (2%). Cette hypertrophie peut être visible lorsque le patient est en extension cervicale (Figure 11). La pesée des ces glandes lors d'autopsies de patients montre un poids doublé voire triplé par rapport au poids attendu chez un sujet sain (44).

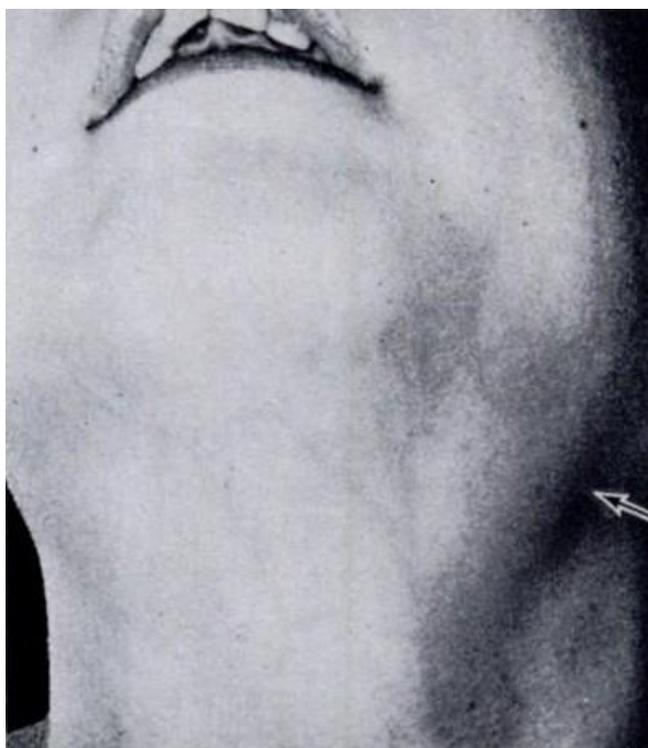


Figure 11 : Proéminence de la glande submandibulaire d'un patient atteint de mucoviscidose, d'après Barbero et Sibinga (44).

En présence d'une tuméfaction des glandes submandibulaires chez un enfant, il est utile de rechercher d'autres symptômes, des antécédents familiaux et des mutations du gène CFTR, afin de corréliser cette hypertrophie à l'anomalie de sécrétion muqueuse (48).

La malnutrition peut être une cause d'hypertrophie des glandes submandibulaires, cependant dans cette étude, elle est retrouvée autant chez des enfants dénutris que chez des enfants ayant un état nutritionnel satisfaisant (44).

Quelques cas de calculs salivaires submandibulaires ont été rapporté chez des patients porteurs de mucoviscidose mais sans pouvoir en évaluer l'incidence réelle. Bruns et Tang décrivent le cas d'un garçon de 16 ans présentant la maladie à un stade évolué, et dont la région submandibulaire droite était tuméfiée depuis 6 mois. Devant les symptômes évoquant une colique salivaire et l'examen radiologique mettant en évidence une masse radio opaque dans la région submandibulaire, le diagnostic de lithiase salivaire a été posé. Un traitement symptomatique a été mise en place (49).

2.2.2 Glandes parotides

La mucoviscidose se manifestant en majorité dans les glandes muqueuses du corps, certains auteurs en ont déduit que la glande parotide, séreuse, n'était probablement pas atteinte dans cette maladie (50). En effet, peu d'altérations morphologiques de la parotide sont décrites (51).

L'observation de sialogrammes parotidiens de 52 enfants souffrant de mucoviscidose, à la recherche d'une dilatation des canaux parotidiens, a révélé une majorité de résultats normaux (64%). Les autres résultats ne montraient pas de preuve claire de modification des canaux salivaires (52).

Quelques cas d'inflammation parotidienne sont rapportés, sans être cependant investigués (52). On peut citer par ailleurs deux rapports de cas investiguant des tuméfactions inflammatoires des glandes parotides chez des patients atteints de mucoviscidose. En 1988, David et Kanga décrivent un cas de parotide pneumique chez une enfant de 6 ans et demi, indirectement lié à sa maladie. En effet, la patiente présentait depuis un an un tic pour tenter de stopper sa toux, en pressant son poing contre sa joue gonflée d'air, créant de fait un reflux d'air dans le canal parotidien. La résolution de l'inflammation à l'arrêt du

comportement a confirmé sa cause (53). Plus récemment, en 2016, un rapport de cas expose l'utilisation d'injection de toxine botulique pour traiter une hypertrophie bilatérale douloureuse des glandes parotides chez une patiente en phase d'exacerbation de sa pathologie. Bien que le traitement soit considéré comme un succès (disparition des symptômes : tuméfaction, douleur et sensibilité à la palpation), l'auteur précise que ce cas unique ne permet pas de tirer de conclusions car la physiopathologie de cette atteinte n'est pas bien comprise. L'hypothèse causale proposée serait l'association d'une faible immunité et d'infections récurrentes des parotides chez cette patiente, entraînant une fibrose des canaux parotidiens (54).

2.2.3 Glandes salivaires accessoires labiales

L'observation *in vivo* des glandes salivaires accessoires labiales par la tomographie en cohérence optique a permis d'évaluer la densité de surface de ces glandes chez des patients atteints de mucoviscidose et des témoins sains. Grâce à cet examen non invasif, l'étude de Nowak *et al.* a mis en évidence une densité plus faible chez les patients porteurs de mucoviscidose (avec une médiane de 4,32 glandes par cm², contre 6,58 glandes/cm² dans le groupe témoin, p=0,006)(55).

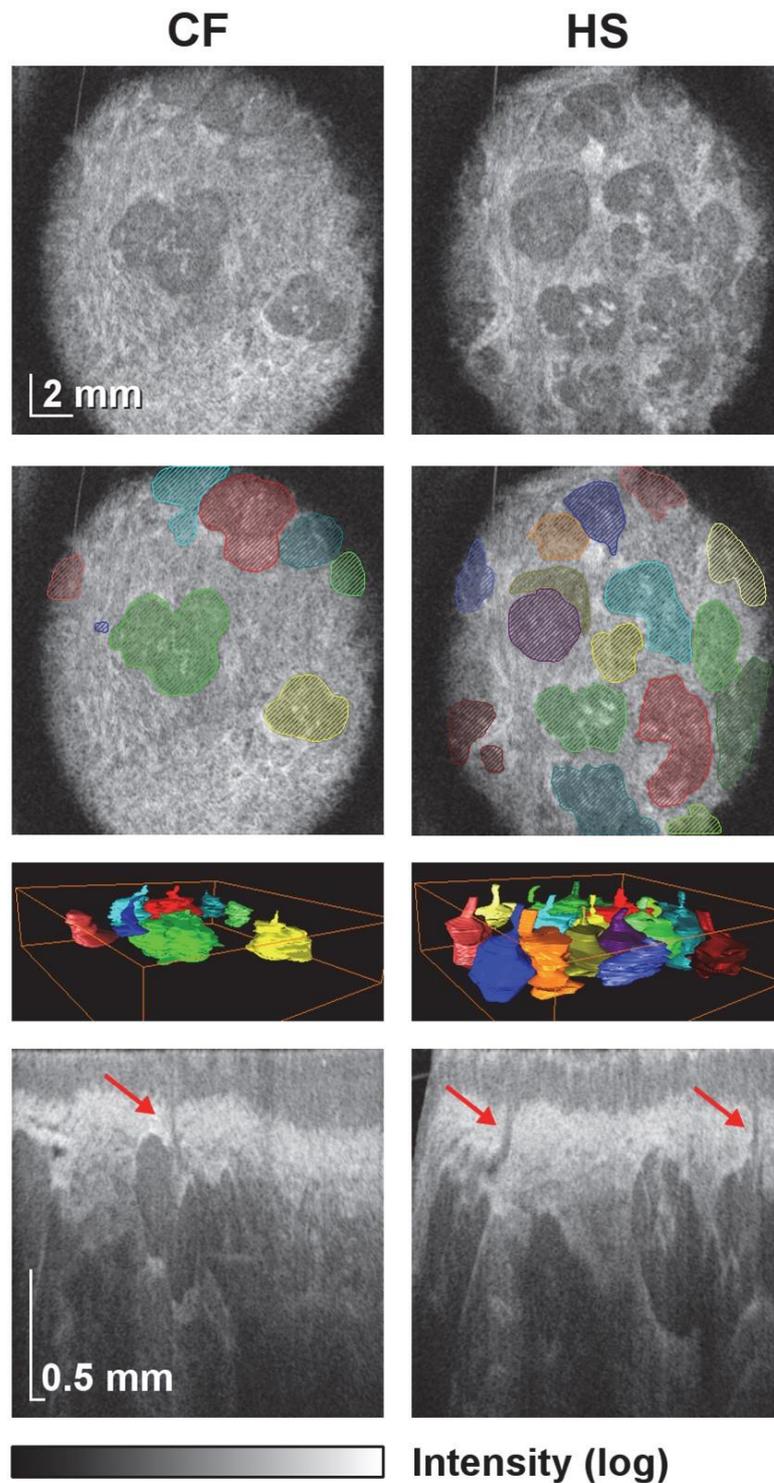


Figure 12 : Exemple d'observation de glandes salivaires labiales par tomographie en cohérence optique chez un patient porteur de mucoviscidose (CF) et un sujet sain (HS), d'après Nowak et al. (55)

Le nombre de glandes salivaires labiales détectées chez le patient porteur de mucoviscidose est plus faible dans une surface égale.

Deux hypothèses sont émises pour expliquer ce phénomène : soit une plus faible quantité de glandes salivaires labiales se développerait chez les patients atteints de mucoviscidose, soit elles involueraient au cours de la maladie (55).

2.3 Altérations histologiques des glandes salivaires chez les sujets porteurs de mucoviscidose

2.3.1 Glandes parotides

A l'échelle histologique, la glande parotide semble être la glande salivaire la moins affectée par la mucoviscidose (51).

A l'état physiologique, la parotide est une glande purement séreuse dans laquelle on peut retrouver des cellules muqueuses sporadiques. Chez les patients atteints de mucoviscidose, le nombre de ces cellules muqueuses est augmenté et peut atteindre 25% des acini (Figure 13) (51).

