

NANTES UNIVERSITÉ
UNIVERSITÉ DE FORMATION ET DE RECHERCHE EN ODONTOLOGIE

Année : 2024

N° :

LE XYLITOL PEUT-IL REMPLACER LE FLUOR ?

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE
DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

*présentée
et soutenue publiquement par*

METENIER Claire

le 07/05/2024 devant le jury ci-dessous :

Président : Mr le Professeur Assem SOUEIDAN
Assesseur : Mr le Docteur Christian VERNER
Assesseur : Mme le Docteur Roselyne CLOUET

Directeur de thèse : Mr le Docteur Gilles AMADOR DEL VALLE

 Nantes Université	Présidente Pr. BERNAULT Carine
 Pôle Santé UFR Odontologie	Doyen Pr. SOUEIDAN Assem
	Vice-Doyens Pr GAUDIN Alexis (1 ^{er} vice-doyen) Pr LE GUEHENNEC Laurent (Pédagogie) Pr LESCLOUS Philippe (Recherche)

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (x11)	
ALLIOT-LICHT Brigitte AMOURIQ Yves CHAUX Anne-Gaëlle GAUDIN Alexis LABOUX Olivier LE GUEHENNEC Laurent	LESCLOUS Philippe LOPEZ Serena PEREZ Fabienne SOUEIDAN Assem WEISS Pierre

Professeur des Universités (x1)
BOULER Jean-Michel

Maitre de conférences (x1)
VINATIER Claire

Professeur Emérite (x1)
GIUMELLI Bernard

Enseignants Associés (x3)	
GUIHO Romain (Professeur Associé) LOLAH Aoula (MCU Associé)	AMICHIA ALLOH Yomin Cécile (Assistante Associée)

Maitres de conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers (x20)	Chef de Clinique des Universités - Assistant des Hôpitaux des (x14)
AMADOR DEL VALLE Gilles ARMENGOL Valérie BLERY Pauline BODIC François CLOITRE Alexandra DAJEAN-TRUTAUD Sylvie ENKEL Bénédicte HASCOET Emilie HOORNAERT Alain HOUCHMAND-CUNY Madline JORDANA Fabienne MAITRE Yoann NIVET Marc-Henri PRUD'HOMME Tony RENARD Emmanuelle RENAUDIN Stéphane RETHORE Gildas SERISIER Samuel STRUILLOU Xavier VERNER Christian	BECHINA Camille BLEU Oriane CETINKAYA Volkan EVRARD Lucas HEMMING Cécile IBN ATTYA Zakarie LEROY Camille LIEPPE Thibault LUCAS Juliette MORCEL Marion PREVOT Diane QUEMARD Valentin QUINSAT Victoire Eugenie REMAUD Thomas

Praticiens Hospitaliers Universitaires
CLOUET Roselyne

Praticiens Hospitaliers	
DUPAS Cécile	HYON Isabelle

SD - le 21/09/23

Par délibération, en date du 6 décembre 1972, le Conseil de la Faculté de Chirurgie Dentaire a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'il n'entend leur donner aucune approbation, ni improbation.

REMERCIEMENTS

À Monsieur le Professeur Assem SOUEIDAN, Doyen de l'UFR Odontologie,

À vous qui nous faites l'honneur de présider cette thèse,

Je vous remercie pour votre enseignement tout au long de notre formation et pour votre accueil bienveillant durant nos stages cliniques. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de ma sincère gratitude et de mon profond respect.

À Monsieur le Docteur Gilles AMADOR DEL VALLE, Maître de conférences des Universités,

À vous qui me faites l'honneur de diriger cette thèse,

Je vous suis grandement reconnaissante de m'avoir proposée ce sujet qui m'a fortement intéressée. Je vous remercie d'avoir accepté la direction de ce travail et de m'avoir accompagnée tout au long de son écriture. C'est un honneur d'avoir pu bénéficier de vos excellents enseignements cliniques et de vos précieux conseils durant ces années d'études. Merci pour votre disponibilité, votre gentillesse, et votre savoir. Je suis convaincue que les compétences et connaissances acquises pendant cette période seront d'une valeur considérable pour mon avenir. Veuillez trouver ici l'assurance de ma vive estime et de ma sincère reconnaissance.

À Monsieur le Docteur Christian VERNER, Maître de conférences des Universités,

À vous qui nous faites l'honneur de participer à ce jury en qualité d'assesseur,

Je vous remercie pour votre bienveillance et votre professionnalisme tout au long de notre cursus. Je vous remercie également pour votre soutien durant les vacances hospitalières, ce fut un privilège de bénéficier de votre aide. Merci pour vos précieux conseils que vous n'hésitez jamais à partager. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de ma sincère gratitude et l'assurance de mon respect.

À Madame le Docteur Roselyne CLOUET, Praticien Hospitalier Universitaire,

À vous qui nous faites l'honneur de participer à ce jury en qualité d'assesseur,

Je vous remercie pour votre bienveillance et votre professionnalisme durant ces 3 années de cursus clinique. Je vous remercie pour votre soutien pendant les vacances hospitalières, vous avez su me guider et me faire évoluer au fil des vacances. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de ma sincère gratitude et l'assurance de mon respect.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION

I. LE FLUOR

- I.1. Présentation**
- I.2. Origine et dosage**
- I.3. Efficacité**
- I.4. Précautions**
- I.5. Mode d'action**
- I.6. Recommandations**

II. LE XYLITOL

- II.1 Présentation**
- II.2 Origine**
- II.3 Consommation**
- II.4 Précautions**
- II.5 Mode d'action**
- II.6 Voie d'administration**
 - II.6.1 Chewing-gums**
 - II.6.2 Pastilles**
 - II.6.3 Bonbons**
 - II.6.4 Sirops**
 - II.6.5 Bains de bouche**
 - II.6.6 Dentifrices**
- II.7 Recommandations**

III. PROPOSITION DE PROTOCOLE DE RECHERCHE CLINIQUE

- III.1 Résumé**
- III.2 Prévision du budget**
- III.3 Protocole de recherche clinique**

CONCLUSION

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

RÉFÉRENCES ICONOGRAPHIQUES

INTRODUCTION

De nos jours, la prévention et le traitement des caries se sont nettement améliorés dans l'ensemble des pays industrialisés. Cependant la pathologie et ses complications médicales restent très fréquentes. Selon l'OMS, les caries dentaires non traitées représentent le problème de santé le plus courant dans le monde, puisqu'elles concernent environ 2,5 milliards de personnes (1).

Bien que le processus carieux concerne tous les individus dentés, sa fréquence varie entre populations, entre individus et chez un même individu au cours du temps. Ses déterminants (notamment comportementaux : brossage des dents, utilisation du fluor, habitudes alimentaires, etc.) et les conditions d'accès aux soins posent de façon évidente des questions d'égalité, notamment sociale, face à la santé (2). Les soins conservateurs et prothétiques nécessaires au traitement de la carie sont à l'origine de coûts importants en santé publique.

Le fluor est considéré depuis longtemps comme la molécule permettant une reminéralisation efficace de la dent face aux attaques acides des bactéries cariogènes. Il est le Gold Standard dans la prévention des caries, qu'importe sa forme galénique (3). Se passer du fluor dans les dentifrices représente une perte de chance pour les dents. Néanmoins, plusieurs problématiques apparaissent, notamment le défaut de minéralisation qu'il peut engendrer : la fluorose. En effet, des taches blanches, jaunes ou marrons ainsi qu'une surface poreuse peuvent apparaître en cas d'excès de fluorure. Il semble pertinent de se demander si d'autres molécules permettent de diminuer l'incidence des caries sans endommager les structures dentaires en cas de surdosage.

Depuis 1970, le xylitol, un sucre naturel non fermentable par les bactéries cariogènes, permet une alternative au fluor. Largement utilisé comme outil de prévention de la carie en Finlande, il entrevoit des perspectives prometteuses en France. (4) Ses voies d'administration sont toutes aussi variées : gommes à mâcher, bonbons, pastilles... Toutefois, peu d'études existent sur son efficacité concernant une utilisation dans les dentifrices.

L'objectif de ce travail est donc d'écrire un protocole de recherche dans le cadre de l'Unité d'Investigation Clinique 11 du CHU de Nantes en vue de démontrer son efficacité cariostatique dans les dentifrices afin de pouvoir le proposer à des industriels.

Dans la première partie de notre travail, après quelques généralités, nous ferons une analyse critique de l'action cariostatique du fluor ainsi que du xylitol. Puis, nous nous intéresserons à la construction du protocole de recherche clinique.

I. LE FLUOR

I.1 Présentation

Le fluor est un oligoélément indispensable à la bonne santé des dents. On le retrouve dans nos boissons (eau, thé) mais aussi dans notre alimentation (poisson, sel). Il s'incorpore aux couches superficielles de l'émail dentaire et le rend plus résistant aux attaques des acides sécrétés par les bactéries de la plaque dentaire. Il est essentiellement utilisé dans la prévention de caries dentaires sous forme d'ions fluorures. Il est retrouvé le plus souvent dans les dentifrices, les vernis ainsi que les bains de bouche.



Figure 1 : Représentation du composé chimique fluorure de sodium.

I.2. Origine et dosage

Le fluor se retrouve le plus communément dans l'eau et le sel. En France, l'eau du robinet n'est jamais enrichie en fluor. Elle contient en général moins de 0,3mg de fluor par litre, sauf dans certaines communes, en particulier dans les Vosges. Le fluor se trouve également en quantité dans certaines eaux minérales. Celles qui contiennent plus de 1mg de fluor par litre (Quézac ou Badoit, par exemple) ne doivent pas être données de manière régulière aux enfants de moins de six ans. Les autorités de santé ont préféré enrichir le sel de cuisine : 250mg de fluor par kilo de sel. Les cantines utilisent très souvent ce sel, qui doit être étiqueté avec la mention « sel fluoré ». (5) Les dentifrices sont aussi enrichis en fluor. Ceux destinés aux enfants en contiennent moins que ceux destinés aux adultes. En règle générale, les dentifrices au fluor doivent être réservés aux enfants de plus de trois ans.

I.3. Efficacité

Les dentifrices au fluor doivent être utilisés tous les jours pour être efficaces. Il faut suivre les recommandations de brossage matin et soir, après les repas, avec un dentifrice fluoré. La prescription de compléments de fluor aux jeunes enfants, longtemps pratiquée, n'est plus recommandée sauf risque de caries aggravée (enfants à Risque Carieux Individuel élevé - RCI élevé).

I.4. Précautions

L'usage du fluor n'est pas sans risques et nécessite de nombreuses précautions, du fait de sa toxicité aiguë et chronique. L'empoisonnement aigu au fluor s'observe dès la prise de 1000mg (en une dose). Chez les enfants, l'intoxication chronique au fluor, appelé fluorose, se traduit par des dents tachetées et blanchâtres. Il s'agit d'une hypominéralisation de l'émail dentaire. Cela se produit lors d'une ingestion excessive de fluor alors que les dents sont en formation. Les enfants ne doivent pas boire les eaux minérales très riches en fluor, comme Vichy Célestins ou Saint-Yorre.

Il est important de choisir un dentifrice adapté, de bien le doser et de le recracher après le brossage. Il est nécessaire de contrôler les doses de fluor apportées par l'alimentation et les boissons. La fluorose dentaire touche environ 2 % des enfants en France. (6) Chez les adultes, et après une longue période d'exposition, le fluorose peut provoquer une fragilité osseuse, ainsi que des douleurs et des raideurs dans les membres. (7)

I.5. Mode d'action

La carie dentaire est une maladie infectieuse causée par l'interaction complexe de bactéries cariogènes (ex : *Streptococcus mutans*) et de glucides sur la surface de la dent. Les bactéries cariogènes métabolisent les glucides et produisent des acides organiques, qui contribuent à diminuer le pH. En deçà d'un niveau critique de pH (5,5 pour l'émail, 6,2 pour la dentine) s'ensuit une déminéralisation de la dent. La carie est une dysbiose, résultat d'un déséquilibre du microbiote oral et d'une succession de cycles de déminéralisations et de reminéralisations dans lesquels les conditions de déminéralisation l'emportent. L'une des méthodes les plus efficaces pour prévenir la carie est donc de promouvoir la reminéralisation. La présence des fluorures augmente la vitesse de reminéralisation. Ils agissent par contact direct en renforçant l'émail des dents présentes en bouche. Les effets du fluor sont de trois types (8) :

- un effet bactéricide sur les germes de la plaque dentaire (inhibition de la prolifération bactérienne de la plaque dentaire et inhibition de la glycolyse bactérienne)
- une diminution du seuil de la solubilité de l'émail en milieu acide
- une reminéralisation des lésions carieuses initiales de l'émail.

I.6. Recommandations

Les dentifrices enrichis en fluor destinés aux enfants sont moins concentrés que ceux destinés aux adultes et il est important de respecter les recommandations de l'Académie Européenne de Dentisterie Pédiatrique (EAPD), actualisées en 2019 (9) :

- jusqu'à 2 ans, un dentifrice dosé à 1000 ppm de fluor (2 brossages par jour, avec une dose de dentifrice égale à la taille d'un grain de riz) ;
- de 2 à 6 ans, un dentifrice dosé à 1000 ppm (2 brossages par jour, dose de la taille d'un petit pois) ;
- après 6 ans et pour les adultes, un dentifrice dosé à 1450 ppm (2 brossages avec une dose égale à la longueur des soies de la brosse à dents).

Au-delà du fluor apporté par le dentifrice, il faut prendre en compte celui apporté par l'eau de boisson et le sel de cuisine. Dans les régions où l'eau du robinet contient moins de 0,3 mg de fluor par litre (85 % de la population), la dose optimale de fluor pour les enfants est de 0,05 mg par jour et par kg de poids. Attention, elle ne doit jamais dépasser 1 mg par jour, quel que soit le poids de l'enfant et tout apports confondus (sel, eau et dentifrice).

Chez les adultes, on estime qu'il ne faut pas dépasser la dose quotidienne de 3,5 mg de fluor par personne. Les personnes qui souffrent de problèmes rénaux, ainsi que les femmes enceintes et celles qui allaitent, doivent rester vigilantes sur leur apport quotidien en fluor.

II. LE XYLITOL

II.1 Présentation

Le xylitol est un édulcorant naturel issu le plus souvent de l'écorce de bouleau. C'est un alcool de sucre naturel à 5 carbones (pentanol). Il diffère du glucose ou du fructose qui eux possèdent une structure à 6 atomes de carbones. On le retrouve en Europe sous le code E967 et sa formule chimique est : $C_5H_{12}O_5$. Le xylitol possède le même pouvoir sucrant et la même saveur que le saccharose, il s'agit d'un édulcorant de masse. En revanche, il provoque une réaction endothermique lorsqu'il se dissout dans la salive, provoquant un effet rafraîchissant. Son apport calorique est inférieur à celui du saccharose avec 2,4 kcal/g contre 4,0 kcal/g. De plus, le xylitol a un indice glycémique très faible (indice glycémique de 7 contre 100 pour le glucose) qui en fait un atout dans la lutte contre les crises d'hyperglycémie. L'ingestion du xylitol n'induit aucune sécrétion d'insuline par le pancréas. Certains avantages comme ses effets antibactériens en font une réponse possible aux problèmes de santé publique liés à la surconsommation de sucre.

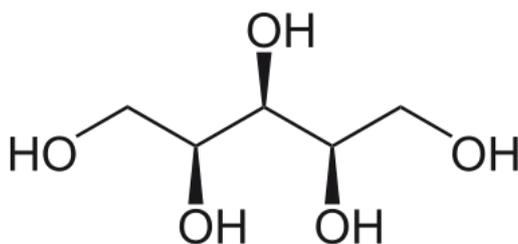


Figure 2 : Structure linéaire de la molécule de xylitol.