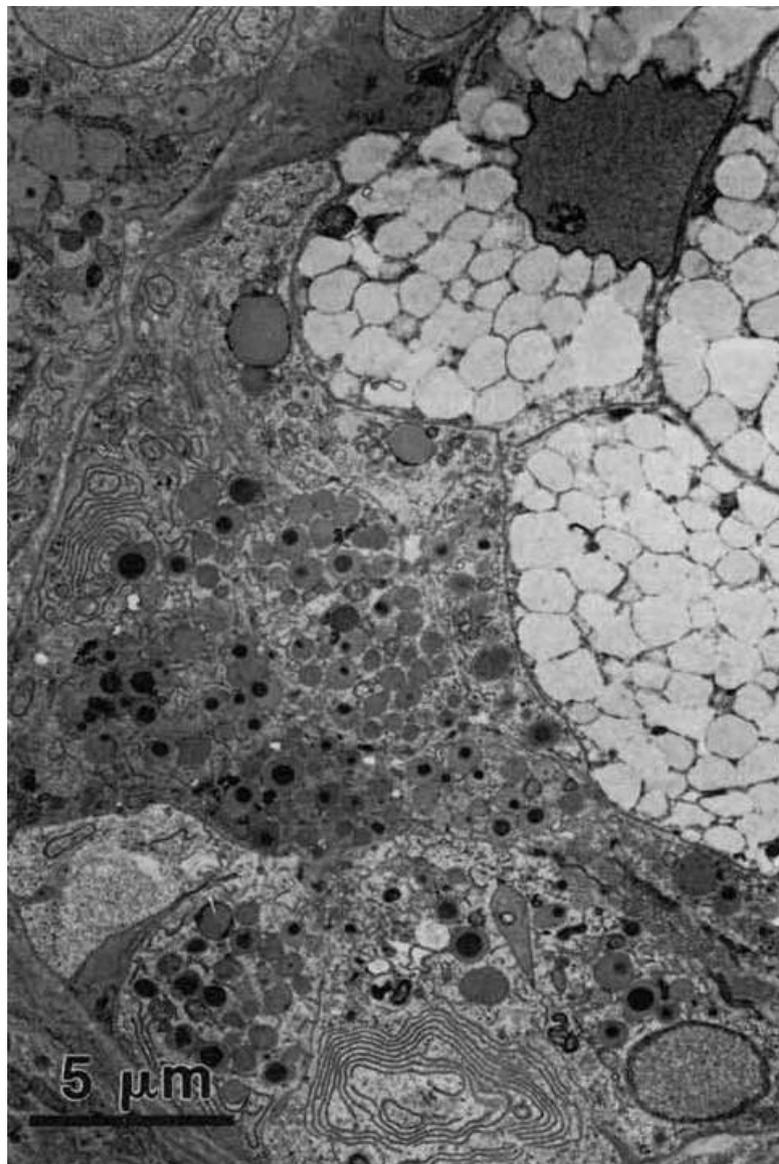


Figure 13: Coupe de glande parotide d'un patient atteint de mucoviscidose, d'après Tandler, x4300 (51).

On note la présence de cellules à sécrétion muqueuse, dont les granules sécrétoires clairs sont visibles.

Shackleford et Bentley, dans leurs observations microscopiques de glandes parotides, décrivent des acini atrophiques et un parenchyme remplacé par du tissu adipeux et des infiltrats lymphocytaires (Figure 14). La majorité des lobules sont pathologiques et les canaux intercalaires apparaissent dilatés. Ces acini contiennent une sécrétion muqueuse mise en évidence par la réaction au PBSA et au bleu de toluidine (Figure 14) (56).

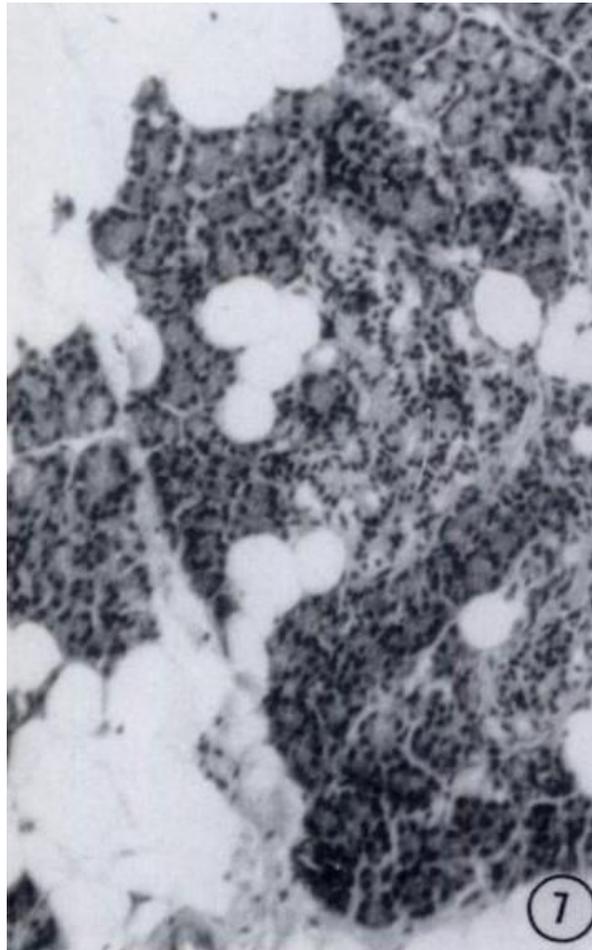


Figure 14: Coupe histologique de glande parotide chez un patient porteur de mucoviscidose, d'après Shackleford et Bentley (56).

Coloration : hématoxyline et éosine. x200.

Les acini paraissent normaux, on note néanmoins la présence de cellules adipeuses dans le parenchyme glandulaire.

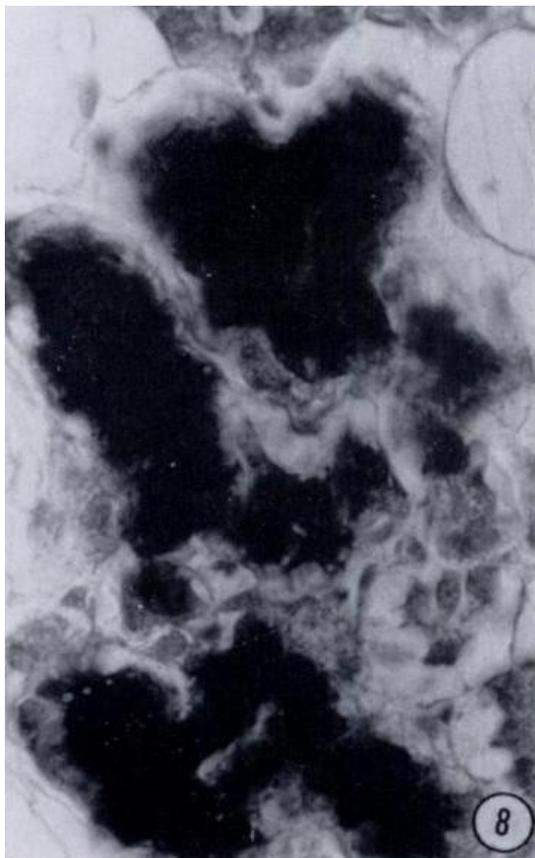


Figure 15 : Coupe histologique de glande parotide chez un patient porteur de mucoviscidose, d'après Shackelford et Bentley (56).

Les zones fortement teintées indiquent une sécrétion muqueuse. Coloration PBSA et bleu de toluidine. x660

Dans ces deux articles, les auteurs proposent l'hypothèse d'une dédifférenciation de cellules séreuses vers des cellules à sécrétion muqueuse (51,56).

Par ailleurs, les travaux de Mangos et Donnelly sur des cellules acineuses parotidiennes isolées montrent des cellules plus volumineuses par rapport aux témoins, de morphologie intacte (57).

L'observation en microscopie optique de la parotide chez un modèle murin de la mucoviscidose (souris knock-out pour CFTR) révèle des anomalies histologiques proches des descriptions de Tandler, Shackelford et Bentley : dilatation de la lumière canalaire et infiltrats inflammatoires du parenchyme. Par ailleurs, les souris les plus âgées présentent un dépôt minéralisé dans plusieurs canaux salivaires (58).

2.3.2 Glandes submandibulaires

En microscopie optique, un grand nombre de lobules contenant des acini séreux ont une apparence normale : les cellules présentent un noyau rond et bien centré dans le cytoplasme et des granules acidophiles au pôle apical. Les canaux intercalaires et striés sont de taille normale et les affinités tinctoriales du contenu canalaire sont identiques au groupe témoin (Figure 16). Dans ces lobules, les acini muqueux correspondent à 10% ou moins des éléments excréteurs, comme dans le groupe témoin (56).

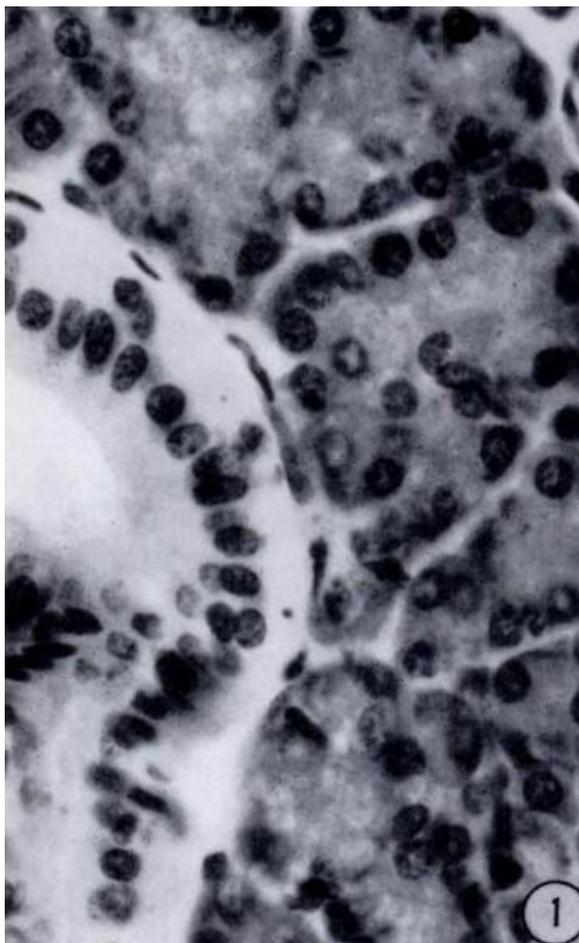


Figure 16 : Coupe de glande submandibulaire de patient porteur de mucoviscidose, d'après Shackelford et Bentley (56).

*Les acini et canaux paraissent normaux et le contenu canalaire n'est pas teinté.
Coloration par hématoxyline et éosine. x660*

Néanmoins, certains lobules présentent une proportion plus importante d'acini muqueux. Dans ces lobules, on constate une modification de l'histochimie des glucides : la coloration au PBSA révèle une présence importante de mucines dans la lumière canalaire ainsi que dans les cellules épithéliales. La lumière canalaire dans ces lobules est distendue, comme décrit dans l'étude de Barbero et Sibinga (Figure 17) (44,56).

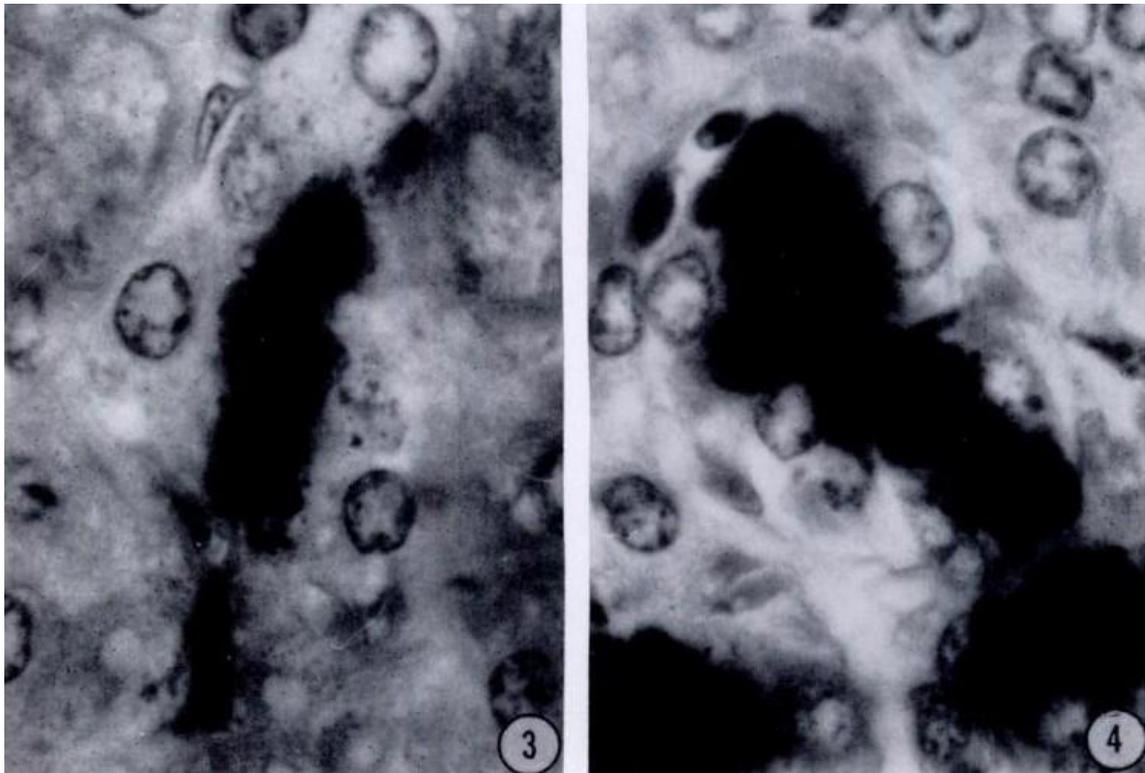


Figure 17 : Coupe de glande submandibulaire de patient porteur de mucoviscidose, d'après Shackelford et Bentley (56).

Coloration par PBSA et bleu toluidine x1480. Cette forte coloration du contenu canalaire indique la présence de mucines.

2.3.3 Glandes sublinguales

A l'état physiologique, les glandes sublinguales ont une sécrétion mixte, à prédominance muqueuse. Chez les patients porteurs de mucoviscidose, l'architecture histologique du parenchyme glandulaire est perturbée : les acini apparaissent dilatés, entourés de tissu conjonctif fibreux (Figure 18) (51,56). On peut également noter que la paroi canalaire perd sa continuité en certains points (comme indiqué par la flèche sur la Figure 19) (51).

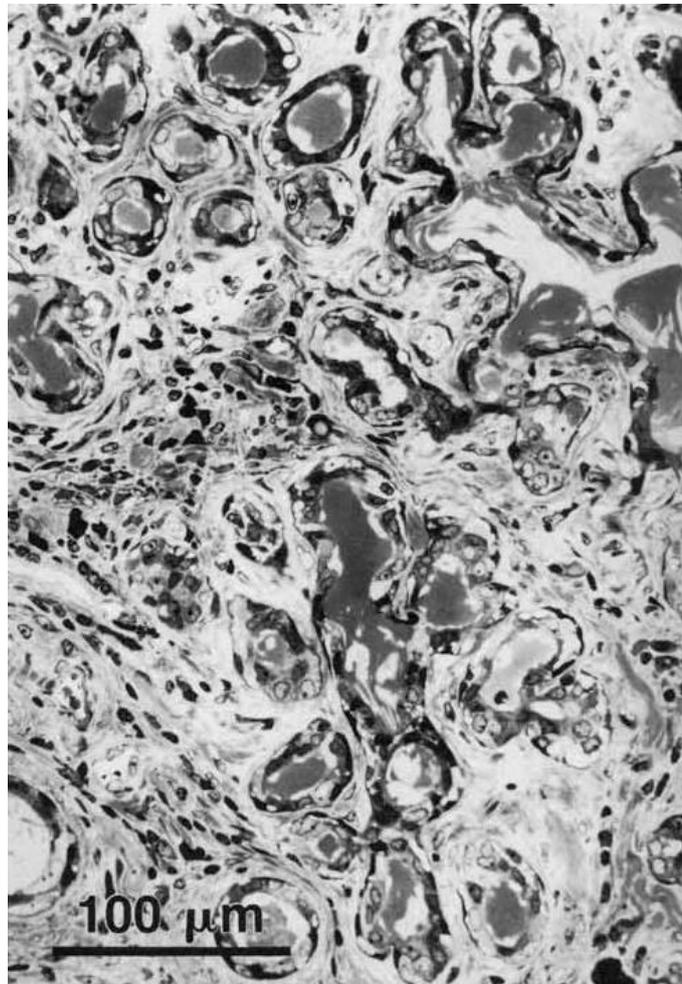


Figure 18 : Coupe de glande sublinguale d'un patient porteur de mucoviscidose, d'après Tandler (51).

La dilatation des canaux glandulaires est visible. Coloration par bleu toluidine. x285

Les cellules bordant la lumière de l'acini sont difficiles à identifier : certaines cellules maintiennent leurs caractéristiques structurales (comme les granules sécrétoires visibles sur la Figure 19), tandis que la majorité des cellules perdent leurs caractéristiques morphologiques distinctives. Les cellules myo-épithéliales, entourant les acini, gardent leur aspect et peuvent être identifiées au contact de la lame basale.

A l'instar de la glande parotide, on peut observer un infiltrat de cellules mononuclées dans le parenchyme et la lumière canalaire (51).

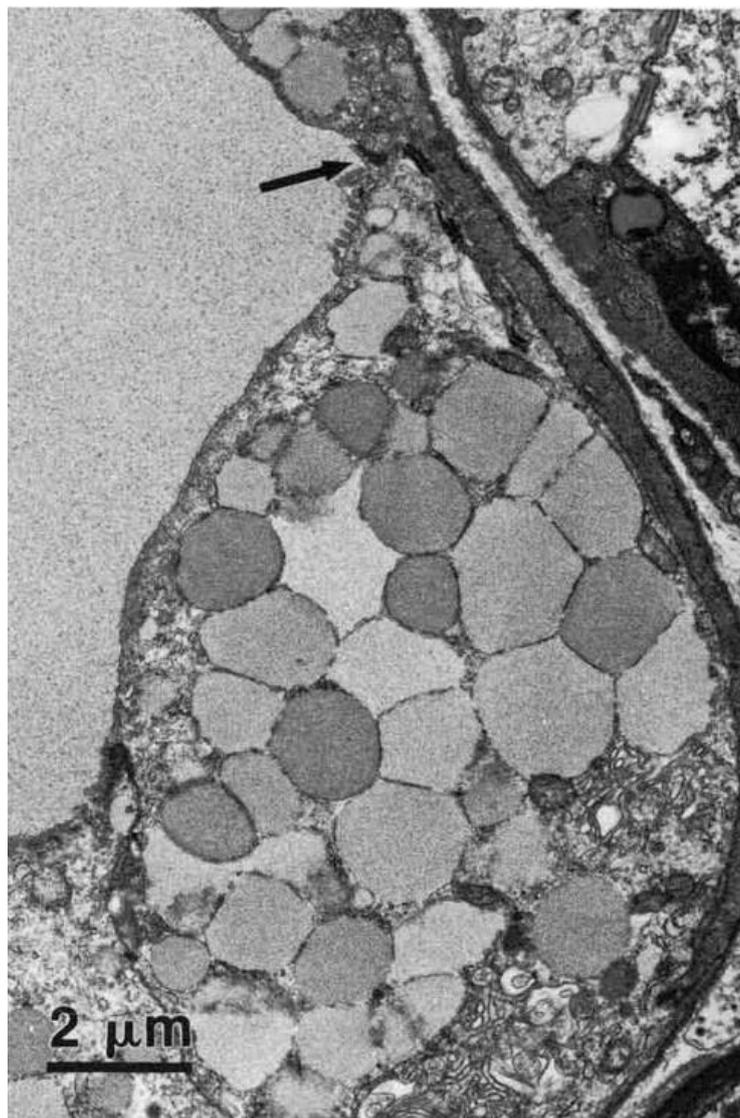


Figure 19 : Coupe de glande sublinguale de patient porteur de mucoviscidose, d'après Tandler (51).

Une cellule à sécrétion muqueuse est visible, contenant des grains de mucus d'apparence normale. La flèche indique une diminution de l'épaisseur de la paroi de l'acinus. x8000

Les différentes colorations histochimiques permettent de décrire le contenu canalaire des glandes sublinguales. Dans les acini muqueux des patients et des témoins, la présence de mucopolysaccharides est mise en évidence par la coloration PAS (Periodic Acid Schiff). De même, la coloration au fer colloïdal révèle la présence de mucopolysaccharides acides. Chez les patients atteints de mucoviscidose, cette coloration apparaît plus forte, indiquant une plus forte concentration des molécules dans le contenu canalaire. Elle apparaît également dans les espaces interstitiels, ce qui reflète une fuite du contenu canalaire dans le tissu glandulaire (56).

2.3.4 Glandes accessoires labiales

La biopsie de glandes salivaires labiales est utilisée dans le diagnostic de pathologies, en particulier en rhumatologie (59). Avant l'avènement du diagnostic génétique, plusieurs études ont été conduites afin de mettre en évidence une atteinte de ces glandes en lien avec la mucoviscidose et d'évaluer l'utilisation de ces biopsies comme examen complémentaire du test à la sueur.

Dans l'étude de Meskin *et al.*, les critères retenus comme pathologiques s'apparentent à la description faite des glandes submandibulaires et sublinguales :

- Dilatation des canaux (observable sur la Figure 20)
- Dilatation des acini, prenant une apparence kystique, emplis de mucines
- Atrophie des cellules acineuses
- Métaplasie de l'épithélium canalaire

On note aussi la présence de bouchons éosinophiles dans la lumière canalaire et la diminution de l'affinité pour le bleu alcian des cellules acineuses. Ces anomalies sont présentes chez 80% des patients et sont absentes chez les témoins (60).

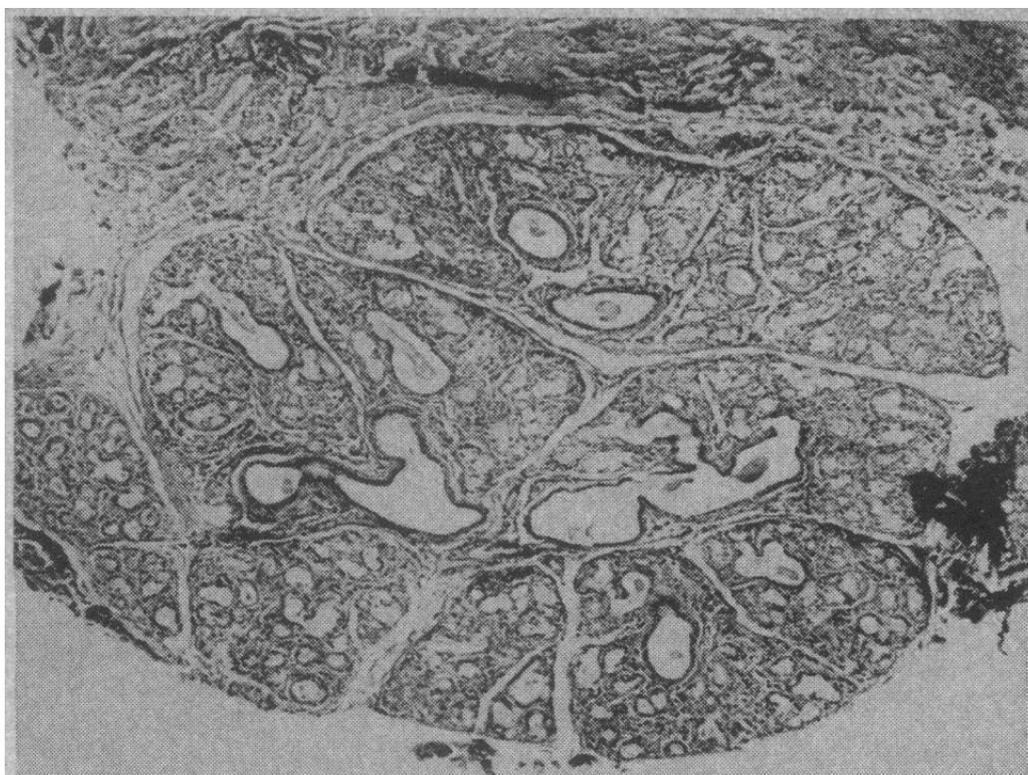
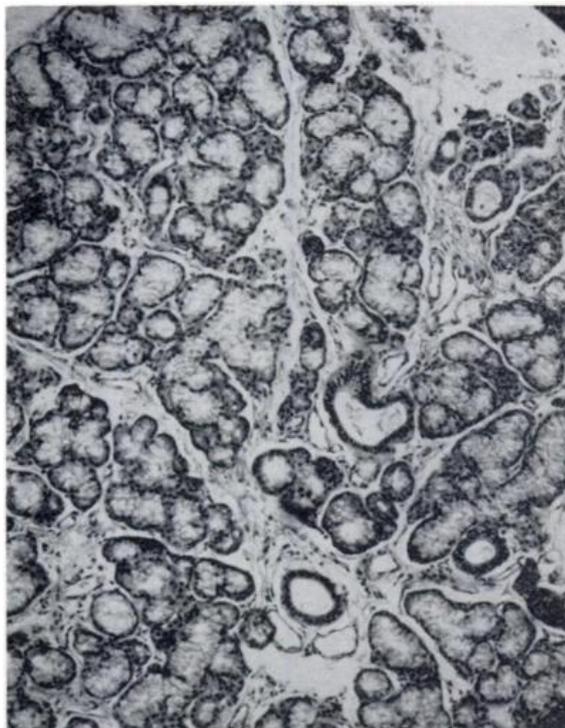