II.2 Origine

Le xylitol est plus communément appelé « sucre de bouleau ». Bien qu'il soit présent dans la plupart des fruits, légumes et céréales, son extraction commerciale à partir de ces sources ne peut être envisagée du fait de leur faible teneur en cet édulcorant. Il est extrait en majorité de l'écorce du bois (bouleau, bois de hêtre) mais aussi des épis de maïs, des cosses de graines, de la paille, de la pulpe de canne et des coques de noix de coco. La source de xylitol industriel est constituée par les hémicelluloses du type xylane qui sont fréquentes dans la biomasse végétale. Ce xylane subira plusieurs transformations en xylose puis xylitol avant sa commercialisation sous forme cristalline. Il est aussi produit en modestes quantités par le corps humain comme intermédiaire lors du métabolisme normal du glucose. (10)

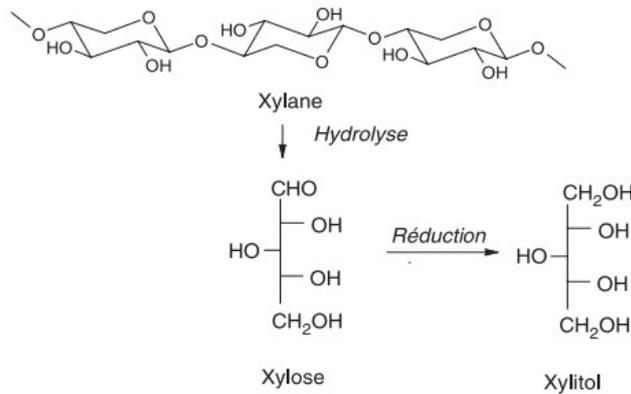


Figure 3 : Transformation du xylane en xylose puis xylitol.

II.3 Consommation

Le xylitol est considéré comme à pouvoir cariogène nul, préférable surtout dans les chewing-gums, les pastilles, les bonbons et les médicaments. La Haute Autorité de Santé recommande d'utiliser des gommes à mâcher contenant du xylitol après chaque prise alimentaire ou consommation de boissons (hors eau pure), qui ne peut être suivie de brossage des dents. Les gommes à mâcher contenant du xylitol ne remplacent pas le brossage des dents. (11)

II.4 Précautions

La consommation de xylitol doit être réduite en raison de leur effet secondaire laxatif. À forte dose, il peut être la cause d'une perte de réponse musculaire et nerveuse au niveau intestinal. Une fois ingérée, le xylitol n'est que partiellement absorbé au niveau du tube digestif. De par cette absorption incomplète, une certaine quantité de xylitol reste dans l'intestin. Cela provoque un appel d'eau responsable de diarrhées osmotiques et de ballonnements chez certains patients non habitués à une consommation importante. Ces effets apparaissent à partir de 45g/j chez les enfants et 100g/j chez les adultes. Ces effets secondaires ne sont occasionnés qu'à des doses bien au-delà des seuils auxquels les effets recherchés en odontologie sont efficaces. Des études antérieures ont révélé que 5 à 10g/j de xylitol étaient convenable pour son effet anti-bactérien au niveau buccal. (12) Les produits contenant plus de 10 % de xylitol doivent porter une mention particulière prévenant sur les risques laxatifs. À ce jour, aucune dose journalière admissible n'a été fixée.

II.5 Mode d'action

Le xylitol diminue l'incidence des caries dentaires en augmentant le flux salivaire et le pH, et en réduisant le nombre de bactéries cariogènes. Sa particularité est qu'il est pratiquement non fermentable par les bactéries orales, notamment *S.mutans*. Il entraîne un cycle énergétique futile et, in fine, la mort cellulaire.

Le xylitol réduit la quantité de *S.mutans* dans le biofilm dentaire par divers mécanismes :

- les micro-organismes de la plaque ne peuvent pas fermenter le xylitol. La capacité de certains organismes à fermenter le xylitol est donc annulée, ce qui empêche le pH de chuter.
- le xylitol est incorporé dans les cellules de *S.mutans* sous forme de xylitol-5-phosphate par le système fructose phosphotransférase. Cela entraîne une inhibition à la fois de la croissance et de la production d'acide.
- lorsqu'elles sont exposées au xylitol, les *S.mutans* développent une résistance au xylitol. Ces souches résistantes sont moins virulentes dans un environnement oral.
- enfin, le xylitol augmente les concentrations d'ammoniaque et d'acides aminés dans la plaque, neutralisant ainsi les acides du biofilm.

Comme tout autre édulcorant, il favorise la minéralisation en augmentant le flux salivaire. L'étude de Turku indique que le xylitol diminue la formation de plaque par rapport aux autres sucres et polyols. (13)

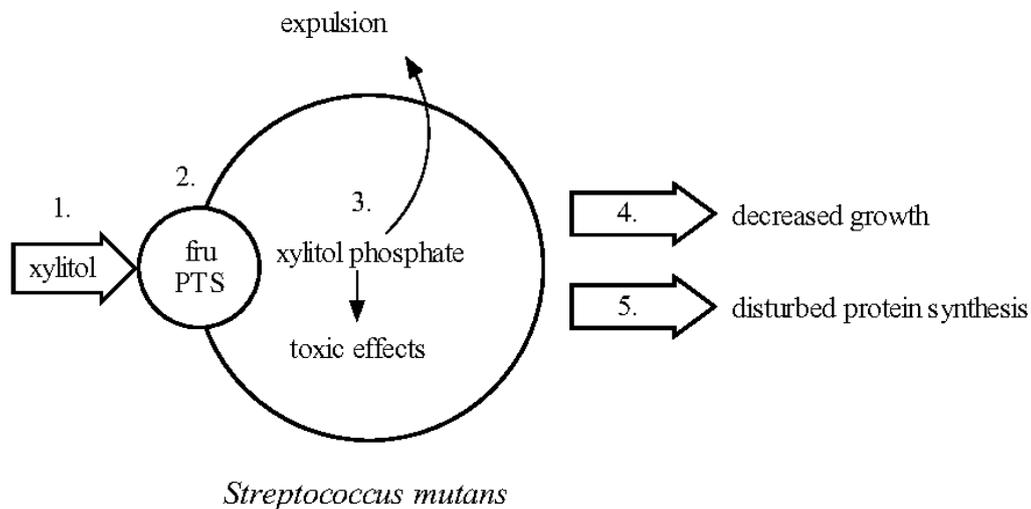


Figure 4 : L'effet du xylitol sur *S.mutans*.

Le xylitol (1) pénètre dans la cellule via le système fructose phosphotransférase (2), produisant du phosphate de xylitol (3), qui est toxique et est expulsé de la cellule. Cela entraîne une réduction de la croissance et une altération des fonctions cellulaires (4,5).

Certaines études ont analysé la tolérance que pourrait avoir les *S.mutans* après une exposition au long cours du xylitol. Au bout de 4 semaines, des isolats tolérants au xylitol se développent mais seraient tout de même moins capables de produire des caries. Contrairement aux bactéries résistantes aux antibiotiques, le xylitol ne confère pas d'avantage écologique à *S.mutans*, car ces organismes se sont révélés moins adhérents à la surface de la dent, donc moins cariogènes, offrant ainsi un effet cariostatique à long terme. (14) (15) (16)

Il n'existe aucune preuve que le microbiote de la plaque puisse s'adapter pour métaboliser le xylitol ou s'enrichir en cellules métabolisant le xylitol, même après une longue exposition au xylitol. Sur les différentes souches existantes de *S.mutans*, environ 80 % montreraient une résistance parmi les consommateurs réguliers de xylitol, mais ces souches mutantes non inhibées par le xylitol se sont révélées moins virulentes. (12) Seule une étude existe ne prouvant pas que les *S.mutans* résistants au xylitol sont moins cariogène que les *S.mutans* sensible, mais elle ne prouve pas non plus qu'ils sont plus cariogène. (17)

Ainsi le groupe Streptococcus mutans, un des responsables de l'initiation de lésion carieuse, paraît être une cible privilégiée du xylitol qui entraînerait l'inhibition de sa croissance, de ses caractères de virulence, et ainsi, son potentiel cariogénique. De plus, plusieurs études ont aussi permis de démontrer la diminution de transmission de *S.mutans* de la mère à l'enfant chez des groupes qui consommait régulièrement du xylitol. (18)

II.6 Voie d'administration

II.6.1 Chewing-gums

Les gommes à mâcher sont un bon moyen de délivrer le xylitol, compte tenu des effets bénéfiques supplémentaires obtenus par la mastication et la salivation (réduction de la plaque, augmentation du pouvoir tampon, augmentation du pH, reminéralisation facilitée). C'est la forme la plus retrouvée dans les articles rapportant des effets bénéfiques. La durée recommandée de mastication après avoir mangé est d'environ 20 minutes, avec une efficacité d'autant plus importante que les fréquences de mastication sont répétées quotidiennement. (19) (13) La Haute Autorité de Santé recommande même d'utiliser des gommes à mâcher contenant du xylitol après chaque prise alimentaire ou consommation de boissons (hors eau pure), qui ne peut être suivie de brossage des dents. (11)

II.6.2 Pastilles

Les pastilles offrent elles aussi des bénéfices secondaires en stimulant la salivation. Pour ceux qui ont un dysfonctionnement de l'articulation temporo-mandibulaire et qui ont des difficultés à mâcher, des pastilles au xylitol peuvent être utilisées à la place des chewing-gums. (19)

II.6.3 Bonbons

Les bonbons au xylitol peuvent également montrer une certaine efficacité dans la prévention des caries dentaires, mais moins importante que celle des chewing-gums et pastilles. Il peut être intéressant de les substituer aux bonbons classiques contenant du saccharose chez les patients présentant un risque carieux élevé. (20) (21)

II.6.4 Sirops

Le sirop de xylitol est indiqué chez les jeunes enfants atteints de caries précoces, car ce sont les plus susceptibles de développer des caries dentaires sur les dents permanentes. Cette méthode d'administration est plus acceptable et plus sûre pour les jeunes enfants. Selon l'étude de Milgrom (19), une administration biquotidienne de sirop oral de xylitol pour une dose totale de 8g/J s'est avéré efficace pour prévenir les caries. Les études confirment que l'effet cariostatique est attribué au xylitol lui-même et non aux activités de mastication et de digestion des produits consommés. Le sirop de xylitol s'est aussi montré efficace dans la prévention des otites moyennes aiguës. (23)

II.6.5 Bains de bouche

Il a été démontré que les bains de bouche au xylitol diminuaient la quantité de *S.mutans* dans la salive lors d'une utilisation quotidienne. (24) Cependant, peu d'études ont été réalisées et d'autres sont nécessaires pour admettre une efficacité cariostatique comparable aux autres produits à base de xylitol. D'autant plus que la Chlorhexidine reste la molécule antiseptique la plus efficace dans les bains de bouche, bien qu'elle puisse entraîner des colorations dentaires lors d'une utilisation prolongée.

II.6.6 Dentifrices

Les dentifrices contenant du xylitol, qu'ils soient associés ou non au fluor, préviennent de manière significative les caries. (21) Une étude de Surdacka A. et Stopa J. indique que le xylitol ajouté aux dentifrices a une influence positive sur la qualité de l'environnement buccal et il serait donc judicieux de l'introduire dans les programmes prophylactiques, de par son influence sur la diminution du nombre de *S.mutans* dans la salive, la quantité de salive sécrétée et l'augmentation du pH. (25) Aucune supériorité de l'effet cariostatique des dentifrices au xylitol versus les dentifrices au fluor n'a été démontré jusqu'à ce jour. Cependant, ils restent plus efficaces que la moyenne dans la prévention des caries, avec parfois une action équivalente à celle du fluor. L'utilisation synergique du xylitol avec de petites doses d'ions fluorure chez les enfants pourrait aider à contrôler les caries et à éviter le contact du fluorure avec l'émail des dents pendant les étapes de minéralisation. (26)

II.7 Recommandations

L'Académie Américaine de Dentisterie Pédiatrique (AAPD) a récemment reconnu les avantages du xylitol pour la réduction de la carie chez les enfants. La consommation habituelle peut être définie comme une consommation quotidienne de 4 à 15g de xylitol au moins trois fois par jour. Une dose quotidienne minimale et une fréquence de la consommation du xylitol doivent être nécessairement calibrées pour objectiver les effets sur *S. mutans*, la plaque dentaire et la survenue des caries. Des recherches complémentaires sont donc indispensables pour déterminer un dosage optimal afin d'améliorer la santé bucco-dentaire. (27)

III. RÉDACTION DU PROTOCOLE DE RECHERCHE CLINIQUE

III.1 Résumé

Le protocole de recherche clinique « Évaluation de l'efficacité d'un dentifrice au xylitol versus au fluor dans la prévention des caries chez les patients à risque carieux individuel élevé : étude de non-infériorité prospective et randomisée en simple aveugle » également nommé « XYLICAR » est une recherche interventionnelle à risques et contraintes minimales monocentrique. L'étude se déroulera au CHU de Nantes sous la supervision du Dr AMADOR DEL VALLE. La durée totale de celle-ci sera de deux ans : 12 mois d'inclusion et 12 mois d'application. Cette étude a pour objectif de démontrer une équivalence d'efficacité entre un dentifrice au xylitol et un dentifrice au fluor dans la prévention des caries dentaires chez les patients à risques carieux individuel élevé. Afin de démontrer cette équivalence d'efficacité, deux groupes de patients seront constitués : l'un utilisant un dentifrice au xylitol biquotidiennement, l'autre utilisant un dentifrice au fluor biquotidiennement. Pour les deux groupes, nous relèverons à différents moments (J0, M6, M12) la présence ou l'absence de caries, le taux de *S. mutans* en bouche ainsi que la présence ou l'absence de plaque et de saignement.

L'hypothèse de travail est que le dentifrice au xylitol est aussi efficace que le dentifrice au fluor sous forme de dentifrice dans la prévention des caries dentaires chez les patients à RCI élevé.

III.2 Prévision du budget :

La réalisation de ce protocole de recherche clinique implique un support financier, qui sera fourni par les industriels intéressés.

Le budget total de cette étude est d'environ 1,5 millions d'euros, en comptant le temps médical, le temps des techniciens d'études cliniques, le matériel et l'indemnisation. Il s'agit d'un budget conséquent, mais proportionnel au nombre de participants nécessaires pour obtenir des résultats fiables. La justification du nombre de patients à inclure, soit 2880, se trouve dans le protocole de recherche clinique. Le résumé du calcul du budget se trouve ci-dessous.