Figure 20 : Coupe de glande salivaire labiale d'un patient porteur de mucoviscidose, d'après Meskin et al. (60).

Les canaux salivaires apparaissent dilatés. X15

Dans l'étude de Warwick *et al.*, 19 des 25 patients atteints de mucoviscidose présentaient des bouchons éosinophiles dans les acini, tandis que tous les patients du groupe témoin avaient une biopsie normale (61).



*Figure 21 : Coupe de glande salivaire labiale normale, d'après Warwick et al. (61).
Coloration hématoxyline et éosine. x100*



Figure 22 : Coupe de glande salivaire labiale de patient porteur de mucoviscidose, d'après Warwick et al.(61).

On peut observer des acini dilatés emplis de liquide éosinophile. Coloration hématoxyline et éosine. x100

Dans ces deux études, les auteurs notent une tendance à la corrélation entre les changements pathologiques des glandes salivaires labiales et la sévérité de l'atteinte clinique des patients (60,61).

En étendant la recherche de bouchons éosinophiles dans les acini chez des adultes, l'étude de Sweney *et al.* n'a pas permis de distinguer une différence chez les adultes hétérozygotes pour la mucoviscidose et les adultes témoins. Il semblerait que ces bouchons, présents chez la majorité des adultes, soient une évolution normale des glandes salivaires labiales, alors qu'ils sont rares chez les enfants témoins. On note également que ces bouchons apparaissent plus tôt chez les hétérozygotes que chez les témoins, mais en proportion comparable dans les deux groupes (62).

Ces conclusions sont contredites dans l'étude de Doggett *et al.* en 1971. En effet, les biopsies de glandes labiales de patients porteurs de mucoviscidose et de témoins sains ne pouvaient être distinguées. Des canaux et acini dilatés sont retrouvés dans le groupe témoin (désignés par la flèche sur la Figure 23) (63).

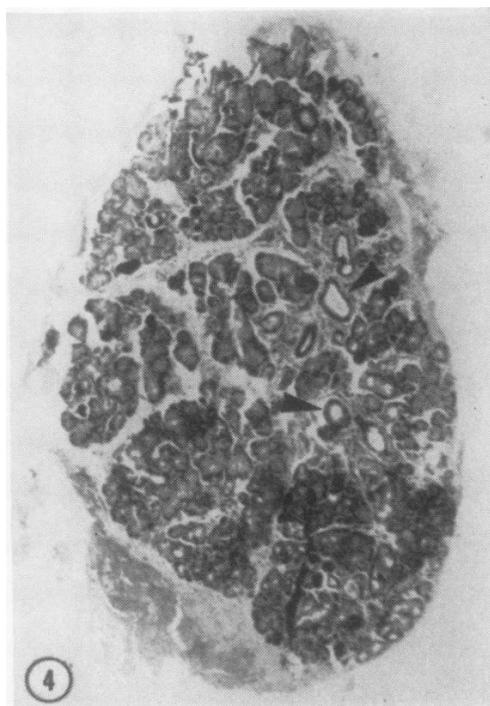


Figure 23 : Coupe de glande salivaire labiale de sujet sain témoin, d'après Shackelford et Bentley (56).

Les flèches noires indiquent des acini dilatés. Coloration hématoxyline et éosine. X44

On note seulement une différence entre les deux groupes lors de la préparation des échantillons : la couche épithéliale se détache du tissu conjonctif chez les patients porteurs de mucoviscidose (63).

2.4 Altérations fonctionnelles des glandes salivaires au cours de la mucoviscidose

La protéine CFTR, que l'on retrouve au niveau des cellules canalaire des glandes salivaires, participe à la sécrétion salivaire (Figure 10). On peut alors se demander quelles altérations de la sécrétion salivaire peuvent être relevées chez les patients porteurs de mucoviscidose.

2.4.1 Débit salivaire

2.4.1.1 Salive complète

On observe chez les patients porteurs de mucoviscidose un flux de salive totale plus faible que chez les témoins. En effet, dans l'étude cas-contrôle de da Silva Modesto *et al.* en 2015, les auteurs ont constaté un flux salivaire 36% plus faible dans le groupe cas par rapport aux groupe de témoins sains ($p \leq 0,005$) (64,65).

2.4.1.2 Débit salivaire parotidien

Il n'existe pas de consensus quant au lien entre mucoviscidose et débit salivaire parotidien. De fait, certaines études telles que celles de Marmar *et al.* et Johnston *et al.* concluent à une augmentation du débit parotidien chez les patients porteurs de mucoviscidose (66,67). Par ailleurs, les travaux de Blomfield *et al.* et de Kutscher *et al.* ne permettent pas de mettre en évidence de différence significative entre le groupe de cas et le groupe témoin, tandis que Kollberg *et al.* concluent à une diminution du débit parotidien chez les patients porteurs de mucoviscidose (68–70).

2.4.1.3 Débit salivaire sub-mandibulaire

En 1973, l'étude du débit salivaire submandibulaire ne met pas en évidence de différence entre les patients porteurs de mucoviscidose et les témoins sains (71).

2.4.1.4 Débit salivaire des glandes salivaires accessoires labiales

Chez les patients porteurs de mucoviscidose, on observe une diminution de 40% du débit salivaire des glandes salivaires labiales par rapport aux témoins ($p \leq 0,05$) (72,73).

2.4.2 Composition ionique

2.4.2.1 Chlorures

De nombreuses études ont mis en évidence une différence statistique de concentrations d'ions Cl⁻ dans la salive de patients porteurs de mucoviscidose par rapport à des témoins sains. Cette augmentation est constatée dans la salive parotidienne, dans la salive submandibulaire ainsi que dans la salive complète (67,71,74–78).

Gonçalves *et al.* ont mis en évidence une corrélation positive entre l'augmentation de chlorures dans la salive et dans la sueur des patients, évoquant la possibilité de substituer un test salivaire au gold standard actuel représenté par le test à la sueur afin de dépister la mucoviscidose (79).

2.4.2.2 Sodium

Comme pour les ions chlorures, on constate une augmentation des ions sodium dans la salive complète de patients porteurs de mucoviscidose (76,77,79,80). Cette augmentation est valable également pour la salive parotidienne, en stimulation et au repos (66,67,70,74,75,78,81,82). Cependant, dans les études de Siggers *et al.* et Johnston *et al.*, un chevauchement important des valeurs entre les groupes est constaté, à l'inverse de l'étude de Lawson *et al.* qui n'observe aucun chevauchement (on note cependant que la cohorte ne comprends que 5 enfants porteurs de mucoviscidose) (67,81–84).

Une augmentation significative de la concentration salivaire de sodium est aussi mise en évidence dans la salive submandibulaire et provenant de glandes salivaires labiales (71,72).

De la même manière que pour la concentration salivaire de chlorures, la concentration de sodium dans la salive et dans la sueur de patients est corrélée (79).

La cause de cette augmentation de concentration salivaire de sodium serait un défaut de réabsorption de cet ion par les cellules canalaire lors de la maturation de la salive primaire (85).

2.4.2.3 Potassium

En ce qui concerne la concentration salivaire de potassium, aucune différence statistique n'est mise en évidence dans une majorité d'études (66–72,74,75,78).

Malgré cela, l'étude la plus récente en 2013 par Gonçalves *et al.* décrit une augmentation de la concentration de potassium dans la salive totale de patients porteurs de mucoviscidose (76).

2.4.2.4 Calcium

La concentration salivaire de calcium chez les patients porteurs de mucoviscidose est augmentée dans la salive parotidienne et submandibulaire. (66,71,86). Cette augmentation n'est pas retrouvée dans la salive provenant des glandes salivaires labiales (72).

2.4.2.5 Bicarbonates

La concentration salivaire d'ions bicarbonates est plus importante chez les patients porteurs de mucoviscidose que chez les sujets sains ($p < 0,001$). On observe respectivement une concentration de 4,72 mmol/L et 1.40 mmol/L (87).

2.4.3 Composition organique

2.4.3.1 Protéines

On note chez les patients porteurs de mucoviscidose une tendance à l'augmentation de la concentration de protéines dans la salive submandibulaire et parotidienne (78,88–91). Cette augmentation semble se faire aux dépens de la quantité **d'amylase** et de **ribonucléase** sécrétées (88). Deux hypothèses pourraient expliquer cette augmentation : une augmentation de la quantité totale de protéines produites, ainsi que la diminution des fluides émis par les glandes salivaires, ou une association de ces deux facteurs (88). Il est cependant observé que l'activité de ces protéines est diminuée, ainsi que celle de la **peroxydase**, même si ces résultats ne sont pas retrouvés par tous les auteurs (64,78,90).

Des études plus récentes ont par ailleurs mis en évidence une modification de certains biomarqueurs protéiques salivaires. En effet, les quantités de **cytokines** pro- ou anti-inflammatoires semblent modifiées chez les patients porteurs de mucoviscidose. Dans l'étude de Castaldo *et al.*, la concentration d'interleukines 6 et 18, pro-inflammatoires, est statistiquement plus élevée dans la salive de patients porteurs de mucoviscidose que dans celle des patients du

groupe contrôle (92). L'étude de Duruel *et al.* sur le fluide gingival décrit également une concentration significativement plus élevée d'interleukine-1 β , HNE (Human neutrophil elastase), et β -défensine-1, qui sont des protéines pro-inflammatoires. A l'inverse, la concentration d'interleukine-10 (qui possède une action anti-inflammatoire) est diminuée (93).

Les **mucines** salivaires, sécrétées par les glandes submandibulaires et sublinguales, présentent des modifications de l'arrangement structural de leurs chaînes de glycosylation lorsque le pH salivaire et la concentration en calcium varient. Ces deux paramètres étant modifiés chez les patients porteurs de mucoviscidose, on peut émettre l'hypothèse que leurs mucines salivaires présentent ces altérations (94).

2.4.3.2 Glucides

L'étude de Carnoy *et al.* met en évidence une modification de la composition salivaire en glucides chez les patients. En effet, on note une augmentation de la quantité de glucides salivaires, ainsi qu'une augmentation de la quantité d'**acide sialique** dans la glycosylation des protéines salivaires. Le mécanisme responsable de ces altérations de la glycosylation pourrait être une modification du pH dans les organites intra cellulaires ou l'administration de mucolytiques par voie orale (64,95). On note par ailleurs qu'une altération de la glycosylation des mucines est retrouvée également au niveau des cellules de l'épithélium respiratoire de ces patients (96,97).

D'après l'étude de Carnoy *et al.*, il apparaît que l'augmentation de la quantité d'acide sialique liée aux glycoprotéines augmente la liaison de la bactérie ***Pseudomonas aeruginosa*** aux mucines salivaires, par rapport à un groupe sain. Ce phénomène pourrait faciliter la colonisation bactérienne du tractus respiratoire par *P. aeruginosa* et expliquer la spécificité de cette infection chez les patients porteurs de mucoviscidose (95,98).

2.4.3.3 Lipides

A l'état physiologique, les glandes salivaires sécrètent différents types de lipides : des lipides neutres, des glycolipides et des phospholipides. Chez les patients porteurs de mucoviscidose, la composition salivaire est modifiée, ces différences sont retrouvées également dans le fluide gastrique et trachéobronchique des patients. La salive submandibulaire contient 66% de lipides de plus que chez les sujets sains. Cette augmentation pourrait être le reflet d'une augmentation de sécrétion d'éléments plasmatiques dans les glandes

salivaires. L'augmentation des phospholipides salivaires pourrait être le reflet d'une implication de la membrane des cellules des glandes submandibulaires (99).

2.4.4 pH et pouvoir tampon

On observe chez les patients porteurs de mucoviscidose un **pH salivaire plus faible** lorsque le débit salivaire est élevé, ce qui suggère un défaut de sécrétion de bicarbonates (100). La sécrétion salivaire de bicarbonate met en jeu les mêmes transporteurs que dans le pancréas mais à un degré moindre, car on observe une plus faible différence de pH salivaire que de pH des sucs pancréatiques entre témoins sains et patients (8).

On observe également une diminution du pouvoir tampon salivaire chez ces patients (64,101).

Ces résultats sont cependant contredits par les travaux de Kinirons *et al.* qui mettent en évidence une augmentation du pH et du pouvoir tampon salivaires chez des enfants porteurs de mucoviscidose (102). Cette augmentation pourrait s'expliquer par l'administration d'extraits pancréatiques par voie orale (65).

2.4.5 Viscosité

La viscosité salivaire est augmentée chez les patients porteurs de mucoviscidose (103). Plusieurs causes peuvent être évoquées : un **débit salivaire plus faible** (comme cité précédemment) ainsi que la modification de la composition et de la structure spatiale des **mucines** salivaires ou encore l'administration de **mucohydrolisants** par voie orale (65,94).

A l'échelle **macroscopique**, les patients porteurs de mucoviscidose présentent (44,53–55):

- Une **hypertrophie** des **glandes submandibulaires**
- Une **plus faible quantité de glandes salivaires labiales**
- De rares cas de **parotidites**

A l'échelle **histologique**, on observe chez ces patients des modifications du tissu glandulaire (56,57,60,61):

- **Dilatation** de la **lumière canalaire**
- Augmentation du nombre **d'acini muqueux** dans les glandes mixtes et dans la parotide
- **Infiltration** de **lymphocytes** dans le parenchyme glandulaire

Les **conséquences fonctionnelles** de ces atteintes glandulaires se traduisent également sur la **composition salivaire** qui se caractérisent par :

- **Débit salivaire diminué** (65)
- Modification de la **composition ionique** (augmentation de la concentration des ions chlorures, sodium, calcium et bicarbonates)(64)
- Augmentation de la concentration totale en **protéines** (89)
- Modifications qualitatives et quantitatives de **glucides** et **lipides** (95,99)
- **Viscosité** augmentée (103)

Il n'existe pas de consensus sur les modifications du pH et du pouvoir tampon salivaire (100,102).

3. Conséquences des altérations multi-échelles des glandes salivaires sur la santé bucco-dentaire

D'après la définition établie en 2016 par la FDI (Fédération Dentaire Internationale), « la **santé bucco-dentaire** est multiforme et inclut la capacité de parler, sourire, sentir, goûter, toucher, mâcher, déglutir et exprimer des émotions par les expressions du visage avec confiance, sans douleur et sans gêne, ainsi que sans pathologie du complexe crâniofacial » (104).

Cette troisième et dernière partie s'intéresse à préciser les conséquences de ces altérations multi-échelles des glandes salivaires sur la santé bucco-dentaire (maladie carieuse, maladie parodontale, lésions des muqueuses orales ...).

3.1 Maladie carieuse chez les sujets porteurs de mucoviscidose

La maladie carieuse est aujourd'hui considérée comme une maladie chronique infectieuse, multifactorielle. Elle dépend de quatre facteurs principaux (105):

- La plaque bactérienne
- L'alimentation
- La susceptibilité de l'hôte
- Le temps

Le risque carieux individuel (RCI) est considéré comme élevé par la présence d'au moins un de ces facteurs, d'après la Haute Autorité de Santé (106) :

- Absence de brossage quotidien avec du dentifrice fluoré
- Ingestions sucrées régulières en dehors des repas ou du goûter (aliments sucrés, boissons sucrées, bonbons)
- Prise au long cours de médicaments sucrés ou générant une hyposialie
- Sillons anfractueux au niveau des molaires
- Présence de plaque visible à l'œil nu sans révélation
- Présence de caries (atteinte de la dentine) et/ou de lésions initiales réversibles (atteinte de l'émail)

On sait qu'il est recommandé aux patients porteurs de mucoviscidose d'avoir un apport calorique augmenté par une alimentation riche et des suppléments alimentaires sucrés et que ces patients se voient administrer des médicaments sous forme de sirops ou suspensions sucrés (42,65). Cette alimentation riche en hydrates de carbone est cariogène. La diminution du débit salivaire observée chez ces patients peut également être associée à une augmentation du RCI (65).

D'autre part, une expérience menée sur des **modèles murins** homozygotes pour la mutation F508del alimentés avec une alimentation cariogène a montré le **développement de caries** et la destruction des couronnes dentaires. (107)

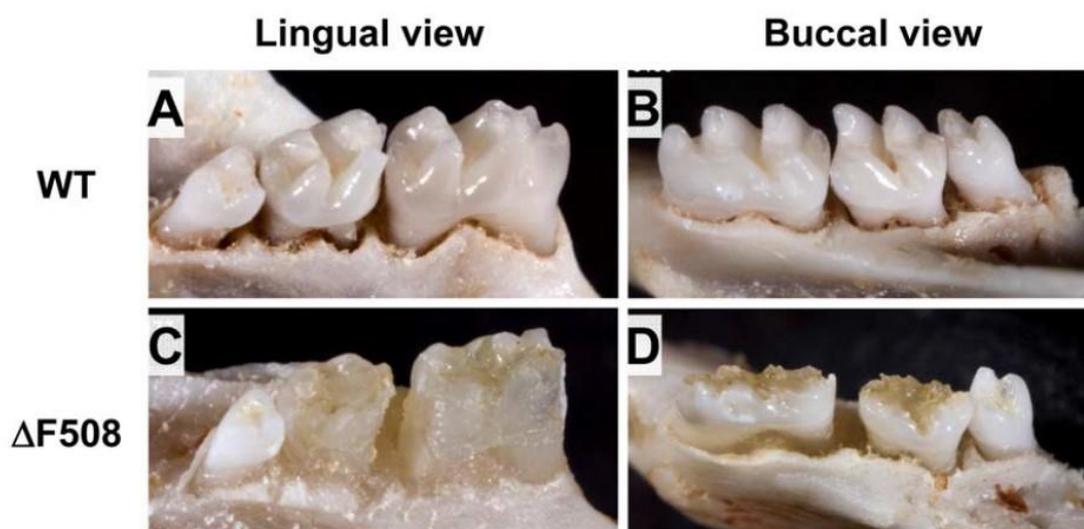


Figure 24 : Photographies montrant des dents de modèles murins sains (WT : Wild Type) et porteurs homozygotes de la mutation F508del (Δ F508), d'après Catalán et al. (107).

Les souris porteuses de la mutation du gène CFTR ont développé des caries détruisant les couronnes dentaires, contrairement au groupe témoin qui présente des dents saines.

A la vue de ces éléments, on pourrait s'attendre à observer une augmentation de la prévalence de la carie dentaire chez les patients porteurs de mucoviscidose. Cependant, plusieurs études utilisant l'indice CAOD (Dents Cariées Absentes ou Obturées) montrent une **incidence carieuse égale ou plus faible** chez ces patients que chez des témoins sains et des personnes hétérozygotes pour une mutation responsable de mucoviscidose (108–111).

Cette diminution pourrait s'expliquer par la **modification de la flore orale** due à l'administration fréquente **d'antibiotiques**. En effet, les enfants porteurs de mucoviscidose présentent une quantité plus faible de bactérie cariogène *Streptococcus mutans* que les témoins (109,112,113).

L'augmentation du **pH** et du **pouvoir tampon salivaires** décrite par certains auteurs pourrait participer à maintenir une balance acido-basique orale favorable à la reminéralisation des tissus durs et ainsi être un facteur protecteur vis-à-vis du risque carieux (65,109,111).

La modification de la composition ionique salivaire avec notamment une concentration plus élevée en **ions calcium** pourrait aussi entrer en jeu dans la reminéralisation des tissus durs (65).

3.2 Maladie parodontale chez les sujets porteurs de mucoviscidose

« Les maladies parodontales sont des **affections des tissus de soutien de la dent** (gencive, cément, ligament parodontal et os alvéolaire) d'origine microbienne, constituées de lésions inflammatoires sous la dépendance du système de défense de l'hôte, entraînant une atteinte partielle ou complète de ses différentes structures » (114).

Ces pathologies sont multifactorielles et présentent à la fois une composante **infectieuse et inflammatoire** (114).

Dans la revue de littérature de Coffey *et al.* en 2020, la majorité des études incluses indiquent une quantité de plaque dentaire comparable ou plus faible dans le groupe de patients porteurs de mucoviscidose que dans le groupe témoin, ainsi qu'une santé parodontale meilleure ou comparable. Ce phénomène pourrait s'expliquer par les cures récurrentes d'antibiotiques administrées aux patients (115).

L'étude de Nazarian *et al.* indique cependant une **perturbation de l'immunité locale**, qui se manifeste par une diminution de l'activité du lysozyme salivaire et une plus faible quantité d'immunoglobulines sécrétées dans la salive des patients(116).

L'étude de Yucel *et al.* montre un indice de **saignement au sondage** (BOP : *Bleeding On Probe*) plus élevé chez les patients porteurs de

mucoviscidose ne présentant pas de gingivite, comparé aux témoins indemnes de gingivite (117). Les auteurs notent également un profil de biomarqueurs salivaires modifié chez les patients avec une augmentation de la **calprotectine** salivaire (117). Cette protéine semble jouer un rôle important dans le développement de maladies parodontales en agissant dans la réponse inflammatoire de l'hôte (118). D'autres marqueurs de l'inflammation apparaissent dans la salive des patients, avec par exemple une modification des quantités d'interleukines (vu précédemment) (93).