Etablissement promoteur : CHU de Nantes		Nom de l'investigateur coordonnateur : AMADOR DEL VALLE Gilles	
NATURE DE LA DEPENSE	DETAILS	Total en € (public)	Equivalent mois/personne (public)
DEPENSES DE PERSONNEL			
Personnel médical	Vigilance	0,00	0
	Coordonnateur du projet	0,00	0
	Investigateurs	568 742,40	95,01474035918
	Biologiste(s)	0,00	0
	Médecins imagerie	0,00	0
Personnel non médical	ARCs de monitoring	0,00	0
	Chef de Projets	0,00	0
	TEC	484 008,00	95,04329896907
	IRC	0,00	0
	CEC	0,00	0
	Technicien labo bio	0,00	0
	Assistant vigilance	0,00	0
	Data-Management	0,00	0
	Biostatistiques	0,00	0
	Juriste	0,00	0
	Economiste de la santé	0,00	0
	Assistant CP	0,00	0
	Secrétaire	0,00	0
Sous-total (1)		1 052 750,40	190,0580393283
DEPENSES MEDICALES			
Pharmacie		105062	
Actes médicaux ou para-médicaux		0	
Hospitalisation		0	
Imagerie		0	
Biologie		0	
Petit matériel médical		123552	
Sous-traitance à caractère médical		0	
Maintenance à caractère médical		0	
Sérothèque/CRB		0	
Sous-total (2)		228614	
DEPENSES HOTELIERES ET GENERALES			
Informatique		0	
Crédit-bail		0	
Fourniture de bureau et papeterie		0	
Documentation		0	
Affranchissement		0	
Missions		0	
Impression		0	
Traduction / Publication		0	
Sous-traitance		0	
Transports d'échantillons biologiques		0	
Location de matériels non médicaux		0	
Maintenance et réparation		0	
Archivage		500	
Frais de déplacements des patients		0	
Indemnisation des volontaires / patients		86400	
Assurance		0	
Forfaits administratifs		0	
Formation Formédéa®		0	
Frais généraux (téléphone/fax/fournitures)		0	
Sous-total (3)		86900	
DEPENSES FINANCIERES			
Amortissements		0	
Preciput (10% des dépenses de personnel)		105275	
Sous-total (4)		105275	
TOTAL (1)+(2)+(3)+(4)		1473540	

Figure 5 : Estimation du coût total de l'étude clinique XYLICAR.

III.3 Protocole de recherche clinique

Les parties surlignées correspondent aux données actuellement manquantes et seront à compléter une fois le protocole de recherche clinique validé par un industriel. Le protocole de recherche devra ensuite passer devant un Comité de Protection des Personnes afin de valider sa faisabilité, sa pertinence et de garantir la protection des participants.

Protocole XYLICAR

N° d'enregistrement : n° XX

Ref : RIRCM

« Évaluation de l'efficacité d'un dentifrice au xylitol versus au fluor dans la prévention des caries chez les patients à risque carieux individuel élevé : étude de non-infériorité prospective et randomisée en simple aveugle »

Investigateur Coordonnateur :

Dr Gilles AMADOR DEL VALLE
Service d'odontologie conservatrice et pédiatrique, PHU4, CHU Nantes
Réfèrent de l'UIC d'Odontologie
01 Place Alexis Ricordeau
44093 Nantes
Tél.
Fax.
gilles.amadordelvalle@chu-nantes.fr

Méthodologiste :

Mr Bastien Perrot
Ingénieur statisticien
Plateforme de méthodologie et de biostatistique - CHU Nantes
UMR INSERM U1246 SPHERE - Université de Nantes
Institut de Recherche en Santé 2 (IRS2)
22 Boulevard Benoni Goullin, 44000 Nantes
Tel : 02.53.00.91.29
Mail : bastien.perrot@univ-nantes.fr

Promoteur :



CHU de Nantes
Direction de la Recherche et de l'Innovation
5, allée de l'île Gloriette
44 093 Nantes cedex 01 (FRANCE)
Tel : 02 53 48 28 35
Fax : 02 53 48 28 36

PAGE DE SIGNATURE

SIGNATURE DU PROMOTEUR

Le promoteur s'engage à réaliser cette étude selon toutes les dispositions législatives et réglementaires dont pourrait relever la recherche et selon le protocole.

Nom et fonction du représentant signataire : Pour le promoteur et par délégation du Directeur Général, le Directeur de la Recherche et de l'Innovation	Date :	Signature :
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------	--------------------

SIGNATURE DES INVESTIGATEURS

J'ai lu l'ensemble des pages du protocole de l'essai clinique dont le CHU de Nantes est le promoteur. Je confirme qu'il contient toutes les informations nécessaires à la conduite de l'essai. Je m'engage à réaliser l'essai en respectant le protocole et les termes et conditions qui y sont définis. Je m'engage à réaliser l'essai en respectant :

- ❖ les principes de la "Déclaration d'Helsinki",
- ❖ la réglementation européenne et/ou la législation nationale et la réglementation relative aux essais cliniques,
- ❖ le règlement (UE) 2016/679 du Parlement européen et du Conseil du 27 avril 2016 en vigueur «le Règlement européen sur la protection des données » et la loi n° 2018-493 du 20 juin 2018 modifiée relative à la protection des données personnelles

Je m'engage également à ce que les investigateurs et les autres membres qualifiés de mon équipe aient accès à ce protocole ainsi qu'aux documents relatifs à la conduite de l'essai pour leur permettre de travailler dans le respect des dispositions figurant dans ces documents.

	Nom :	Date :	Signature :
Investigateur coordonnateur			
	Nom et établissement :	Date :	Signature :
Investigateur principal			

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ARC	Attaché de Recherche Clinique (moniteur)
CIC	Centre d'Investigation Clinique
CNIL	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
CPP	Comité de Protection des Personnes
CSD	Centre de Soins Dentaires
CRF	Case Report Form (cahier d'observation)
CRT	Controlled Randomized Trial
DSMB	Data Safety and Monitoring Board
eCRF	Electronic Case Report Form (cahier d'observation électronique)
EIG	Effet Indésirable Grave
EIGI	Effet Indésirable Grave Inattendu
EMA	European Medicines Agency
EvIG	Évènement Indésirable Grave
HBD	Hygiène Bucco-Dentaire
IG	Indice Gingival
IP	Indice de Plaque
MHO	Motivation à l'Hygiène Orale
MR	Méthodologie de Référence CNIL
RCP	Résumé des Caractéristiques d'un Produit
SUSAR	Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction
TEC	Technicien d'Étude Clinique
RCI	Risque Carieux Individuel
<u>S. mutans</u>	Streptococcus Mutans bactéries

TABLE DES MATIÈRES

PAGE DE SIGNATURE.....
LISTE DES ABRÉVIATIONS.....
TABLE DES MATIÈRES.....
INTRODUCTION.....
1.JUSTIFICATION DE L'ÉTUDE.....
1.1.POSITIONNEMENT DE LA RECHERCHE.....
1.2.BÉNÉFICES ET RISQUES POUR LES PERSONNES SE PRÊTANT À LA RECHERCHE.....
2.OBJECTIFS ET CRITÈRES DE JUGEMENT.....
2.1.OBJECTIF ET CRITÈRE D'ÉVALUATION PRINCIPAL.....
2.2.OBJECTIFS ET CRITÈRES D'ÉVALUATION SECONDAIRES.....
3.TRAITEMENTS ET/OU PRODUITS UTILISÉS PENDANT L'ÉTUDE.....
3.1.DESCRPTION DU/DES PRODUIT(S) ET MODALITÉS D'ADMINISTRATION (SI L'ÉTUDE PORTE SUR L'ÉVALUATION D'UN PRODUIT HORS PRODUIT DE SANTÉ).....
3.2.MÉTHODES DE SUIVI DE L'OBSERVANCE.....
3.3.CIRCUIT DES PRODUITS EXPÉRIMENTAUX.....
3.4.TRAITEMENTS AUTORISÉS ET INTERDITS DANS LE CADRE DU PROTOCOLE.....
4.POPULATION ÉTUDIÉE.....
4.1.DESCRPTION DE LA POPULATION.....
4.2.CRITÈRES DE PRÉ-INCLUSION.....
4.3.CRITÈRES D'INCLUSION.....
4.4.CRITÈRES DE NON-INCLUSION.....
5.DESIGN ET DÉROULEMENT DE L'ÉTUDE.....
5.1.CALENDRIER DE L'ÉTUDE.....
5.2.MÉTHODOLOGIE GÉNÉRALE DE LA RECHERCHE.....
5.3.SCHÉMA DE L'ÉTUDE.....
5.4.DESCRPTION ET JUSTIFICATION DU SCHÉMA THÉRAPEUTIQUE/ DE LA MÉTHODE ÉTUDIÉE.....
5.5.RÈGLES D'ARRÊT DE LA PARTICIPATION D'UNE PERSONNE.....
5.6.MODALITÉ DE PRISE EN CHARGE DES PERSONNES À LA FIN DE LA RECHERCHE.....
5.7.INDEMNISATION (LE CAS ÉCHÉANT).....
6.DATA MANAGEMENT ET STATISTIQUES.....
6.1.RECUEIL ET TRAITEMENT DES DONNÉES DE L'ÉTUDE.....
6.2.STATISTIQUES.....
7.VIGILANCE ET GESTION DES ÉVÈNEMENTS INDÉSIRABLES.....
7.1.DÉFINITIONS.....
7.2.PARAMÈTRES D'ÉVALUATION DE LA SÉCURITÉ (SI APPLICABLE, SINON SUPPRIMER).....

7.3.LISTE DES EVI/EI ATTENDUS.....

7.4.GESTION DES ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES.....

7.5.MODALITÉS ET DURÉE DU SUIVI DES PERSONNES SUITE À LA SURVENUE D'ÉVÉNEMENTS
INDÉSIRABLES.....

8.ASPETS ADMINISTRATIFS ET RÉGLEMENTAIRES.....

8.1.DROIT D'ACCÈS AUX DONNÉES ET DOCUMENTS SOURCE.....

8.2.MONITORING DE L'ESSAI.....

8.3.INSPECTION / AUDIT.....

8.4.CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES.....

8.5.DÉCLARATION/INFORMATION (SI RIRCM) AUX AUTORITÉS COMPÉTENTES.....

8.6.AMENDEMENTS AU PROTOCOLE.....

8.7.FINANCEMENT ET ASSURANCE.....

8.8.RÈGLES RELATIVES À LA PUBLICATION.....

8.9.DEVENIR DES ÉCHANTILLONS BIOLOGIQUES (SI APPLICABLE).....

8.10.ARCHIVAGE DES DONNÉES SOURCES.....

LISTE DES ANNEXES.....

INTRODUCTION

Le xylitol est un alcool de sucre qui est couramment utilisé comme édulcorant. Il peut être naturellement présent dans notre corps comme intermédiaire lors du métabolisme normal du glucose ou dans certains végétaux telle que les baies, prunes et champignons.

Le xylitol peut également être préparé artificiellement, principalement à partir de matières végétales, comme le bois de bouleau, par voie chimique ou par fermentation des hémicelluloses de la biomasse agricole par des souches de levures ou de bactéries. (10)

Depuis 2 décennies, le xylitol est utilisé comme substitut au saccharose, il a le même goût et un pouvoir sucrant similaire, mais avec un apport calorique inférieur (2,4 kcal/g contre 4 kcal/g). Ce produit est largement utilisé comme édulcorant dans les chewing-gums, les bonbons, les pastilles, ainsi que dans les médicaments. Il est assez populaire chez les personnes diabétiques ainsi que chez les jeunes enfants. Son utilisation dans les dentifrices reste limitée, en regard d'un niveau de preuve encore lacunaire sur son efficacité cariostatique.

Grâce à son goût sucré, le xylitol facilite la salivation et va augmenter sensiblement le pH salivaire, améliorant l'apport en minéraux des tissus de la dent. Il est également efficace contre la formation de la plaque dentaire sur la surface de la dent et aide à réduire l'inflammation gingivale. (4) De plus, le xylitol possède un caractère inhibiteur vis à vis des caries. Il est un excellent agent préventif des caries dentaires par sa capacité à inhiber la croissance et l'adhérence de bactéries responsables des caries dentaires comme l'espèce *Streptococcus mutans* (*S.mutans*). Sa structure à cinq atomes de carbone ne peut pas être métabolisée par ces bactéries buccales. (28) (16)

Aujourd'hui, l'efficacité des dentifrices fluorés dans la diminution de la prévalence et de l'apparition des caries est largement avérée. Le fluor est considéré depuis de nombreuses années comme le Gold Standard dans la lutte contre les caries. Il s'agit d'un oligoélément qui possède trois avantages majeurs dans la santé bucco-dentaire : il élimine les bactéries sur les germes de la plaque dentaire, il diminue la solubilité de l'émail en milieu acide et il reminéralise des lésions de l'émail. Cependant, un mésusage sur son utilisation ou des doses systémiques ingérées en trop grande quantité peuvent être à l'origine de pathologies comme la fluorose. (8) Aussi, même si les allergies au fluor restent très rares et qu'elles sont le plus souvent due aux arômes, de plus en plus de patients ont des réactions d'hypersensibilités aux dentifrices et recherchent des produits plus naturels. (29) (30)

À ce jour, malgré de nombreuses études menées sur l'efficacité anti-cariogène du xylitol, le niveau de preuve reste controversé en regard des limites méthodologiques significatives : absence de randomisation, tailles d'échantillons faibles, groupe contrôle inadéquat. (19) (31) (18) (32) (12) (33) (20)

Le projet XYLICAR a donc pour objectif d'évaluer via un design Controlled Randomized Trial (CRT) robuste l'efficacité du xylitol dans la prévention du processus carieux chez des patients à Risque Carieux Individuel (RCI) élevé.

1. Justification de l'étude

1.1 Positionnement de la recherche

Malgré les progrès réalisés dans la prévention, le diagnostic et le traitement des caries, celles-ci restent un fardeau sociétal important pour la santé publique. Selon l'OMS, les caries dentaires non traitées représentent le problème de santé le plus courant dans le monde, puisqu'elles concernent environ 2,5 milliards de personnes. (1)

Le poids médico-économique des caries est même démultiplié chez les personnes à Risque Carieux Individuel élevé. C'est-à-dire des personnes qui, de par un terrain particulier, des facteurs anatomiques, la génétique ou de mauvaises habitudes (hygiéniques ou alimentaires), présentent un risque bien plus important de développer des caries. Pour être classé en RCI élevé, ces personnes doivent présenter au moins un des facteurs de risque suivant : 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). (2) Des moyens de prévention maximisés sont donc indispensables dans cette population.

L'espèce *Streptococcus mutans*, bien que naturellement présente dans la microflore buccale humaine, est considérée comme responsable de l'initiation de la carie dentaire lors d'un déséquilibre en apport sucré. (34) En présence de glucides, *S.mutans* va se multiplier très largement et relarguer des acides responsables de la déminéralisation des structures dentaires. Ce processus va également renforcer la plaque dentaire en termes d'adhérence, de virulence et de colonisation. Une présence supérieure à 10^5 bactéries (*Streptocoques mutans*) par ml de salive correspond à un risque de carie dentaire élevé ; un résultat inférieur à 10^5 par ml de salive à un risque de carie faible. (35)

La méta-analyse de ALHumaid J et al. de 2022 indique que les produits à base de xylitol préviennent de manière significative les caries. (21) Cette analyse exhaustive de la littérature incluait des études sur de multiples populations, de la pédiatrie à l'adulte ; mais aussi sur de multiples formes galéniques : gommes à mâcher, bains de bouche, bonbons, pastilles, dentifrices et aliments à base de xylitol. La voie d'administration la plus populaire et la plus efficace du xylitol reste toutefois les gommes à mâcher, en regard de leurs actions cariostatiques optimales et de la sécrétion salivaire augmentée qu'elles entraînent.

Cette méta-analyse conclut que le xylitol devrait faire partie d'une stratégie globale visant à réduire et à prévenir les caries dentaires, et ainsi consolider l'arsenal préventif bucco-dentaire.

Aujourd'hui, le niveau de preuve de l'efficacité du xylitol dans les dentifrices reste très fragile. Les études sont rares (<10), présentent des biais méthodologiques significatifs et parlent surtout d'une action combinée entre le xylitol et le fluor ou d'autres molécules bactériostatiques. Cela reste insuffisant pour prouver l'efficacité cariostatique du xylitol seul dans les dentifrices. Des études à haut niveau de preuve sont donc requises afin de valider cette forme galénique d'administration du xylitol dans la prévention des lésions carieuses.