On note cependant que les données sur la santé parodontale des adultes porteurs de mucoviscidose sont rares, or grâce à l'augmentation de l'espérance de vie des patients, cette tranche de la population augmente et représente désormais plus de la moitié des patients (2,103,115). On sait par ailleurs que la prévalence et la sévérité des pertes d'attache dans les maladies parodontales augmentent avec l'âge, on peut donc s'interroger sur l'influence du vieillissement de cette population sur la prévalence des maladies parodontales (119).

3.3 Lésions des muqueuses buccales chez les sujets porteurs de mucoviscidose

Les patients porteurs de mucoviscidose ont une prévalence plus importante de **colonisation orale** par des espèces fongiques de la famille **Candida** comparés à des témoins sains. Ils présentent également une charge fongique orale plus élevée que les témoins (120). L'espèce fongique la plus fréquemment isolée chez ces patients est **Candida albicans** (120).

Les facteurs de risques de colonisation orale par *Candida* chez les patients sont (121) :

- L'altération de la sécrétion salivaire
- L'usage de corticoïdes inhalés
- Le diabète secondaire
- L'usage récurrent d'antibiotiques

Cette colonisation peut être asymptomatique ou se manifester par des épisodes de **muguet oral** (121). 24% des patients indiquent présenter des épisodes de muguet oral au moins cinq fois dans l'année (121).

Chotirmal *et al.* recommandent d'examiner les patients tous les trois mois afin de détecter les facteurs de risques et de rechercher d'éventuels symptômes (121) :

- Bouche sèche ou endolorie
- Lèvres gercées
- Dysphagie
- Dysphonie
- Enrouement
- Dysgueusie

altér

Bien que les patients porteurs de mucoviscidose présentent des facteurs salivaires pouvant augmenter le risque de développer une maladie carieuse ou parodontale, les indicateurs de santé orale étudiés jusqu'à présent (CAOD et BOP notamment) ne semblent pas être différents de la population générale.

Ces patients présentent fréquemment une colonisation orale par des espèces fongiques, notamment ***Candida albicans***, qui peut être asymptomatique ou prendre la forme d'un **muguet oral**.

Conclusion

Ce travail de thèse a permis de préciser les altérations à différentes échelles des glandes salivaires au cours de la mucoviscidose rapportées dans la littérature.

A l'échelle macroscopique, les malades présentent une hypertrophie des glandes submandibulaires, une moindre densité de glandes salivaires labiales et de rares cas de parotidites.

Des altérations histologiques des glandes salivaires sont également décrites, telles que la dilatation de la lumière canalaire, l'augmentation du nombre d'acini muqueux dans les glandes mixtes et la présence d'infiltrats lymphocytaires et de cellules adipeuses dans le parenchyme glandulaire.

Ces modifications physiques s'accompagnent d'altérations fonctionnelles se traduisant par une modification de la composition salivaire des malades. On note une diminution du débit, une modification de la composition ionique, des modifications qualitatives et quantitatives des protéines, lipides et glucides ainsi qu'une augmentation de la viscosité.

En France, l'amélioration du dépistage, du diagnostic et de la prise en charge de la mucoviscidose se traduit sur le plan des chiffres par une augmentation de l'espérance de vie des malades de 7 ans sur une période de 10 ans (illustré par la Figure 1). En parallèle, on observe donc une augmentation du nombre de malades et de leur moyenne d'âge.

Par ailleurs, les stratégies thérapeutiques actuelles s'orientent vers des thérapies protéiques conduisant à des effets bénéfiques sur plusieurs tableaux, il est probable que le tableau clinique des patients soit impacté par l'introduction de ces thérapies, y compris d'un point de vue bucco-dentaire qu'il conviendra de préciser dans les études futures.

Ainsi, les adultes porteurs de mucoviscidose, de plus en plus nombreux, pourraient avoir d'avantage recours aux soins dentaires à l'avenir. Cependant, ces patients restent une population peu étudiée sur le plan de la santé bucco-dentaire, en particulier au regard des nouvelles stratégies thérapeutiques mises en œuvre depuis une quinzaine d'années.

Références bibliographiques

1. Noël S, Sermet-Gaudelus I. Mucoviscidose : physiopathologie, génétique, aspects cliniques et thérapeutiques. Wwwem-Premiumcomdatatraitespem04-44856 [Internet]. 19 juill 2019;
2. Bellis G, Dehillotte C, Lemonnier L. Registre français de la mucoviscidose – Bilan des données 2017 [Internet]. Paris: Vaincre la Mucoviscidose et Institut national d'études démographiques (Ined); 2019 mai. Disponible sur: <https://www.vaincrelamuco.org/registredelamuco>
3. Andersen DH. Cystic fibrosis of the pancreas and its relation to celiac disease: a clinical and pathologic study. Am J Dis Child. 1 août 1938;56(2):344.
4. di Sant'Agnese PA. Fibrocystic disease of the pancreas, a generalized disease of exocrine glands. J Am Med Assoc. 10 mars 1956;160(10):846-53.
5. di Sant'Agnese PA di, Grossman H, Darling RC, Denning CR. Saliva, tears and duodenal contents in cystic fibrosis of the pancreas. Pediatrics. 1 sept 1958;22(3):507-14.
6. Tsui LC, Buchwald M, Barker D, Braman JC, Knowlton R, Schumm JW, et al. Cystic fibrosis locus defined by a genetically linked polymorphic DNA marker. Science. 29 nov 1985;230(4729):1054-7.
7. Haute Autorité de Santé HAS. Orkambi [Internet]. Saint-Denis La Plaine; 2019. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3109937/fr/orkambi
8. Kunzelmann K, Schreiber R, Hadorn HB. Bicarbonate in cystic fibrosis. J Cyst Fibros. nov 2017;16(6):653-62.
9. Ohana E. Transepithelial ion transport across duct cells of the salivary gland. Oral Dis. 2015;21(7):826-35.
10. Trezise AEO, Buchwald M. In vivo cell-specific expression of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator. Nature. oct 1991;353(6343):434-7.
11. Férec C. Mucoviscidose [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 12 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/mucoviscidose>
12. Dépistage de la mucoviscidose et conseil génétique [Internet]. ameli.fr. [cité 8 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/mucoviscidose/depistage>
13. LOI n° 2011-814 du 7 juillet 2011 relative à la bioéthique (1). 2011-814 Jui, 2011.
14. Roussey M. Dépistage néonatal systématique en France. Wwwem-Premiumcomdatatraitespem04-64956 [Internet]. 16 oct 2015 [cité 25 avr 2020];
15. Haute Autorité de Santé HAS. Place de la stratégie couplant les dosages de la trypsine immunoréactive (TIR) et de la protéine associée à la pancréatite (PAP) dans le dépistage systématique de la mucoviscidose en France [Internet]. Saint-Denis La Plaine; 2015.
16. Haute Autorité de Santé HAS. Le dépistage néonatal systématique de la mucoviscidose en France : état des lieux et perspectives après 5 ans de fonctionnement [Internet]. Saint-Denis La Plaine; 2009.

17. Nguyen-Khoa T, Rota M. Test de la sueur. Wwwem-Premiumcomdatatraitessbioemb-68637 [Internet]. 23 juin 2015 [cité 25 avr 2020];
18. De Boeck K, Kent L, Davies J, Derichs N, Amaral M, Rowe SM, et al. CFTR biomarkers: time for promotion to surrogate end-point. *Eur Respir J*. 1 janv 2013;41(1):203-16.
19. Férec C. ADN, recherches des mutations de la mucoviscidose. *Biol Médicale*. 2020;12.
20. Dorfman R. Cystic Fibrosis Mutation Database [Internet]. Cystic Fibrosis Mutation Database. 2011 [cité 27 nov 2020]. Disponible sur: <http://www.genet.sickkids.on.ca/>
21. Dean M, Hamon Y, Chimini G. The human ATP-binding cassette (ABC) transporter superfamily. *J Lipid Res*. 7 janv 2001;42(7):1007-17.
22. Mourez M, Jéhanno M, Hofnung M, Dassa E. Rôle, fonctionnement et structure des transporteurs à ATP binding cassette (ABC). *médecine/sciences*. 2000;16(3):386.
23. Mornon J-P, Hoffmann B, Jonic S, Lehn P, Callebaut I. Full-open and closed CFTR channels, with lateral tunnels from the cytoplasm and an alternative position of the F508 region, as revealed by molecular dynamics. *Cell Mol Life Sci*. 1 avr 2015;72(7):1377-403.
24. Anderson MP, Gregory RJ, Thompson S, Souza DW, Paul S, Mulligan RC, et al. Demonstration that CFTR is a chloride channel by alteration of its anion selectivity. *Science*. 12 juill 1991;253(5016):202-5.
25. Sheppard DN, Welsh MJ. Structure and function of the CFTR chloride channel. *Physiol Rev*. 1 janv 1999;79(1):S23-45.
26. Liu F, Zhang Z, Csanády L, Gadsby DC, Chen J. Molecular structure of the human CFTR ion channel. *Cell*. 23 mars 2017;169(1):85-95.e8.
27. Ferrera L, Zegarra-Moran O, Galiotta LJV. Ca²⁺-activated Cl⁻ channels. *Compr Physiol*. oct 2011;1(4):2155-74.
28. Reddy MM, Light MJ, Quinton PM. Activation of the epithelial Na⁺ channel (ENaC) requires CFTR Cl⁻ channel function. *Nature*. nov 1999;402(6759):301-4.
29. Becq F. CFTR and transepithelial ionic transport abnormalities in cystic fibrosis. *Arch Pediatr Organe Off Soc Francaise Pediatr*. sept 2003;10 Suppl 2:325s-32s.
30. Scambler T, Holbrook J, Savic S, McDermott MF, Peckham D. Autoinflammatory disease in the lung. *Immunology*. août 2018;154(4):563-73.
31. Amaral MD, Quaresma MC, Pankonien I. What role does CFTR play in development, differentiation, regeneration and cancer? *Int J Mol Sci* [Internet]. 29 avr 2020 [cité 24 nov 2020];21(9).
32. Ward CL, Omura S, Kopito RR. Degradation of CFTR by the ubiquitin-proteasome pathway. *Cell*. oct 1995;83(1):121-7.
33. Fajac I, Sermet-Gaudelus I. Mucoviscidose : nouvelles thérapeutiques ciblant la protéine CFTR. Wwwem-Premiumcomdatarevues07618425v30i4S0761842512010315 [Internet]. 8 mai 2013 [cité 30 nov 2020];
34. Crawford I, Maloney PC, Zeitlin PL, Guggino WB, Hyde SC, Turley H, et