XYLICAR vise donc à évaluer dans une approche de non-infériorité, l'efficacité cariostatique d'un dentifrice à base de xylitol versus un dentifrice fluoré Gold Standard sur la survenue des caries dans le cadre d'une surveillance bucco-dentaire de 12 mois chez des patients à haut risque (RCI élevé). Les objectifs secondaires sont multiples : mesure de l'abondance spécifique de *S.mutans* salivaire au cours du temps, évolution de la plaque dentaire et du saignement de la gencive.

Cette étude permettrait d'améliorer les connaissances d'utilisation du xylitol, d'enrichir la prise en charge préventive des patients en proposant une alternative aux produits fluorés, et à terme de diminuer la prévalence et l'incidence des pathologies carieuses.

1.2 Bénéfices et risques pour les personnes se prêtant à la recherche

1.2.1 Bénéfices

1.2.1.1 Bénéfice individuel

Durant cette étude, la population étudiée pourra bénéficier d'un apport à titre gracieux du matériel de santé bucco-dentaire. Un don de 2 tubes de dentifrice 75mL par personne sera réalisé tous les 6 mois, soit 4 au total. Les brosses à dents seront également fournies.

Les personnes incluses dans cette recherche pourront également bénéficier d'un assainissement bucco-dentaire des processus carieux. À chaque rendez-vous, les participants pourront profiter d'une séance complète de Motivation à l'Hygiène Orale (MHO), de conseils alimentaire et d'Hygiène Bucco-Dentaire (HBD).

Les bénéfices se manifesteront par la suite par une réduction de l'apparition de plaque ainsi que des bactéries cariogènes et, par conséquent, des caries. Cela permettra aussi aux patients d'acquiescer une gencive plus saine.

Au final, les personnes se prêtant à la recherche devraient donc profiter d'une amélioration de leur santé bucco-dentaire, autant en termes de connaissances que de pratique.

1.2.1.2 Bénéfice collectif

Le bénéfice collectif de l'étude est une amélioration des connaissances dans la prévention des caries des populations à RCI élevé, ainsi qu'une amélioration globale de l'hygiène orale. Cela permettrait une optimisation de la prise en charge dentaire car l'hygiène orale du patient agit en complément des soins du dentiste.

L'intérêt est aussi économique car cela permettrait de réduire les coûts des soins carieux en France grâce à la prévention. Cette étude permet de nombreux bénéfices en santé orale et publique.

1.2.2 Risques

1.2.2.1 Risque individuel

➤ Risques et contraintes physiques

Il n'y a aucun risque qui découle pour les patients participants à la recherche.

Les seules contraintes sont :

- D'effectuer l'assainissement des caries, si nécessaire, avant l'inclusion à la recherche.
- De se rendre aux rendez-vous à J0, M6 et M12 au Centre de Soins Dentaires de Nantes.
- De se brosser les dents biquotidiennement avec le dentifrice fourni et respecter les consignes d'hygiène bucco-dentaire et alimentaire.

➤ Risques liés à la maladie

Les risques sont ceux de l'évolution naturelle de la carie, à savoir de développer suite à une carie une pulpite, une fracture dentaire, une nécrose pulpaire, une parodontite apicale ou dans le pire des cas une cellulite. Ces risques d'évolution sont quasiment non applicables à cette étude puisque les patients devront respecter les recommandations d'hygiène bucco-dentaire et alimentaire et seront contrôlés tous les 6 mois. De plus, si une carie est dépistée aux rendez-vous de contrôle, celle-ci sera assainie.

➤ Risques liés à la stratégie/acte à l'étude et aux stratégies/actes associés ou aux produits à l'essai y compris comparateur le cas échéant (EI)

La liste exhaustive des EI figure dans la section vigilance.

Un risque laxatif de diarrhées et/ou de ballonnements si les doses ingérées sont supérieures à 50g/J. Il s'agit d'un risque non applicable dans ce protocole puisque le dentifrice au xylitol ne doit pas être avalé et les doses utilisées se limitent à maximum 5-10g/J.

➤ Risques socio-économiques

Les frais de transport et de parking pour se rendre aux différents rendez-vous.

1.2.2.2 Risque collectif

NA.

1.2.3 Balance bénéfiques / risques

Les bénéfices des dentifrices au xylitol et fluoré sont nombreux puisqu'ils permettent d'enlever plus facilement la plaque dentaire, évitent la mauvaise haleine et diminuent l'incidence des caries. Ils participent à l'assainissement de la cavité buccale. Il est notamment recommandé de se brosser les dents avec un dentifrice fluoré deux fois par jour. (8) (33)

Les deux dentifrices utilisés durant l'étude ne contiennent pas de dioxyde de titane (agent colorant potentiellement perturbateur endocrinien), ni de propylène glycol (agent humectant potentiellement irritant). (36)

Les risques sont minimes et peuvent être ceux associés à l'utilisation quotidienne d'un dentifrice : bouche sèche, irritation.

La balance bénéfiques / risques est donc très positive.

2. Objectifs et critères de jugement

2.1 Objectif et critère d'évaluation principal

2.1.2 Objectif principal

Évaluer l'efficacité du dentifrice au xylitol dans la prévention du risque carieux, versus le dentifrice au fluor, actuel Gold Standard.

2.1.2 Critère d'évaluation principal

Le critère d'évaluation principal sera la survenue d'un processus carieux (selon la Classification ICDAS - International Caries Detection and Assesment System*), dans les 12 mois de surveillance bucco-dentaire de la recherche XYLICAR.

*La classification ICDAS comprend 6 stades d'évolution du processus carieux :

Stade 0 : surface dentaire saine,

Stade 1 : changement visuel de l'émail,

Stade 2 : changement visuel distinct de l'émail,

Stade 3 : rupture localisée de l'émail sans exposition dentinaire,

Stade 4 : ombres foncées provenant de la dentine cariée sous-jacente,

Stade 5 : carie distincte avec dentine visible

Stade 6 : carie distincte étendue avec dentine visible.

Les stades 1 et 2 ne seront pas considérés comme une survenue d'un processus carieux. Ils ne feront pas l'objet d'une prise en charge au Centre de Soins Dentaires car il s'agit de lésions pré-cariées, et leurs traitements consistent à la prévention, c'est-à-dire un brossage deux fois par jour avec un dentifrice adapté.

Les stades 3, 4, 5 et 6 seront considérés comme l'avènement d'un processus carieux, et feront donc l'objet d'un assainissement avant et pendant l'étude.

2.2 Objectifs et critères d'évaluation secondaires

2.2.1 Objectifs secondaires

- 1) Comparaison inter-bras des taux de *S. mutans*.
- 2) Comparaison inter-bras de la quantité de plaque.
- 3) Comparaison inter-bras des tableaux de gingivite.
- 4) Comparaison inter-bras de l'observance des patients.

2.2.2 Critères d'évaluation secondaires

1) Analyse du taux de *S. mutans* sur prélèvement salivaire grâce au dispositif « Salive Check Mutans » 10 unités.

≥ 500 000 cfu/mL : le test est positif, il apparaît deux marqueurs rouges (contrôle + test), ce qui signifie que le patient a plus de 500 000 unité de colonies de *S. mutans* par mL.

< 500 000 cfu/mL : le test est négatif, il apparaît un seul marqueur rouge (contrôle), ce qui signifie que le patient a moins de 500 000 unité de colonies de *S. mutans* par mL.

Un résultat supérieur à 10^5 bactéries (*S. mutans*) par ml de salive correspond à un risque de carie dentaire élevé ; un résultat inférieur à 10^5 par ml de salive à un risque de carie faible.
(35)

2) Analyse de l'Indice de Plaque visuel de Silness et Løe :

0 s'il n'y a pas de dépôts

1 si la plaque est visible après coloration

2 si elle est visible à l'œil nu

3 si elle est très abondante

Un score entre 0 et 1 indiquera une réduction significative, un score entre 2 et 3 indiquera un manque d'observance ou une absence de réduction de plaque.

3) Analyse de l'Indice Gingival de Løe :

0 en l'absence de signe d'inflammation

1 en présence de légers œdèmes et de rougeur

2 si le saignement apparaît au sondage

3 lorsque le saignement est spontané

Une gencive saine sera caractérisée par un score de 0, une gencive inflammatoire sera caractérisé par un score ≥ 1.

4) Le suivi de l'observance s'effectuera par l'interprétation de l'indice gingival et de l'indice de plaque, ainsi que le recueil des tubes de dentifrice usagés lors de M6 et M12.

Un saignement élevé / spontané ainsi qu'une quantité de plaque élevée seront signe d'une mauvaise observance. De même, un tube de dentifrice peu ou non usagé indiquera une mauvaise observance.

3. Produits utilisés pendant l'étude

3.1 Description des produits et modalités d'administration

3.1.1 Produit expérimental / comparateur

3.1.1.1 Identification des produits

Dentifrice au xylitol : Natessance soin complet

- Nom de la molécule : xylitol **XX%**
- Composition : Calcium Carbonate, Mentha Piperita, Leaf Water, Sorbitol, Aqua, Xylitol, Aloe Barbadosensis Leaf Juice, Aroma, Cellulose Gum, Sodium Olivoyl Glutamate, Disodium Cocoyl Glutamate, Bentonite, Xanthan, Gum, Sodium Benzoate, Stevia Rebaudiane Extract, Glycerin, Mentha Piperita Oil, Mentha Viridis Leaf Oil, Citric Acid, Potassium Sorbate, Chamomilla, Recutita Flower Extract, Sodium Chloride, Propolys Extract, Limonene.
- Fabricant : LéaNature
- Forme galénique : tube de dentifrice 75mL
- Mode d'administration : application d'une noisette allongée de produit sur une brosse à dents souple, effectuer un brossage des surfaces dentaires 2 fois par jour.
- Durée du produit : 3 mois

Dentifrice fluoré : Signal Integral 8 Interdentaire

- Nom de la molécule : fluor 1450ppm
- Composition : Aqua, Hydrogenated Starch Hydrolysate, Hydrated Silica, Zinc Citrate, Sodium Lauryl Sulfate, Aroma, Cellulose Gum, Sodium Fluoride, Sodium Saccharin, Limonene, CI 74160, CI 74260
- Fabricant : Colgate
- Forme galénique : tube de dentifrice 75mL
- Mode d'administration : application d'une noisette allongée de produit sur une brosse à dents souple, effectuer un brossage des surfaces dentaires 2 fois par jour.
- Durée du produit : 3 mois

3.1.1.2 Administration

NA.

3.1.1.3 Adaptation de la posologie

NA.

3.1.1.4 Documents de référence

NA.

3.2 Méthodes de suivi de l'observance

Le suivi de l'observance s'effectuera par l'interprétation de l'indice gingival et de l'indice de plaque lors de M6 et M12. Un saignement élevé / spontané ainsi qu'une quantité de plaque élevée seront signe d'une mauvaise observance.

Les patients devront également présenter leurs tubes de dentifrice usagés aux rendez-vous M6 et M12.

3.3 Circuit des produits expérimentaux

3.3.1 Circuit général

Les tubes de dentifrice au xylitol seront produits par Léa Nature et confiés au CHU de Nantes. Ils seront ensuite remis directement par le CHU de Nantes aux patients lors des consultations M0 et M6. Les tubes de dentifrice au fluor seront produits par Colgate et confiés au CHU de Nantes. Ils seront ensuite remis directement par le CHU de Nantes aux patients lors des consultations M0 et M6.

Lors de la production, le contenu des dentifrices devra être inséré dans des tubes « neutres » c'est-à-dire sans aucun indicatifs de leur nature (tube blancs, sans marques ni couleurs ni descriptifs) afin que les patients ne sachent pas dans quel bras ils se situent.

Pour chaque patient, selon la randomisation, deux tubes de dentifrice seront remis à J0 et deux autres tubes seront remis à M6, soit 4 en tout.

3.3.2 Conditions de stockage des produits expérimentaux

Les produits seront stockés par le Centre de Soins Dentaires (CSD) de Nantes.

3.3.3 Procédure de levée d'aveugle

Les participants pourront être informés de la nature du dentifrice reçu uniquement en cas de sortie d'étude ou à la fin de celle-ci.

3.4 Traitements autorisés et interdits dans le cadre du protocole

3.4.1 Traitements autorisés

Aucun dentifrice autre que celui ou ceux à l'étude n'est autorisé dans le protocole.

Aucun produit de prévention autre que ceux fournis dans l'étude (tels que des sirops ou gommes à mâcher à base de xylitol) n'est autorisé dans le protocole.

Aucun traitement n'est interdit dans le protocole.

3.4.2 Traitements non autorisés

NA.

3.4.3 Traitement d'urgence

NA.

4. Population étudiée

4.1 Description de la population

Le nombre de sujets prévus pour cette étude est de 2880, soit 1440 dans chaque bras. Le calcul de l'effectif est expliqué dans le paragraphe 6.2.2 Justification statistique du nombre de sujets nécessaire.

La population étudiée est constituée des patients ayant un Risque Carieux Individuel élevé (RCI élevé). Les sujets seront aussi bien des hommes que des femmes, âgés entre 18 et 65 ans. Ce sont des patients qui présentent au moins un des facteurs de risque individuels suivants :

- 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).

Le recrutement des sujets se fera via les différents services d'Odontologie au Centre de Soins Dentaires de Nantes. Les sujets ne pourront pas participer à d'autres recherches simultanément.

4.2 Critères de pré-inclusion

Les critères de pré-inclusion sont les suivants :

- patient âgé entre 18 et 65 ans,
- sexe indifférencié,
- présentant un RCI élevé,
- présentant des dents naturelles,
- parlant la langue française,
- affilié à un régime de sécurité sociale ainsi qu'une complémentaire santé.

4.3 Critères d'inclusion

Les différents critères d'inclusion sont les suivants :

- patient âgé entre 18 et 65 ans,
- sexe indifférencié,
- présentant un RCI élevé,
- présentant des dents naturelles,
- présentant une cavité buccale assainie (absence de caries),
- exprimant un consentement éclairé oral,
- parlant la langue française,
- affilié à un régime de sécurité sociale ainsi qu'une mutuelle complémentaire.

4.4 Critères de non-inclusion

Les critères de non-inclusion sont les suivants :

- majeurs sous tutelle,
- femmes enceintes, allaitantes,
- personnes âgées incapables de participer à la recherche en raison de leur état de santé précaire,
- personnes avec des prothèses valvulaires et/ou avec endocardite en anamnèse, patients avec des greffes cardiaques ou ayant développé une valvulopathie cardiaque,
- personnes ayant une pathologie pouvant altérer la qualité du brossage et/ou du suivi,
- personnes ayant une maladie systémique aiguë ou chronique ou un traitement avec des manifestations buccales potentielles, ayant une incidence au niveau des dents et de la gencive,
- personnes ayant suivi un traitement antibiotique au cours des deux dernières semaines,
- personnes ne pouvant pas respecter le calendrier de l'étude,
- personnes allergiques à l'un des composants des dentifrices utilisés,
- personnes totalement édentées,
- personnes sous sauvegarde de justice.

5. Design et déroulement de l'étude

5.1 Calendrier de l'étude

CALENDRIER DE L'ÉTUDE

Actions	J-30 à J-1 Visite de pré- inclusion	J0 Visite d'inclusion	M6 Visite de contrôle	M12 Sortie d'étude
Information participant	X	X		
Consentement éclairé	X	X		
Randomisation		X		
Antécédents / Traitements	X			
Bilan bucco-dentaire : - ICDAS - IP - IG	X	X	X	X
Prévention et motivation à l'hygiène orale et alimentaire	X	X	X	X
Assainissement carieux si nécessaire	X		X	X
Analyses salivaires (taux de <i>S. mutans</i>)		X	X	X
Recueil des traitements : prise d'anti-biotiques dans les 2 semaines précédant la visite		X	X	X
Événements indésirables			X	X
Don de 2 brosses à dents et 2 tubes de dentifrice		X	X	
Recueil des tubes de dentifrice usagés			X	X
Indemnisation frais de déplacement				X

Description du calendrier :

Lors de la visite de pré-inclusion, de J-30 à J-1 : Divers patients du CSD de Nantes sont pré-recrutés lors d'un bilan bucco-dentaire en fonction des critères de pré-inclusion précédemment cités. Leurs antécédents ainsi que leurs traitements sont relevés. Une fois que les patients rentrent dans les critères de l'étude, ils sont informés de celle-ci. Nous leur donnons la note d'information ainsi que le ou les rendez-vous d'assainissements* (si présence de caries) qui seront pris en charge par le CSD. Nous effectuons une motivation à l'hygiène orale et alimentaire. La cavité buccale des participants doit être assainie avant l'inclusion.

Lors de la visite d'inclusion, à J0 : Lorsque tous les critères d'inclusions sont satisfaits, et s'ils sont d'accord, les patients peuvent rentrer dans l'étude. Le consentement oral est alors recueilli et noté dans le dossier médical. Un bilan bucco-dentaire est réalisé afin de confirmer l'absence de caries et d'évaluer la quantité de plaque (IP) et de saignements (IG). Nous procédons également à un prélèvement salivaire afin de quantifier le taux de *S.mutans* dans la salive des patients. Nous effectuons ensuite la randomisation et, en fonction du résultat, donnons deux dentifrices selon le groupe 1 ou 2** ainsi que deux brosses à dents à poils souples. Nous conseillons également le patient sur la manière et la fréquence dont il doit utiliser le dentifrice et prodiguons les consignes d'hygiène bucco-dentaire et alimentaire. Ces conseils sont résumés sur la note d'information, donnée le jour de la pré-inclusion. La personne qui aura réalisé la visite d'inclusion ne pourra pas réaliser les visites de contrôle et de sortie d'étude. Il s'agira de deux personnes distinctes afin que la suite des examens ne soit pas influencée par la randomisation.

Lors de la visite de contrôle, à M6 : Nous revoyons les patients pour effectuer le bilan bucco-dentaire (ICDAS, IP, IG) et le prélèvement salivaire. Nous effectuons l'assainissement des caries si nécessaire. Nous recueillons les tubes usagés des dentifrices. Les données recueillies nous permettent de contrôler l'observance. Nous donnons deux nouveaux dentifrices selon le groupe 1 ou 2** ainsi que deux brosses à dents à poils souples, puis rappelons les consignes d'utilisation du dentifrice comme décrit dans la note d'information ainsi que les consignes d'hygiène bucco-dentaire et alimentaire.

Lors de la visite de sortie d'étude, à M12 : Nous effectuons le bilan bucco-dentaire (ICDAS, IP, IG) et le prélèvement salivaire. Nous effectuons l'assainissement des caries si nécessaire. Nous recueillons les tubes usagés des dentifrices. Les données recueillies nous permettent de contrôler l'observance. Nous effectuons une dernière séance de prévention à l'hygiène bucco-dentaire et alimentaire puis finissons par réaliser l'indemnisation des patients.

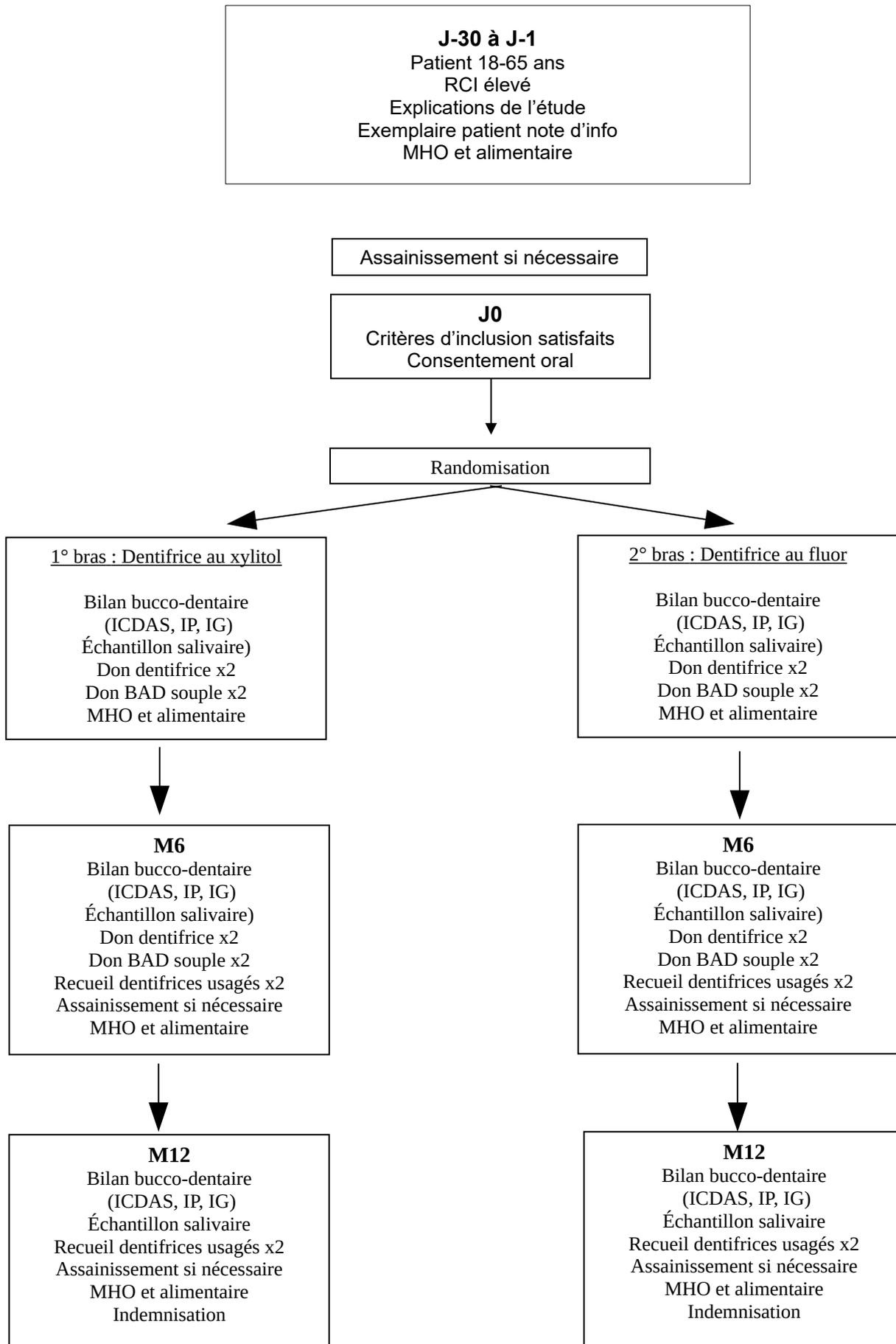
* assainissement oral : a pour but de réduire au maximum la composante bactérienne de la cavité buccale, ne comprend ni les soins ni la prévention

** groupe 1 : groupe recevant le dentifrice au xylitol / groupe 2 : groupe recevant le dentifrice au fluor

5.2 Schéma de l'étude

La recherche présente les caractéristiques suivantes :

- ❖ Étude **monocentrique**
- ❖ Étude **contrôlée d'équivalence** : un groupe de référence utilisant le dentifrice au fluor ainsi qu'un groupe témoin utilisant le dentifrice au xylitol.
- ❖ Étude **randomisée**
- ❖ Étude **en simple aveugle**



5.3 Description et justification du schéma thérapeutique/ de la méthode étudiée

Nous expérimentons ici le dentifrice au xylitol « Natessance dentifrice soin complet » de la marque Léa Nature. Le xylitol est non fermentescible envers certaines bactéries cariogènes de la flore buccale. Cela en fait un très bon agent bactériostatique et bactéricide. Tout comme le fluor, considéré comme le Gold Standard dans la prévention carieuse (8). Le xylitol a démontré son efficacité dans les gommes à mâcher, les bonbons, mais peu de preuves existent quant à son utilisation dans les dentifrices. (19) (13) (31)

Ici, nous étudions donc l'efficacité du xylitol **XX %** en tant que principe actif d'un dentifrice, en utilisation deux fois par jour, tous les jours, pendant un an.

Afin de constater son efficacité, nous le mettons en comparaison avec un dentifrice fluoré, dont l'efficacité cariostatique n'est plus à prouver. Ainsi, si les valeurs obtenues après utilisation des deux dentifrices sont quasiment similaires, nous pourrions en conclure qu'il est au moins aussi efficace qu'un dentifrice au fluor dans la lutte contre les caries. Pour cela, nous allons suivre les patients pendant un an.

Une pré-inclusion a lieu en amont afin de sélectionner les participants, de prendre les antécédents, d'expliquer l'étude, et de remettre la note d'information. Nous leur prodiguons tous les conseils d'hygiène bucco-dentaire et alimentaire afin d'équilibrer au maximum les patients selon leurs facteurs de risques. Si le patient est d'accord, et si nécessaire, il pourra bénéficier d'un assainissement oral avant le début de l'étude. Une fois la cavité buccale assainie et tous les critères d'inclusion satisfaits, les patients peuvent intégrer l'étude.

À J0, le jour de l'inclusion, il n'y a donc aucune carie active présente en bouche. Les patients redéclarent leur consentement qui sera noté dans le dossier médical. Un bilan bucco-dentaire est réalisé afin de relever les critères indicateurs (ICDAS, IP, IG, échantillon salivaire).

En fonction de la randomisation, les patients reçoivent chacun au hasard, soit deux dentifrices contenant du fluor, soit deux dentifrices contenant du xylitol. Les tubes sont standardisés afin que les patients ne puissent pas savoir s'ils reçoivent un dentifrice au xylitol ou au fluor. La durée d'un tube de dentifrice 75mL avec un brossage biquotidien étant de trois mois, et ne revoyant les patients qu'au bout de 6 mois, nous leur donnons deux exemplaires. Nous leur fournissons également deux brosses à dents à poils souples ainsi que l'indication de bien respecter l'utilisation du dentifrice reçu : brossage des dents deux fois par jour, tous les jours. Les conseils d'hygiène orale et alimentaire sont ré-expliqués. La personne qui sera en charge de réaliser le bilan bucco-dentaire lors de cette séance d'inclusion ne pourra pas le réaliser pour les autres séances (M6, M12). Une personne différente prendra le relais afin de minimiser le biais de confirmation.

À M6, nous effectuons une visite de contrôle. Cela permet de relever les critères indicateurs et de contrôler l'observance du patient. Si des lésions carieuses sont dépistées à ce stade, un assainissement de celles-ci sera effectué. Nous remettons également deux tubes de dentifrice soit au fluor, soit au xylitol, et deux brosses à dents à poils souples. Nous redonnons les conseils d'hygiène orale et alimentaire.

À M12, nous effectuons la visite de fin d'étude. Nous relevons une dernière fois les critères indicateurs, nous permettant aussi de déterminer l'observance du patient. Si des lésions carieuses sont dépistées à ce stade, un assainissement de celles-ci sera effectué. Nous procédons à l'indemnisation des frais de transport et/ou de parking. Enfin, nous réalisons une dernière séance de motivation à l'hygiène orale et alimentaire où des conseils supplémentaires pourront être dispensés puisque les patients ne feront plus parti de l'étude (utilisation de bains de bouche par exemple).

Par la suite, nous analyserons les données puis conclurons sur l'équivalence ou non d'efficacité dans la prévention carieuse d'un dentifrice au xylitol versus un dentifrice fluoré chez les patients à RCI élevé.

5.4 Identification de toutes les données sources ne figurant pas dans le dossier médical

NA.

5.5 Règles d'arrêt de la participation d'une personne

5.5.1 Critères d'arrêt prématuré de la participation d'une personne à la recherche

Le retrait de consentement, le décès du patient ou un critère d'exclusion sont les seuls critères possibles entraînant un arrêt prématuré de la participation d'une personne à la recherche. Une déviation au protocole, une survenue d'un EIG, ou toute autre situation n'est pas un critère d'arrêt prématuré de la participation d'une personne à la recherche. Les sorties d'études ne peuvent être effectives qu'après confirmation par l'investigateur et le promoteur. Ces sorties d'étude sont toujours définitives.

5.5.2 Procédures d'arrêt prématuré de la participation d'une personne à la recherche

Pour les modalités d'exploitation des données des personnes ayant arrêté prématurément l'étude, se reporter à la section statistique.

5.5.3 Critères d'arrêt d'une partie ou de la totalité de la recherche (hors considérations biostatistiques)

Une partie ou la totalité de l'étude peut être arrêtée définitivement ou temporairement sur décision de l'ANSM, du CPP, du Promoteur de l'étude.

Dans tous les cas :

- Une confirmation écrite sera envoyée à l'investigateur coordonnateur de l'étude (précisant les raisons d'arrêt prématuré),
- Toutes les personnes participant à la recherche seront informées et devront réaliser leur visite de sortie prématurée.

Pour compléter cette partie, se référer à la section « statistiques » qui présente les critères statistiques d'arrêt de la recherche.

5.6 Modalité de prise en charge des personnes à la fin de la recherche

À la fin de l'étude, les patients devront continuer leur prise en charge dentaire si nécessaire ainsi que leur suivi bucco-dentaire. Les patients seront également tenus de poursuivre les recommandations d'hygiène orale et alimentaire.

5.7 Indemnisation

Les participants de cette étude bénéficieront d'une indemnisation à hauteur de 30 €. Celle-ci prendra effet le dernier jour, soit à M12.

6. Data Management et statistiques

6.1 Recueil et traitement des données de l'étude

6.1.1 Recueil, traitement et circulation des données

Le recueil des données de chaque personne se prêtant à la recherche est réalisé par l'intermédiaire d'un cahier d'observation électronique (eCRF) ou d'un tableau numérique de récupération des données. Chaque personne responsable de ce recueil (investigateur, TEC...) :

- est identifiée dans le tableau de délégation des responsabilités de chaque centre (conservé dans le classeur investigateur)
- aura un compte « utilisateur » avec les droits informatiques spécifiques à son rôle (droit de saisir ou modifier une donnée, droit de verrouiller ou signer une page de eCRF)

La saisie, la consultation ou la modification des données ne sera possible que via les pages de l'eCRF (masques de saisie).

Ces données sont enregistrées directement de l'eCRF dans une base de données hébergée sur un serveur dédié, avec un accès contrôlé (identifiant/mot de passe) selon le rôle de l'utilisateur. Tout ajout, modification ou suppression de données sera tracé dans un fichier électronique non modifiable (la piste d'audit).

6.1.2 Identification du participant

L'investigateur principal et les co-investigateurs s'engagent à maintenir confidentielles les identités des personnes se prêtant à la recherche en leur attribuant un code.

Ce code est utilisé pour tous les eCRF et tous les documents (comptes-rendus d'examens d'imagerie, de biologie, ...) joints. C'est la seule information qui permet à postériori de faire la correspondance avec le participant.

La règle de codage est la suivante : 1ère lettre du prénom + 1ère lettre du nom + mois et année de naissance + N° de randomisation.

6.1.3 Auto-questionnaires

NA.