- al. Immunocytochemical localization of the cystic fibrosis gene product CFTR. *Proc Natl Acad Sci.* 15 oct 1991;88(20):9262-6.
35. Lee MG, Ohana E, Park HW, Yang D, Muallem S. Molecular mechanism of pancreatic and salivary glands fluid and HCO₃⁻ secretion. *Physiol Rev.* janv 2012;92(1):39-74.
36. Wine JJ, Hansson GC, König P, Joo NS, Ermund A, Pieper M. Progress in understanding mucus abnormalities in cystic fibrosis airways. *J Cyst Fibros.* 1 mars 2018;17(2, Supplement):S35-9.
37. Dray X, Hubert D, Munck A, Moreau J, Marteau P. Manifestations digestives de la mucoviscidose de l'adulte. *Gastroentérologie Clin Biol.* déc 2005;29(12):1279-85.
38. Hubert D. Mucoviscidose. *Wwwem-Premiumcomdatatraitestmtm-72003* [Internet]. 14 avr 2018 [cité 23 nov 2020];
39. Haute Autorité de Santé HAS. Prise en charge du patient atteint de mucoviscidose - Observance, nutrition, gastro-entérologie et métabolisme [Internet]. Saint-Denis La Plaine; 2003.
40. Okafor S, Kelly KM, Halderman AA. Management of sinusitis in the cystic fibrosis patient. *Immunol Allergy Clin North Am.* mai 2020;40(2):371-83.
41. Notice patient - PULMOZYME 2500 U/2,5 ml, solution pour inhalation par nébuliseur - Base de données publique des médicaments [Internet]. 2020 [cité 13 janv 2021].
42. Haute Autorité de Santé HAS. Mucoviscidose [Internet]. Saint-Denis La Plaine; 2017.
43. Haute Autorité de Santé HAS. Kalydeco [Internet]. Saint-Denis La Plaine; 2019.
44. Barbero GJ, Sibinga MS. Enlargement of the submaxillary salivary glands in cystic fibrosis. *Pediatrics.* mai 1962;8.
45. Devoize L, Dallel R. Salivation. *Wwwem-Premiumcomdatatraitessmb28-54753* [Internet]. 23 déc 2016 [cité 25 avr 2020];
46. Goldberg M. Histologie des glandes salivaires. *Wwwem-Premiumcomdatatraitess122-68042* [Internet]. 14 mai 2014 [cité 11 avr 2021];
47. Glande salivaire | Studio Dentaire [Internet]. [cité 2 sept 2021]. Disponible sur: https://www.studiodentaire.com/fr/glossaire/glande_salivaire.php
48. Szpirglas H, Guedj A, Auriol M, Charpentier YL. Pathologie des glandes salivaires. *Wwwem-Premiumcomdatatraitess122-17658.* 2001;13.
49. Bruns WT, Tang TT. Submandibular sialolithiasis in a cystic fibrosis patient. *Am J Dis Child.* 1 nov 1973;126(5):685-6.
50. Davis PB. Pathophysiology of cystic fibrosis with emphasis on salivary gland involvement. *J Dent Res.* févr 1987;66 Spec No:667-71.
51. Tandler B. Salivary gland changes in disease. *J Dent Res.* févr 1987;66(2):398-406.
52. Leake D, Khaw K-T, Shwachman H. Parotid gland sialograms in cystic fibrosis. *J Pediatr.* 1 févr 1970;76(2):301-4.
53. David ML, Kanga JF. Pneumoparotid: in cystic fibrosis. *Clin Pediatr (Phila).* 1 oct 1988;27(10):506-8.

54. El Khoury J, Habre S, Nasr M, Hokayem N. Botulinum neurotoxin a for parotid enlargement in cystic fibrosis: the first case report. *J Oral Maxillofac Surg.* 1 sept 2016;74(9):1771-3.
55. Nowak JK, Grulkowski I, Karnowski K, Wojtkowski M, Walkowiak J. Optical Coherence Tomography Identifies Lower Labial Salivary Gland Surface Density in Cystic Fibrosis. *PLoS ONE* [Internet]. 26 janv 2015 [cité 25 mai 2020];10(1).
56. Shackelford JM, Bentley HP. Carbohydrate histochemistry of the salivary glands and pancreas in cystic fibrosis. *J Histochem Cytochem Off J Histochem Soc.* juill 1964;12:512-21.
57. Mangos JA, Donnelly WH. Isolated parotid acinar cells from patients with cystic fibrosis. morphology and composition. *J Dent Res.* janv 1981;60(1):19-25.
58. Durie PR, Kent G, Phillips MJ, Ackerley CA. Characteristic multiorgan pathology of cystic fibrosis in a long-living cystic fibrosis transmembrane regulator knockout murine model. *Am J Pathol.* 1 avr 2004;164(4):1481-93.
59. Alegria GC, Doare E, Devauchelle-Pensec V, Jousse-Joulin S. Biopsies des glandes salivaires en rhumatologie. *Wwwem-Premiumcomdatarevues18786227v87i3S1878622720300308* [Internet]. 27 mai 2020 [cité 15 avr 2021];
60. Meskin LH, Bernard B, Warwick WJ. Biopsy of the labial mucous salivary glands in cystic fibrosis. *JAMA.* 6 avr 1964;188(1):82-3.
61. Warwick WJ, Bernard B, Meskin LH. The involvement of the labial mucous salivary gland in patients with cystic fibrosis. *Pediatrics.* nov 1964;34:621-8.
62. Sweney LR, Hedrick MC, Meskin LH, Warwick WJ. The involvement of the labial mucous salivary gland in patients with cystic fibrosis. II. The heterozygote state. *Pediatrics.* sept 1967;40(3):421-4.
63. Doggett RG, Bentinck B, Harrison GM. Structure and ultrastructure of the labial salivary glands in patients with cystic fibrosis. *J Clin Pathol.* 1 avr 1971;24(3):270-82.
64. da Silva Modesto KB, de Godói Simões JB, de Souza AF, Damaceno N, Duarte DA, Leite MF, et al. Salivary flow rate and biochemical composition analysis in stimulated whole saliva of children with cystic fibrosis. *Arch Oral Biol.* nov 2015;60(11):1650-4.
65. Herman K, Kowalczyk-Zajac M, Pytrus T. Oral cavity health among cystic fibrosis patients: Literature overview. *Adv Clin Exp Med.* 31 oct 2017;26(7):1147-53.
66. Marmar J, Barbero GJ, Sibinga MS. The pattern of parotid gland secretion in cystic fibrosis of the pancreas. *Gastroenterology.* 1 avr 1966;50(4):551-6.
67. Johnston WH. Salivary electrolytes in fibrocystic disease of the pancreas. *Arch Dis Child.* déc 1956;31(160):477-80.
68. Blomfield J, Rush AR, Allars HM, Brown JM. Parotid gland function in children with cystic fibrosis and child control subjects. *Pediatr Res.* juin 1976;10(6):574-8.
69. Kutscher AH, Mandel ID, Thompson RH, Wotman S, Zegarelli EV, Fahn BS, et al. Parotid saliva in cystic fibrosis. I. Flow rate. *Am J Dis Child* 1960. déc

1965;110(6):643-5.

70. Kollberg H, Danielsson A, Glitterstam K, Henriksson R, Marklund S. Studies on parotid saliva in cystic fibrosis. *Acta Paediatr Scand.* mars 1982;71(2):321-2.
71. Blomfield J, Warton KL, Brown JM. Flow rate and inorganic components of submandibular saliva in cystic fibrosis. *Arch Dis Child.* 1 avr 1973;48(4):267-74.
72. Wiesmann U, Boat T, Sant'Agnes P di. Flow-rates and electrolytes in minor-salivary-gland saliva in normal subjects and patients with cystic fibrosis. *The Lancet.* 9 sept 1972;300(7776):510-2.
73. Ferguson DB. The flow rate and composition of human labial gland saliva. *Arch Oral Biol.* mai 1999;44 Suppl 1:S11-14.
74. Barbero GJ, Chernick W. Function of the salivary gland in cystic fibrosis of the pancreas. *Pediatrics.* 1 nov 1958;22(5):945-52.
75. Fritz ME, Caplan DB, Leever D, Levitt J. Composition of parotid saliva on different days in patients with cystic fibrosis. *Am J Dis Child.* 1 févr 1972;123(2):116-7.
76. Gonçalves AC, Marson FA de L, Mendonça RM de H, Ribeiro JD, Ribeiro AF, Paschoal IA, et al. Saliva as a potential tool for cystic fibrosis diagnosis. *Diagn Pathol.* 19 mars 2013;8:46.
77. Lennon JP, House HH, Smith B, Gounder P, Middleton PG. ePS01.8 Inorganic ion concentrations in the saliva of cystic fibrosis adults differ from controls and may assist in diagnosis. *J Cyst Fibros.* juin 2016;15:S38.
78. Mandel ID, Kutscher A, Denning CR, Thompson RH, Zegarelli EV. Salivary studies in cystic fibrosis. *Am J Dis Child* 1960. avr 1967;113(4):431-8.
79. Gonçalves AC, Marson FAL, Mendonça RMH, Bertuzzo CS, Paschoal IA, Ribeiro JD, et al. Chloride and sodium ion concentrations in saliva and sweat as a method to diagnose cystic fibrosis. *J Pediatr (Rio J).* juill 2019;95(4):443-50.
80. Jiménez-Reyes M, Sánchez-Aguirre FJ. Sodium and chlorine concentrations in mixed saliva of healthy and cystic fibrosis children. *Appl Radiat Isot.* mars 1996;47(3):273-7.
81. Saggars BA, Lawson D, Stern J, Edgson AC. Rapid method for the detection of cystic fibrosis of the pancreas in children. *Arch Dis Child.* avr 1967;42(222):187-9.
82. Lawson D, Saggars BA, Chapman MJ. Screening for cystic fibrosis by measurement of unstimulated parotid saliva sodium levels. *Arch Dis Child.* déc 1967;42(226):689-90.
83. Lawson D, Westcombe P, Saggars B. Pilot trial of an infant screening programme for cystic fibrosis: measurement of parotid salivary sodium at 4 months. *Arch Dis Child.* déc 1969;44(238):715-8.
84. Boat TF. 50 years ago in the journal of pediatrics: sodium concentration in unstimulated parotid saliva and on oral mucosa in normal subjects and patients with cystic fibrosis. *J Pediatr.* 1 mars 2020;218:77.
85. Chauncey HH, Levine DM, Kass G, Shwachman H, Henriques BL, Kulczycki LL. Composition of human saliva. Parotid gland secretory rate and electrolyte concentration in children with cystic fibrosis. *Arch Oral Biol.* déc

1962;7:707-13.