6.2 Statistiques

L'analyse statistique sera réalisée par un biostatisticien de la plateforme de méthodobiostatistique.

Les analyses statistiques seront réalisées avec le logiciel Stata version 18.

Une revue des données sera réalisée en fin d'étude, avant le début des analyses statistiques. Lors de cette revue seront présents : l'investigateur principal, le chef de projet, l'ARC de monitoring, le data-manager, le statisticien et toute personne concernée de près par le protocole. L'objectif sera de faire le point sur le déroulement de l'étude, sur les éventuels problèmes rencontrés et de classer les éventuelles déviations en mineures ou majeures.

6.2.1 Description des méthodes statistiques prévues, y compris du calendrier des analyses intermédiaires prévues

L'ensemble des variables sera décrit globalement et par groupe. La description comprendra les effectifs et pourcentages des modalités pour les variables qualitatives et les minimums, maximum, moyenne, écart-type et médiane pour les variables quantitatives.

Analyse du critère principal :

Dans chacun des groupes, la proportion de patients avec au moins une carie sera estimée. L'intervalle de confiance à 95% de la différence entre les proportions de chaque bras sera estimé par un modèle logistique. La borne supérieure de cet intervalle sera comparée au seuil de non-infériorité défini. Si cette borne est supérieure à 0.05, la non-infériorité du groupe « dentifrice au xylitol » par rapport au groupe « dentifrice fluoré » sera démontrée.

Critère secondaire 1 :

Régression logistique avec comme variable à expliquer, la positivité du prélèvement et comme variable explicative, le groupe de randomisation.

Critère secondaire 2 :

Régression logistique avec comme variable à expliquer, le score l'Indice de Plaque visuel de Silness, binarisé (score ≥ 2 vs . score < 2), et comme variable explicative, le groupe de randomisation.

Critère secondaire 3 :

Régression logistique avec comme variable à expliquer, le score de l'indice Gingival de Løe, binarisé (score ≥ 1 vs . score < 1), et comme variable explicative, le groupe de randomisation.

Critère secondaire 4 :

Régression logistique avec comme variable à expliquer, le signe de mauvaise observance, et comme variable explicative, le groupe de randomisation.

6.2.2 Justification statistique du nombre de sujets nécessaires

Le nombre de participants prévus est de 2880.

Les travaux de Ménard et al. 2016 (37) décrivent les motifs de consultation principaux en population générale : près de la moitié des interviewés (54,9 %) ont consulté leur chirurgien-dentiste pour un examen de contrôle ou un détartrage (52,0 % des hommes et 57,3 % des femmes; $p < 0,001$) ; 3 patients sur 10 (28,6 %) ont consulté pour un problème (gêne, douleur), 7,5 % à la suite d'un examen précédent et 9,0 % pour un autre type de raison. En France, les séries décrivent une proportion d'adultes avec au moins une dent cariée à traiter comprise entre 33 et 50 %. (38) (39)

Dans ce contexte, considérant le profil à haut risque de notre population XYLICAR (RCI élevé), mais aussi l'éducation thérapeutique prodiguée aux patients au décours de l'étude, nous inférons une prévalence d'une ou plusieurs caries dans l'année suivant l'inclusion de 30% dans le bras contrôle (Ménard et al. 2016 décrivant une prévalence de 31,3% qui incorporent majoritairement des événements cariés mais aussi probablement abcès, gingivite/parodontite, sensibilité dentaire). 30% constitue donc une statistique de référence arbitraire mais recevable.

Dans une approche de Non-Infériorité, et avec les hypothèses suivantes :

- Proportions identiques (30%) de patients avec au moins une carie à M12 dans les deux groupes
- Puissance de 90 %
- Risque alpha de 5 %
- Seuil de non-infériorité de 5%,

un effectif de 2880 patients est nécessaire.

6.2.3 Degré de signification statistique prévu

Pour l'analyse de non-infériorité sur le critère principal : la borne supérieure de l'intervalle de confiance bilatérale à 95 % de la différence entre les 2 bras sera comparé au seuil de non-infériorité fixé à 5%.

6.2.4 Critères statistiques d'arrêt de la recherche

NA.

6.2.5 Méthode de prise en compte des données manquantes, inutilisées ou non-valides

En cas d'impossibilité d'évaluer la présence de carie à M12 pour plus de 5% des patients, on utilisera une méthode d'imputation multiple pour gérer les données manquantes.

6.2.6 Gestion des modifications apportées au plan d'analyse de la stratégie initiale

Un plan d'analyse statistique sera rédigé avant le gel de la base de données et détaillera les éventuelles modifications apportées au paragraphe statistique du protocole.

6.2.7 Choix des personnes à inclure dans les analyses

Comme prévu pour les essais de non-infériorité, l'analyse portera sur la population en Per Protocol et complétée par une analyse en intention de traiter.

La population « Per protocol » correspond aux patients les plus respectueux du protocole : respect des critères d'inclusion et de non-inclusion, absence de déviations majeures au protocole et disponibilité du critère principal.

La population en « Intention de Traiter » correspond à l'ensemble des patients randomisés dans l'étude.

6.2.8 Randomisation

La randomisation sera effectuée en simple aveugle et stratifiée par **XX**. Elle sera réalisée selon un ratio 1 : 1 et sera équilibrée par blocs.

La randomisation sera réalisée sous Ennov Clinical par la connexion au site internet : <https://nantes-lrsy.hugo-online.fr/EnnovClinical/>. La connexion s'effectuera grâce à un login, un mot de passe et un numéro d'étude, délivrés par le data-manager du département Promotion de la Direction de la Recherche et de l'Innovation du CHU de Nantes. Les informations suivantes devront être renseignées :

- Première initiale du nom,
- Première initiale du prénom,
- Mois et Année de naissance,
- Respect des critères d'inclusion et de non-inclusion (oui/non ou valeurs).
- Les critères de stratification

Le numéro et le bras de randomisation seront attribués automatiquement lors de la randomisation. Une confirmation par mail sera envoyée à la personne ayant effectué la randomisation ainsi qu'à toutes les personnes concernées.

Les listes de randomisation seront réalisées par un statisticien du département Promotion de la Recherche du CHU de Nantes. Un guide explicatif de la randomisation sera disponible en ligne sous Ennov Clinical.

7. Vigilance et gestion des évènements indésirables

Au vu des faibles risques et contraintes de ce protocole, aucun évènement indésirable lié à la recherche n'est attendu.

Par conséquent, l'apparition d'un évènement indésirable associée à la prise en charge normale des personnes incluses dans ce protocole doit être signalée dans le système de vigilance approprié (pharmacovigilance, biovigilance, hémovigilance, vigilance des dispositifs médicaux, etc.).

8. Aspects administratifs et réglementaires

8.1 Droit d'accès aux données et documents source

Les données médicales de chaque personne ne seront transmises qu'au promoteur ou toute personne dûment habilitée par celui-ci, et le cas échéant aux autorités sanitaires habilitées, dans les conditions garantissant leur confidentialité.

Le promoteur et les autorités de tutelle pourront demander un accès direct au dossier médical pour vérification des procédures et/ou des données de l'essai clinique, et dans les limites autorisées par les lois et réglementations.

Les données recueillies lors de l'essai feront l'objet d'un traitement informatique, en conformité avec les exigences de la CNIL et le Règlement (UE) 2016/679 du Parlement européen et du Conseil du 27 avril 2016 relatif à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel et à la libre circulation de ces données.

8.2 Monitoring de l'essai

NA.

8.3 Inspection / Audit

Dans le cadre de la présente étude, une inspection ou un audit pourra avoir lieu. Le promoteur et/ou les centres participants doivent pouvoir donner l'accès aux données aux inspecteurs ou auditeurs.

8.4 Considérations éthiques

8.4.1 Consentement éclairé oral

L'investigateur s'engage à obtenir le consentement libre, éclairé et exprès de la personne, recueilli par oral, après lui avoir délivré l'information sur le protocole (note d'information et formulaire de recueil de consentement en annexe). Il lui remettra un exemplaire de la note d'information. La personne ne pourra être incluse dans l'étude qu'après avoir pris connaissance de la note d'information et donné son consentement oral après avoir disposé, si nécessaire, d'un temps de réflexion. L'information de la personne et son accord pour participer à la recherche devront être notés dans son dossier médical

8.4.2 Comité de Protection des Personnes

Le promoteur s'engage à soumettre le projet d'étude à l'autorisation préalable d'un Comité de Protection des Personnes (CPP).

8.5 Information aux autorités compétentes

Le présent protocole fera l'objet d'une demande d'information auprès de l'ANSM.

8.6 Amendements au protocole

Les demandes de modifications substantielles seront adressées par le promoteur pour information auprès de l'ANSM et pour autorisation/information au comité de protection des personnes concerné conformément à la loi en vigueur et ses arrêtés d'application. Le protocole modifié devra faire l'objet d'une version actualisée datée. Les formulaires d'information devront faire l'objet de modification si nécessaire.

8.7 Financement et assurance

Le promoteur assure le financement de l'étude et souscrit une police d'assurance garantissant les conséquences pécuniaires de sa responsabilité civile, conformément à la réglementation.

8.8 Règles relatives à la publication

Une copie de la publication sera remise au CHU de Nantes, promoteur de l'étude qui sera nécessairement cité. L'investigateur coordonnateur établit la liste des auteurs.

8.9 Devenir des échantillons biologiques

A la fin de la recherche, les échantillons biologiques résultant du prélèvement salivaire des patients seront détruits.

8.10 Archivage des données sources

L'investigateur doit conserver toutes les informations relatives à l'étude pour au moins **XX** ans après la fin de l'étude.

À la fin de l'étude, l'investigateur recevra une copie des données de chaque personne de son centre envoyée par le promoteur.

LISTE DES ANNEXES

1. Listing investigateurs
2. Résumé du protocole
3. Note d'information patient
4. Consignes d'hygiènes orales et alimentaires

ANNEXE 1 : LISTING DES INVESTIGATEURS

NOM ET PRÉNOM	Spécialité	Fonction	Nom de l'établissement	Nom et adresse du service de rattachement	Téléphone, fax et e-mail	N° RPPS
Dr AMADOR DEL VALLE Gilles	MCU/PH	Chef du Département de Santé Publique Responsable du DU de Pratiques Expertales Responsable de l'UIC11 Odontologie	CHU de Nantes 5 allée de l'Île Gloriette 44093 NANTES Cedex 01 Tél. : 02.40.08.33.33	UFR Odontologie de Nantes 1 place Alexis Ricordeau 44000 NANTES Tél. : 02.40.41.29.21	gilles.amadordelvalle@chu-nantes.fr	XX

ANNEXE 2 : RÉSUMÉ DU PROTOCOLE

Titre de l'étude	« Évaluation de l'efficacité d'un dentifrice au xylitol versus au fluor dans la prévention des caries chez les patients à risque carieux individuel élevé : étude de non-infériorité prospective et randomisée en simple aveugle » - XYLICAR.
Mots clés	Santé publique, xylitol, fluor, dentifrice, caries dentaires, hygiène orale, santé bucco-dentaire, prévention, Streptococcus mutans
Promoteur de l'étude	CHU DE NANTES
Investigateur principal	AMADOR DEL VALLE Gilles
Rationnel de l'étude	La pathologie carieuse est le problème de santé le plus courant dans le monde selon l'OMS. De nombreux moyens de prévention existent, dont le plus efficace reste le brossage dentaire biquotidien avec un dentifrice fluoré. Cependant, en cas de surdosage ou de mauvaise utilisation, le fluor peut s'avérer délétère au niveau du système dentaire. Le xylitol est un édulcorant naturel qui permet de prévenir les caries grâce à sa capacité à être non fermentescible par les bactéries cariogènes. Il est intéressant de se pencher sur son efficacité dans les dentifrices afin d'appréhender au mieux la prévention des caries dentaires.
Nombre de centres prévus	Nantes
Planning de l'étude	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Durée totale : 2 ans ❖ Période de recrutement : 12 mois ❖ Durée de traitement par participant : 12 mois
Type et design de l'étude	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Monocentrique ❖ Contrôlée ❖ Randomisée ❖ Simple aveugle ❖ Prospective
Nombre de cas prévisionnel	2880 participants
Objectifs de l'étude	<p><u>Objectif principal</u> : Évaluer l'efficacité du dentifrice au xylitol dans la prévention du risque carieux, versus le dentifrice au fluor, actuel Gold Standard.</p> <p><u>Objectifs secondaires</u> :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Comparaison inter-bras des taux de <i>S. mutans</i>. 2) Comparaison inter-bras de la quantité de plaque. 3) Comparaison inter-bras des tableaux de gingivite. 4) Comparaison inter-bras de l'observance des patients.
Critères de jugement	<u>Critère de jugement principal</u> : Survenue d'un processus carieux, selon la classification ICDAS

	<p><u>Critères de jugement secondaires :</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Analyse du taux de <i>S. mutans</i> salivaires 2) Analyse de l'Indice de Plaque dentaire 3) Analyse de l'Indice Gingival 4) Analyse de l'IP, l'IG et des tubes de dentifrice usagés
Produit acte interventionnel à l'étude	Dentifrice au xylitol
Produit de référence	Dentifrice au fluor
Critères principaux de sélection, d'inclusion et de non-inclusion	<p><u>Critères d'inclusion :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - patient âgé entre 18 et 65 ans - sexe indifférencié - présentant un RCI élevé - présentant des dents naturelles - présentant une cavité buccale assainie (absence de caries) - exprimant un consentement éclairé oral - parlant la langue française - affilié à un régime de sécurité sociale et une complémentaire santé <p><u>Critères de non-inclusion :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - majeurs sous tutelle - femmes enceintes / allaitantes - personnes âgées incapables de participer à la recherche en raison de leur état de santé précaire - personnes avec des prothèses valvulaires et/ou avec endocardite en anamnèse, patients avec des greffes cardiaques ou ayant développé une valvulopathie cardiaque - personnes ayant une pathologie pouvant altérer la qualité du brossage et/ou du suivi - personnes ayant une maladie systémique aiguë ou chronique ou un traitement avec des manifestations buccales potentielles, ayant une incidence au niveau des dents et de la gencive - personnes ayant suivi un traitement antibiotique au cours des deux dernières semaines - personnes ne pouvant pas respecter le calendrier de l'étude - personnes allergiques à l'un des composants des dentifrices utilisés - personnes édentées - personne sous sauvegarde de justice
Calendrier des différentes visites et des différents examens	Visite de pré-inclusion, J0, M6, M12
Balance bénéfices risques	<p>Les bénéfices des dentifrices au xylitol et fluorés sont nombreux puisqu'ils permettent d'enlever plus facilement la plaque dentaire, évitent la mauvaise haleine et diminuent l'incidence des caries. Ils participent à l'assainissement de la cavité buccale.</p> <p>Les deux dentifrices utilisés durant l'étude ne contiennent pas de Dioxyde de titane (agent colorant potentiellement perturbateur</p>

	<p>endocrinien), ni de Propylène Glycol (agent humectant potentiellement irritant). Les risques sont minimes et peuvent être ceux associés à l'utilisation quotidienne d'un dentifrice : bouche sèche, irritation.</p>
Analyse statistiques	<p>L'ensemble des variables sera décrit globalement et par groupe. La description comprendra les effectifs et pourcentages des modalités pour les variables qualitatives et les minimums, maximum, moyenne, écart-type et médiane pour les variables quantitatives.</p>

ANNEXE 3 : NOTE INFO PATIENT

NOTE D'INFORMATION POUR LA PARTICIPATION A LA RECHERCHE

- X Y L I C A R -

« Évaluation de l'efficacité d'un dentifrice au xylitol versus au fluor dans la prévention des caries chez les patients à risque carieux individuel élevé : étude de non-infériorité prospective et randomisée en simple aveugle »

**Promoteur : CHU de Nantes
Investigateur : Dr AMADOR DEL VALLE Gilles
N. Enregistrement : XX**

**Ce document est remis au patient.
Un exemplaire est conservé dans le dossier médical.**

Madame, Monsieur,

Dans le cadre de votre prise en charge dentaire au CHU de Nantes, nous vous proposons de participer à une recherche interventionnelle nommée « xylicar », qui a pour objectif d'évaluer l'efficacité du dentifrice au xylitol dans la prévention des pathologies carieuses.

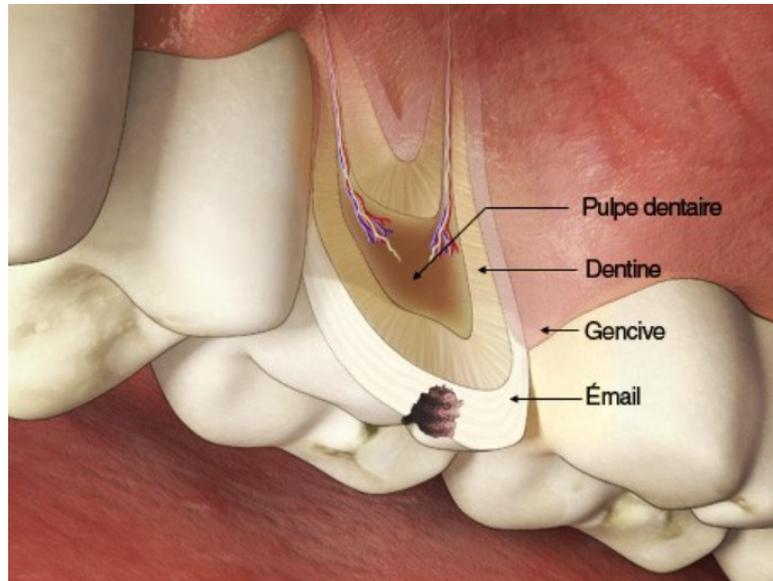
Le CHU de Nantes est le promoteur de cette recherche, c'est-à-dire qu'il en est responsable et qu'il l'organise.

Comment vous décider ?

Le chirurgien-dentiste vous a donné des explications. Elles sont résumées dans ce document intitulé « note d'information ». Nous vous invitons à le lire attentivement avant de vous décider. Si vous choisissez de participer à cette recherche, il vous sera demandé de faire part de votre consentement. Celui-ci sera enregistré dans votre dossier médical.

Pourquoi cette recherche est-elle mise en place ?

Une carie est la destruction progressive de la dent par des bactéries présentes dans la salive. Ces germes se multiplient dans la plaque dentaire et déminéralisent l'émail et la dentine.



Depuis les années 1970, la prévalence de la carie a régulièrement diminué chez les enfants et les adolescents. Désormais, les caries se concentrent chez des sujets à risque élevé qu'il est nécessaire d'identifier et de prendre en charge.

Cette population à Risque Carieux Individuel (RCI) élevé comporte au moins un des facteurs de risque suivant :

- Absence de brossage quotidien avec un 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 diminution de salive ;
- Sillons anfractueux au niveau des molaires ;
- Présence de plaque visible à l'œil nu ;
- Présence de caries (atteinte de la dentine) et/ou de lésions initiales réversibles (atteinte de l'émail).

Le dentifrice au fluor est depuis longtemps une référence dans la prévention carieuse, il permet de lutter contre les bactéries responsables des caries et induit une reminéralisation de la dent.

Le xylitol est un édulcorant naturellement non-fermentescible par les bactéries, c'est-à-dire qu'il induit leur dégénérescence. Le dentifrice au xylitol permet donc lui aussi de lutter contre les bactéries responsables des caries, et induit une reminéralisation indirecte de la dent en stimulant la production de salive. Le xylitol est d'ailleurs très souvent intégré dans les chewing-gums pour ces bienfaits. Actuellement, la majorité des dentifrices présents sur le marché contiennent du fluor, et quelques-uns du xylitol.

En quoi la recherche consiste-t-elle ?

La recherche est réalisée sous la responsabilité du Centre Hospitalier Universitaire de Nantes. L'objectif de cette étude est de démontrer qu'un dentifrice au xylitol est aussi efficace qu'un dentifrice au fluor dans la prévention des pathologies carieuses.

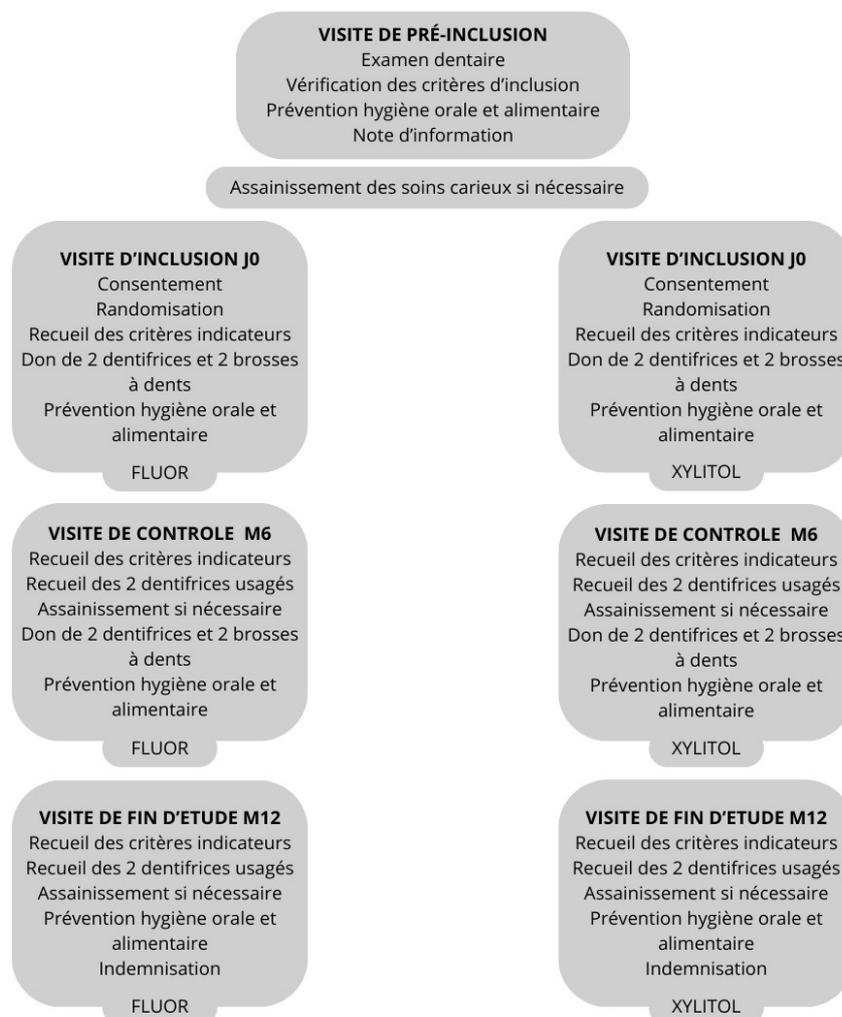
Pour cela, il sera constitué deux groupes de façon aléatoire (on appelle cela la randomisation) : un tirage au sort déterminera quel dentifrice vous recevrez. Vous ne saurez pas si vous recevrez un dentifrice au fluor ou au xylitol puisque les tubes seront anonymisés. Des brosses à dents vous seront également remises durant toute la durée nécessaire de l'étude.

Comment la recherche se déroule-t-elle ?

Vous bénéficierez d'un examen dentaire avant le démarrage de la recherche qui déterminera si vous pouvez ou non y participer.

Votre participation éventuelle à cette recherche durera 12 mois.

Déroulement des différentes visites prévues dans cette étude :



Les critères indicateurs évalués durant l'étude sont les suivants :

- Présence de caries,
- Présence de plaque dentaire (dépôt blanchâtre sur la surface de la dent),
- Présence de saignement des gencives,
- Recueil d'un échantillon salivaire pour quantifier les bactéries

Vous devrez rapporter les tubes de dentifrice usagés aux rendez-vous M6 et M12, afin de valider la bonne utilisation des produits. Si des lésions carieuses sont dépistées lors des visites M6 et M12, un assainissement pris en charge par le Centre de Soins Dentaires sera réalisé.

Participer à cette étude requiert votre adhésion et le respect du calendrier. Il est important que vous en discutiez avec l'investigateur avant de décider de votre participation.

Votre accord pour participer à cette recherche demandera de votre part que vous vous engagiez pendant toute la durée de la recherche à :

- Effectuer l'assainissement des caries, si nécessaire, avant l'inclusion à la recherche ;
- Répondre présent aux différents rendez-vous : J0 = premier jour de l'étude, M6 = sixième mois, M12 = douzième mois ;
- Effectuer un brossage biquotidien avec le dentifrice reçu et le rapporter une fois vidé aux rendez-vous M6 et M12 ;
- Respecter les consignes d'hygiène bucco-dentaire et alimentaire.

L'assainissement des caries consiste à enlever le processus carieux et le combler par un matériau temporaire, pris en charge par le Centre de Soins Dentaires de Nantes. Le soin des caries, c'est-à-dire le remplacement du matériau temporaire par un matériau définitif, sera à réaliser à votre charge.

Schéma de l'assainissement d'une carie :



carie



élimination de la carie



pose d'un matériau temporaire

Quelles sont les consignes d'hygiène bucco-dentaire et alimentaire à respecter ?

Dans le but de démontrer l'efficacité des dentifrices, il vous sera demandé de diminuer au maximum les habitudes néfastes favorisant l'apparition des caries.

Concernant les habitudes d'hygiène bucco-dentaire, il vous faudra :

- Réaliser le brossage matin et soir avec le dentifrice reçu, après le repas. Vous devrez appliquer une noisette de dentifrice sur la brosse à dents puis brosser pendant 2 minutes toutes les faces dentaires, ainsi que sur la langue, comme résumé sur la technique B.R.O.S. ci-dessous.
- Ne pas avaler le dentifrice. Une fois le brossage effectué, cracher le surplus sans rincer.
- Ne pas prêter sa brosse à dents et la changer régulièrement, tous les 3 mois.



Concernant les habitudes d'hygiène alimentaire, il vous faudra :

- Favoriser une alimentation saine et équilibrée.
- Éviter les aliments sucrés, transformés, mous et favoriser les sucres naturels riches en fibres, présent dans les fruits et les légumes.
- Éviter le grignotage entre les repas : favorisez les prises alimentaires sucrés à la fin des repas plutôt que plusieurs fois dans la journée.
- Éviter les prises alimentaires avant le coucher.
- Éviter les boissons acides ou sucrées : favorisez l'eau.
- Limiter le sucre dans le café ou le thé.

Quels sont les bénéfices attendus et risques liés à la recherche ?

Le bénéfice personnel attendu pour vous est une amélioration de l'hygiène bucco-dentaire avec une diminution du risque de développer des caries. Vous pourrez bénéficier de l'assainissement des caries au Centre de Soins Dentaires.

Les bénéfices collectifs attendus sont de proposer une alternative aux dentifrices fluorés dans la prévention des pathologies carieuses et d'améliorer les connaissances sur l'efficacité des dentifrices au xylitol.

Cette étude ne présente aucun risque pour votre santé.

Les effets indésirables connus chez l'Homme avec ces deux dentifrices sont peu fréquents et sont ceux que l'on retrouve pour tout usage de dentifrice : bouche sèche, irritation.

En cas de problème durant la recherche, vous devrez contacter :
Dr AMADOR DEL VALLE Gilles - Chef du département de Santé Publique
CHU de Nantes, 1 place Alexis Ricordeau 44093 Nantes cedex 1

Tél :

Remboursement des frais

Le remboursement des frais de déplacement et/ou de parking sera effectué lors de la dernière visite à hauteur de 30€ par participant.

Collection d'échantillons biologiques

À la fin de la recherche, les échantillons biologiques salivaires résultant de votre prise en charge ne seront pas conservés.

Que se passera-t-il en cas d'arrêt prématuré de la recherche et après la recherche ?

La recherche peut être interrompue à tout moment :

- Par les autorités de santé,
- Du fait du promoteur, le CHU de Nantes : si un élément nouveau survient, l'investigateur en sera informé et il vous transmettra alors les éléments susceptibles de modifier votre participation.
- Du fait de l'investigateur.

Quelle que soit la raison de l'interruption, l'investigateur vous informera alors des mesures à suivre si nécessaire.

Si vous décidez de participer à cette recherche, il s'agira d'un acte volontaire. Vous pourrez à tout moment décider d'arrêter votre participation, sans pénalité ni préjudice. Dans ce cas, vous devez informer l'investigateur de votre décision. Dans tous les cas, la qualité de votre prise en charge ne sera pas diminuée.

Comment vos données personnelles seront-elles traitées dans le cadre de la recherche ?

Dans le cadre de cette étude, un traitement informatique de vos données personnelles va être mis en œuvre : cela permettra d'analyser les résultats de la recherche. Pour cela, vos données médicales seront recueillies dans un fichier électronique. Afin d'assurer leur confidentialité, ces données seront identifiées par un numéro de code et vos initiales.

L'ensemble de ces données sera transmis au promoteur de la recherche (CHU de Nantes) et/ou aux personnes agissant pour son compte. Elles pourront également, dans des conditions assurant leur confidentialité, être transmises aux autorités sanitaires habilités. Ces données seront susceptibles d'être exploitées dans le cadre de publications ou de communications : dans ce cas votre anonymat sera préservé.

Si vous décidez de retirer votre consentement pour participer à la recherche, les données obtenues avant que celui-ci n'ait été retiré pourront être utilisées. Les données recueillies après le retrait de votre consentement ne seront pas utilisées pour cette recherche et resteront destinées à l'usage strict du soin.

Conformément aux dispositions de la loi relative à l'informatique aux fichiers et aux libertés (loi modifiée du 6 janvier 1978), de la loi n° 2018-493 du 20 juin 2018 relative à la protection des données personnelles et du Règlement (UE) 2016/679 du Parlement européen et du Conseil du 27 avril 2016 relatif à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel et à la libre circulation de ces données (RGPD), vous disposez d'un droit d'accès, de rectification et de limitation du traitement de vos données personnelles. Vous pouvez également porter une réclamation auprès d'une autorité de contrôle (CNIL pour la France).

Ces données pourront être utilisées lors de recherches ultérieures exclusivement à des fins scientifiques. Vous pouvez retirer votre consentement à cette utilisation ultérieure ou exercer votre faculté d'opposition à tout moment. Vous pouvez également accéder directement ou par l'intermédiaire d'un chirurgien-dentiste de votre choix à l'ensemble de vos données médicales en application des dispositions de l'article L 1111-7 du Code de la Santé Publique.

Vos données seront conservées tout au long de la recherche. Après la fin de la recherche, les données seront archivées pour une durée conforme aux dispositions réglementaires, puis détruites.

Quelles sont vos obligations pendant la recherche ?

Vous devez informer le chirurgien-dentiste de vos habitudes alimentaires et d'hygiène orale, de vos antécédents ainsi que de vos traitements.

Vous devez vous engager à respecter le calendrier de l'étude et de répondre présent aux différents rendez-vous.

Vous ne pourrez pas participer à un autre protocole de recherche clinique jusqu'à la fin de l'étude.