86. Wotman S, Mandel ID, Mercadante J, Denning CR. Parotid and submaxillary calcium in human cystic fibrosis. *Arch Oral Biol.* juin 1971;16(6):663-5.
87. Gonçalves AC, Mendonça RMH, Ribeiro JD, Ribeiro AF, Ribeiro MA, Paschoal IA, et al. 378 Saliva sodium and chloride levels: a useful tool for cystic fibrosis (CF) diagnosis? *J Cyst Fibros.* juin 2011;10:S97.
88. Chernick WS, Eichel HJ, Barbero GJ. Submaxillary salivary enzymes as a measure of glandular activity in cystic fibrosis. *J Pediatr.* nov 1964;65:694-700.
89. Gugler E, Pallavicini CJ, Swerdlow H, Sant'Agnes PA di. The role of calcium in submaxillary saliva of patients with cystic fibrosis. *J Pediatr.* 1 oct 1967;71(4):585-8.
90. Mayo JW, Wallace WM, Matthews LW, Carlson DM. Quantitation of submandibular proteins resolved from normal individuals and children with cystic fibrosis. *Arch Biochem Biophys.* 1 août 1976;175(2):507-13.
91. Mandel ID, Thompson RH, Wotman S, Taubman M, Kutscher AH, Zegarelli EV, et al. Parotid saliva in cystic fibrosis. II. Electrolytes and protein-bound carbohydrates. *Am J Dis Child* 1960. déc 1965;110(6):646-51.
92. Castaldo A, Iacotucci P, Carnovale V, Cimino R, Liguori R, Comegna M, et al. Salivary cytokines and airways disease severity in patients with cystic fibrosis. *Diagnostics.* avr 2020;10(4):222.
93. Duruel O, Berker E, Özşin-Özler C, Gharibzadeh-Hızal M, Gürpınar Ö, Eryılmaz-Polat S, et al. Levels of pro- and anti-inflammatory cytokines in cystic fibrosis patients with or without gingivitis. *Cytokine.* mars 2020;127:154987.
94. Hughes GW, Ridley C, Collins R, Roseman A, Ford R, Thornton DJ. The MUC5B mucin polymer is dominated by repeating structural motifs and its topology is regulated by calcium and pH. *Sci Rep [Internet].* 22 nov 2019 [cité 27 mars 2020];9.
95. Carnoy C, Ramphal R, Scharfman A, Lo-Guidice J-M, Houdret N, Klein A, et al. Altered carbohydrate composition of salivary mucins from patients with cystic fibrosis and the adhesion of *Pseudomonas aeruginosa*. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1 sept 1993;9(3):323-34.
96. Frates RC, Kaizu TT, Last JA. Mucus glycoproteins secreted by respiratory epithelial tissue from cystic fibrosis patients. *Pediatr Res.* janv 1983;17(1):30-4.
97. Cheng PW, Boat TF, Cranfill K, Yankaskas JR, Boucher RC. Increased sulfation of glycoconjugates by cultured nasal epithelial cells from patients with cystic fibrosis. *J Clin Invest.* 1 juill 1989;84(1):68-72.
98. Komiyama K, Habbick BF, Tumber SK. Whole, submandibular, and parotid saliva-mediated aggregation of *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis. *Infect Immun.* 1 avr 1989;57(4):1299-304.
99. Slomiany BL, Murty VLN, Slomiany A. Salivary lipids in health and disease. *Prog Lipid Res.* janv 1985;24(4):311-24.
100. Kaiser D, Schöni M, Drack E. Anion and cation elimination by the parotid gland as a function of flow rate in patients with mucoviscidosis and in healthy persons. *Helv Paediatr Acta.* 1974;29(2):145-50.

101. 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. *Medicina (Mex)* [Internet]. 14 nov 2020 [cité 7 avr 2021];56(11).
102. Kinirons MJ. Increased salivary buffering in association with a low caries experience in children suffering from cystic fibrosis. *J Dent Res.* juill 1983;62(7):815-7.
103. 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.* 13 déc 2019;7(12).
104. Glick M, Williams DM, Kleinman DV, Vujcic M, Watt RG, Weyant RJ. A new definition for oral health developed by the FDI World Dental Federation opens the door to a universal definition of oral health. *Br Dent J.* déc 2016;221(12):792-3.
105. Zanini M, Tenenbaum A, Azogui-Lévy S. Carie dentaire, un enjeu de santé publique. 2021. :9.
106. Haute Autorité de Santé HAS. Appréciation du risque carieux et indications du scellement prophylactique des sillons des premières et deuxièmes molaires permanentes chez les sujets de moins de 18 ans [Internet]. Saint-Denis La Plaine; 2005.
107. Catalán MA, Scott-Anne K, Klein MI, Koo H, Bowen WH, Melvin JE. Elevated incidence of dental caries in a mouse model of cystic fibrosis. *PLOS ONE.* 21 janv 2011;6(1):e16549.
108. Jagels AE, Sweeney EA. Oral health of patients with cystic fibrosis and their siblings. *J Dent Res.* 1 nov 1976;55(6):991-6.
109. Martens L, Aps J, Van Maele G. Is oral health at risk in people with cystic fibrosis? *Eur J Paediatr Dent.* 2001;(1):21-7.
110. Aps JKM, Van Maele GOG, Martens LC. Caries experience and oral cleanliness in cystic fibrosis homozygotes and heterozygotes. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology.* 1 mai 2002;93(5):560-3.
111. Peker S, Kargul B, Tanboga I, Tunali-Akbay T, Yarat A, Karakoc F, et al. Oral health and related factors in a group of children with cystic fibrosis in Istanbul, Turkey. *Niger J Clin Pract.* 20 janv 2015;18(1):56-60.
112. Aps J, Martens L. Oral health risks in patients with cystic fibrosis. *Rev Belge Med Dent.* 1 janv 2004;59(2):114-20.
113. Kinirons MJ. The effect of antibiotic therapy on the oral health of cystic fibrosis children. *Int J Paediatr Dent.* 1992;2(3):139-43.
114. Bouchard P. Parodontologie & dentisterie implantaire : Volume 1 : médecine parodontale (Coll. Dentaire). Lavoisier; 2014. 722 p.
115. Coffey N, O' Leary F, Burke F, Roberts A, Hayes M. Periodontal and oral health status of people with Cystic Fibrosis: a systematic review. *J Dent.* déc 2020;103:103509.
116. Nazaryan R, Tkachenko M, Kovalenko N, Babai O, Karnaukh O, Gargin V. Analysis of local immunity indicators of the oral cavity and degree of gingivitis depending on mutation of CFTR gene in children with cystic fibrosis. *Georgian Med News.* nov 2019;(296):27-31.

117. Yucel ZPK, Silbereisen A, Emingil G, Tokgoz Y, Kose T, Sorsa T, et al. Salivary biomarkers in the context of gingival inflammation in children with cystic fibrosis. *J Periodontol* [Internet]. 25 févr 2020 [cité 27 mars 2020];n/a(n/a).
118. Wei L, Liu M, Xiong H. Role of calprotectin as a biomarker in periodontal disease. *Mediators Inflamm*. 21 août 2019;2019:e3515026.
119. Albandar JM. Epidemiology and risk factors of periodontal diseases. *Dent Clin North Am*. juill 2005;49(3):517-32.
120. Lepasqueur LSS, Tanaka MH, Lima G de MG, Chiba SM, Mota AJ, Santos SF, et al. Oral prevalence and antifungal susceptibility of *Candida* species in cystic fibrosis patients. *Arch Oral Biol*. août 2020;116:104772.
121. Chotirmall SH, Greene CM, McElvaney NG. *Candida* species in cystic fibrosis: A road less travelled. *Med Mycol*. 1 nov 2010;48(Supplement_1):S114-24.

Table des illustrations

Figure 1 : Evolution du nombre de malades depuis 1992. La part d'adultes est en augmentation constante. D'après Bellis et al. (2).....	18
Figure 2 : Prévalence de la mucoviscidose par département en 2017. D'après Bellis et al. (2)	19
Figure 3 : Algorithme de dépistage de la mucoviscidose en 2008, d'après la HAS (16)	21
Figure 4 : Représentation schématique de la protéine CFTR, d'après Sheppard et Welsh (25).	24
Figure 5 : Représentation de la protéine CFTR en 3D. D'après Mornon et al. (23).	25
Figure 6 : Modèle de transport ionique transépithélial, d'après Noël et Sermet-Gaudelus (1).	26
Figure 7 : Défauts sur la protéine CFTR selon la classe de mutation du gène CFTR, d'après Fajac et Sermet-Gaudelus (33).....	28
Figure 8 : Schéma des glandes salivaires majeures (47).	37
Figure 9 : Structure histologique des différents types d'acini et canaux glandulaires, d'après Devoize et Dallel (45).....	40
Figure 10 : Schéma des échanges ioniques transépithéliaux au niveau des cellules canalaire des glandes salivaires, d'après Ohana (9).	41
Figure 11 : Proéminence de la glande submandibulaire d'un patient atteint de mucoviscidose, d'après Barbero et Sibinga (44).....	42
Figure 12 : Exemple d'observation de glandes salivaires labiales par tomographie en cohérence optique chez un patient porteur de mucoviscidose (CF) et un sujet sain (HS), d'après Nowak et al. (55).....	45
Figure 13: Coupe de glande parotide d'un patient atteint de mucoviscidose, d'après Tandler, x4300 (51).....	46
Figure 14: Coupe histologique de glande parotide chez un patient porteur de mucoviscidose, d'après Shackelford et Bentley (56).	47
Figure 15 : Coupe histologique de glande parotide chez un patient porteur de mucoviscidose, d'après Shackelford et Bentley (56).	48
Figure 16 : Coupe de glande submandibulaire de patient porteur de mucoviscidose, d'après Shackelford et Bentley (56).....	49

Figure 17 : Coupe de glande submandibulaire de patient porteur de mucoviscidose, d'après Shackelford et Bentley (56).....	50
Figure 18 : Coupe de glande sublinguale d'un patient porteur de mucoviscidose, d'après Tandler (51).....	51
Figure 19 : Coupe de glande sublinguale de patient porteur de mucoviscidose, d'après Tandler (51).....	52
Figure 20 : Coupe de glande salivaire labiale d'un patient porteur de mucoviscidose, d'après Meskin et al. (60).	53
Figure 21 : Coupe de glande salivaire labiale normale, d'après Warwick et al. (61).	54
Figure 22 : Coupe de glande salivaire labiale de patient porteur de mucoviscidose, d'après Warwick et al.(61).	54
Figure 23 : Coupe de glande salivaire labiale de sujet sain témoin, d'après Shackelford et Bentley (56).	55
Figure 24 : Photographies montrant des dents de modèles murins sains (WT : Wild Type) et porteurs homozygotes de la mutation F508del (Δ F508), d'après Catalán et al. (107).	63

Altérations histo-fonctionnelles des glandes salivaires au cours de la mucoviscidose
DUVALLET Marion - p. 78 ; ill. 24 ; réf. 121

Domaines : Pathologie générale – Histologie

Mots clés libres : Mucoviscidose – Glandes salivaires – Salive – Santé orale –
Histopathologie

Résumé :

La mucoviscidose est une maladie génétique qui concerne environ 7000 personnes en France et entraîne une fibrose respiratoire et digestive. Les mutations du gène responsables de cette pathologie, dont la première a été identifiée en 1989, altèrent la traduction d'une protéine assurant la régulation du transport ionique transcellulaire, nommée Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator (CFTR). Le dysfonctionnement de cette protéine, présente dans la membrane des cellules de différentes muqueuses épithéliales (intestinales, glandes salivaires, bronchiques et sudoripares...) entraîne des modifications des sécrétions épithéliales, et notamment de la salive.

L'objectif de ce travail de thèse est de rapporter les principales altérations morphologiques, histologiques et physiopathologiques des glandes salivaires connues survenant dans la mucoviscidose.

92% des patients porteurs de mucoviscidose présentent une augmentation de volume des glandes sous mandibulaires, et l'observation histologique de ces glandes à dominante muqueuse met en évidence des modifications histologiques telles que l'élargissement des conduits salivaires, la dilatation des acini et des bouchons muqueux anormaux. Les glandes salivaires accessoires sont également touchées, ainsi que les glandes parotides mais avec un moindre impact.

De nombreuses modifications de la fonction sécrétoire des glandes salivaires ont été rapportées chez les patients atteints de mucoviscidose : une diminution du débit salivaire, une modification des concentrations ioniques, protéiques et lipidiques. On note également des modifications qualitatives des protéines, lipides et glucides salivaires, ainsi qu'une augmentation de la viscosité salivaire.

Les conséquences de ces altérations histo-fonctionnelles sur la santé bucco-dentaire des patients sont encore mal connues et devront être investiguées à l'avenir.

JURY :

Président : Madame la Professeure Caroline DELFOSSE

Asseseurs : Monsieur le Docteur Xavier COUTEL
Madame le Docteur Céline CATTEAU
Madame le Docteur Marie DUBAR