Vous ne pourrez pas utiliser de dentifrices différents à celui qui vous aurez reçu durant toute la durée de la recherche. De la même manière, vous ne pourrez pas consommer d'autres produits de prévention, tel que des bains de bouche ou des chewing-gums.
Vous devez être affilié ou bénéficiaire d'un régime de sécurité sociale ainsi qu'une complémentaire santé.

Le cadre réglementaire :

Cette recherche est conforme :

- Aux articles L. 1121-1 à L. 1126-12 du code de la santé publique relatifs aux recherches impliquant la personne humaine,
- À la loi « Informatique et Libertés » du 6 janvier 1978 modifiée et la loi n° 2018-493 du 20 juin 2018 relative à la protection des données personnelles.
- Au Règlement (UE) 2016/679 du Parlement européen et du Conseil du 27 avril 2016 relatif à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel et à la libre circulation de ces données (RGPD).

Vous pouvez retrouver tous ces textes sur le site <http://www.legifrance.gouv.fr>

Conformément aux dispositions réglementaires :

- Le CHU de Nantes organise cette recherche en tant que « promoteur ». Il a souscrit un contrat d'assurance garantissant sa responsabilité civile et celle de tout intervenant auprès de la compagnie HDI Global SE (Contrat n° 0100755914039 180021).
- Cette recherche a reçu l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes le **XX**.
- L'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicaments et des Produits de Santé), a également été informée de la mise en œuvre de cette étude.

En résumé :

Votre participation à cette recherche est libre. Vous pouvez décider d'y participer ou non. De plus, vous pouvez à tout moment vous retirer de cette recherche, sans préjudice. Si vous décidez de refuser de participer à la recherche ou si vous décidez d'arrêter votre participation pendant la recherche :

- Cela n'aura aucune conséquence sur la qualité des soins qui vous seront donnés.
- Vous devez simplement en informer l'investigateur.

Lorsque vous aurez lu cette note d'information et obtenu les réponses aux questions que vous vous posez en interrogeant l'investigateur et le personnel médical, il vous sera proposé de donner votre consentement oral.

Votre participation, au cas où vous donneriez votre accord, ne pourra vous être confirmée qu'à la condition que vous remplissiez tous les critères d'inclusion pour participer à cette recherche.

Nous vous prions d'agréer, Madame, Monsieur, l'expression de nos sentiments les plus respectueux.

Dr AMADOR DEL VALLE Gilles, chirurgien-dentiste coordonnateur et investigateur principal,
et toute l'équipe médicale en charge de cette recherche.

Vos contacts

Promoteur de la recherche	CHU de Nantes 5 allée de l'Île Gloriette 44093 NANTES Cedex 01 Tél. : 02.40.08.33.33 Internet : www.chu-nantes.fr
Investigateur principal / coordonnateur de la recherche	Dr AMADOR DEL VALLE Chef du département de Santé Publique 44093 NANTES Cedex 1 Tél :
Délégué à la protection des données	A l'attention du DPO CHU de Nantes 5 allée de l'Île Gloriette 44093 NANTES Cedex 01 Tél. : 02.40.08.33.33 Internet : www.chu-nantes.fr
CNIL- Commission nationale de l'Informatique et des libertés	CNIL 3 Place de Fontenoy TSA 80715 75334 PARIS Cedex 07 Tél. : 01.53.73.22.22

ANNEXE 5 : CONSIGNES D'HYGIÈNE ORALE ET ALIMENTAIRE

Hygiène orale :

- Effectuez le brossage des dents 2 à 3 fois par jour, tous les jours, après les repas, avec un dentifrice fluoré pendant 3mn, sur toutes les surfaces dentaires et la langue. Cf démonstration méthode B.R.O.S.
- Ne pas avaler. Crachez sans rincer le dentifrice.
- Le brossage peut être complété par un bain de bouche sans alcool, ne pas rincer le bain de bouche.
- Utilisez de manière régulière le fil dentaire ou des brossettes interdentaires.
- Si pas de possibilité de brossage des dents après une prise alimentaire ou consommation de boisson sucrée, prendre une gomme à mâcher sans sucre à base de xylitol.
- Ne pas prêter sa brosse à dents et la changer régulièrement, tous les 3 mois.
- Avoir un suivi régulier chez le dentiste, au moins une visite tous les ans. Ne pas attendre d'avoir mal avant de consulter.

Hygiène alimentaire :

- Favorisez une alimentation saine et équilibrée.
- Évitez les aliments sucrés, transformés, mous et favorisez les sucres naturels riches en fibres, présent dans les fruits et les légumes.
- Évitez le grignotage entre les repas, favorisez les prises alimentaires sucrées à la fin des repas plutôt que plusieurs fois dans la journée.
- Évitez les boissons acides ou sucrées, favorisez l'eau.
- Évitez les prises alimentaires avant le coucher.
- Limitez le sucre dans le café ou le thé.

Appliquons 6 gestes barrières pour notre santé bucco-dentaire !



- 1 Un brossage de vos dents matin et soir pendant 2 minutes pour désorganiser le biofilm bactérien et limiter sa nocivité
- 2 Le dentifrice au fluor, votre meilleur allié à la fois pour renforcer la structure minérale de la dent et pour son action antibactérienne
- 3 Un nettoyage minutieux des espaces interdentaires, où prolifère la plaque bactérienne, avec du fil dentaire ou des brossettes avant le brossage
- 4 Une alimentation équilibrée sans grignotage pour limiter les attaques acides bactériennes sur les tissus dentaires
- 5 Et bien sûr, un contrôle annuel chez votre chirurgien-dentiste, dès l'âge de 1 an, pour prévenir et dépister les infections carieuses et parodontales
- 6 En complément : un chewing-gum sans sucres après chaque prise alimentaire et un bain de bouche sans alcool le soir pour une protection nocturne

IV. CONCLUSION

Le fluor possède une action cariostatique avérée, de par son action de reminéralisation, son effet bactéricide et sa tendance à diminuer la solubilité de l'émail en milieu acide.

Le xylitol possède également un fort pouvoir cariostatique, grâce à sa capacité à être non fermentescible par *Streptococcus mutans*, et des bactéries cariogènes en général.

Le xylitol peut-il donc remplacer le fluor ?

Une fois le protocole de recherche réalisé, les résultats obtenus permettront d'apporter des éléments de réponse. Si l'hypothèse de départ est validée, alors le protocole de recherche aura permis de démontrer que le xylitol dans les dentifrices peut s'avérer aussi efficace que le fluor dans la prévention carieuse chez des patients à Risque Carieux Individuel élevé. Les biais potentiels étant nombreux, le protocole se doit être robuste afin de ne pas conclure de façon erronée. C'est l'objet de ce travail.

Il reste néanmoins difficilement envisageable la réalisation d'une telle étude : le nombre de participants élevés pour avoir des conclusions fiables entraîne un budget total conséquent.

De plus, il paraît judicieux de se demander si une action combinée du fluor et du xylitol dans les dentifrices ne serait pas plus profitable. En effet, l'association de ces deux actifs permettrait de pallier aux manquements de chacun.

En définitive, d'autres recherches sont nécessaires afin de récolter des données suffisamment nombreuses et tangibles sur les bienfaits du xylitol, et de perfectionner l'arsenal préventif bucco-dentaire. Cette étude laisse donc entrevoir de nombreuses opportunités d'amélioration en terme de santé publique en France, et dans le monde.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Selon l'OMS, le défaut de soins bucco-dentaires touche près de la moitié de la population mondiale [Internet]. [cité 12 déc 2023]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news/item/18-11-2022-who-highlights-oral-health-neglect-affecting-nearly-half-of-the-world-s-population>
2. risque_carieux_synthese_recos.pdf [Internet]. [cité 18 déc 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/risque_carieux_synthese_recos.pdf
3. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 19 déc 2023]. Stratégies de prévention de la carie dentaire. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_991247/fr/strategies-de-prevention-de-la-carie-dentaire
4. Thibaut M. Le point sur le Xylitol en odontologie. [S.l.]: [s.n.]; 2014. 1 vol. (64 f.).
5. Fluor_et_sante_bucco-dentaire_situation_en_France.pdf [Internet]. [cité 20 févr 2024]. Disponible sur: https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/Fluor_et_sante_bucco-dentaire_situation_en_France.pdf
6. Franceinfo [Internet]. 2019 [cité 22 oct 2022]. Le fluor, un ami qui ne vous veut pas que du bien. Disponible sur: https://www.francetvinfo.fr/sante/soigner/le-fluor-un-ami-qui-ne-vous-veut-pas-que-du-bien_3414365.html
7. Société Française de Rhumatologie [Internet]. [cité 20 févr 2024]. Ma.75 - Les complications neurologiques de la fluorose osseuse. Disponible sur: <http://mediatheque.larhumatologie.fr/mediatheque/media.aspx?mediaId=6149&channel=5730>
8. Pollick H. The Role of Fluoride in the Prevention of Tooth Decay. *Pediatr Clin North Am* [Internet]. 1 oct 2018 [cité 23 janv 2024];65(5):923-40. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0031395518300774>
9. Toumba KJ, Twetman S, Splieth C, Parnell C, Van Loveren C, Lygidakis NA. Guidelines on the use of fluoride for caries prevention in children: an updated EAPD policy document. *Eur Arch Paediatr Dent* [Internet]. déc 2019 [cité 24 janv 2024];20(6):507-16. Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/s40368-019-00464-2>
10. Holmbom B. Un édulcorant salubre issu du bois de bouleau.
11. corriges_synthese_carie_dentaire_version_postcollege-10sept2010.pdf [Internet]. [cité 24 janv 2024]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2010-10/corriges_synthese_carie_dentaire_version_postcollege-10sept2010.pdf
12. Nayak PA, Nayak UA, Khandelwal V. The effect of xylitol on dental caries and oral flora. *Clin Cosmet Investig Dent* [Internet]. 10 nov 2014 [cité 8 nov 2022];6:89-94. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4232036/>
13. Chavan S, Lakashminarayan N, Kemparaj U. Effect of Chewing Xylitol Containing and Herbal Chewing Gums on Salivary Mutans Streptococcus Count among School Children. *Int J Prev Med*. 2015;6:44.

14. Lee SH, Choi BK, Kim YJ. The cariogenic characters of xylitol-resistant and xylitol-sensitive *Streptococcus mutans* in biofilm formation with salivary bacteria. *Arch Oral Biol* [Internet]. 1 juin 2012 [cité 7 déc 2023];57(6):697-703. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S000399691100402X>
15. Roberts MC, Riedy CA, Coldwell SE, Nagahama S, Judge K, Lam M, et al. How xylitol-containing products affect cariogenic bacteria. *J Am Dent Assoc* 1939. avr 2002;133(4):435-41; quiz 492-3.
16. Trahan L. Xylitol: a review of its action on *mutans streptococci* and dental plaque--its clinical significance. *Int Dent J*. févr 1995;45(1 Suppl 1):77-92.
17. Assev S, Stig S, Scheie AA. Cariogenic traits in xylitol-resistant and xylitol-sensitive *mutans streptococci*. *Oral Microbiol Immunol*. avr 2002;17(2):95-9.
18. Alamoudi NM, Hanno AG, Sabbagh HJ, Masoud MI, Almushayt AS, El Derwi DA. Impact of maternal xylitol consumption on *mutans streptococci*, plaque and caries levels in children. *J Clin Pediatr Dent*. 2012;37(2):163-6.
19. Masalin K. Caries-risk-reducing effects of xylitol-containing chewing gum and tablets in confectionery workers in Finland. *Community Dent Health*. mars 1992;9(1):3-10.
20. Alanen P, Isokangas P, Gutmann K. Xylitol candies in caries prevention: results of a field study in Estonian children. *Community Dent Oral Epidemiol*. juin 2000;28(3):218-24.
21. ALHumaid J, Bamashmous M. Meta-analysis on the Effectiveness of Xylitol in Caries Prevention. *J Int Soc Prev Community Dent*. 2022;12(2):133-8.
22. Milgrom P, Ly KA, Tut OK, Mancl L, Roberts MC, Briand K, et al. Xylitol pediatric topical oral syrup to prevent dental caries: a double-blind randomized clinical trial of efficacy. *Arch Pediatr Adolesc Med*. juill 2009;163(7):601-7.
23. Azarpazhooh A, Limeback H, Lawrence HP, Shah PS. Xylitol for preventing acute otitis media in children up to 12 years of age. *Cochrane Database Syst Rev*. 9 nov 2011; (11):CD007095.
24. ElSalhy M, Sayed Zahid I, Honkala E. Effects of xylitol mouthrinse on *Streptococcus mutans*. *J Dent*. déc 2012;40(12):1151-4.
25. The effect of xylitol toothpaste on the oral cavity environment [Internet]. [cité 7 déc 2023]. Disponible sur: [https://web.archive.org/web/20180422093704id_/http://www.jmpiasi.ro/2005/13\(1-2\)/12.pdf](https://web.archive.org/web/20180422093704id_/http://www.jmpiasi.ro/2005/13(1-2)/12.pdf)
26. Chi DL, Tut O, Milgrom P. Cluster-randomized xylitol toothpaste trial for early childhood caries prevention. *J Dent Child Chic Ill*. 2014;81(1):27-32.
27. Hr M. ORAL HEALTH POLICIES: USE OF XYLITOL.
28. Söderling E, Pienihäkkinen K. Effects of xylitol and erythritol consumption on *mutans streptococci* and the oral microbiota: a systematic review. *Acta Odontol Scand* [Internet]. 16 nov 2020 [cité 7 déc 2023];78(8):599-608. Disponible sur: <https://doi.org/10.1080/00016357.2020.1788721>

29. Groot A de. Contact Allergy to (Ingredients of) Toothpastes. Dermatitis [Internet]. 1 avr 2017 [cité 7 févr 2024]; Disponible sur: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1097/DER.0000000000000255>
30. Zirwas MJ, Otto S. Toothpaste Allergy Diagnosis and Management. J Clin Aesthetic Dermatol [Internet]. mai 2010 [cité 7 févr 2024];3(5):42-7. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2922711/>
31. Runnel R, Mäkinen KK, Honkala S, Olak J, Mäkinen PL, Nömmela R, et al. Effect of three-year consumption of erythritol, xylitol and sorbitol candies on various plaque and salivary caries-related variables. J Dent [Internet]. 1 déc 2013 [cité 11 déc 2023];41(12):1236-44. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0300571213002455>
32. Mäkinen KK, Saag M, Isotupa KP, Olak J, Nömmela R, Söderling E, et al. Similarity of the effects of erythritol and xylitol on some risk factors of dental caries. Caries Res. 2005;39(3):207-15.
33. Duane B. Xylitol and caries prevention. Evid Based Dent. juin 2015;16(2):37-8.
34. Forssten SD, Björklund M, Ouwehand AC. Streptococcus mutans, Caries and Simulation Models. Nutrients [Internet]. 2 mars 2010 [cité 7 févr 2024];2(3):290-8. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3257652/>
35. Savi De Tove MM, Bakayoko-Ly R, Koffi N'Guessan A. Relations entre le flux salivaire et le taux élevé des Streptocoques mutans et des Lactobacilles salivaires chez l'enfant diabétique de type 1. Médecine Buccale Chir Buccale [Internet]. janv 2013 [cité 17 janv 2024];19(1):3-6. Disponible sur: <https://www.jomos.org/10.1051/mbcb/2012032>
36. Brigonnet S. Les dentifrices: aspects toxicologiques.
37. Ménard C. Santé bucco-dentaire des adultes.
38. Dupré C, Guéguen R, Roland E. P13-3 - La santé bucco-dentaire des adultes de 35 à 44 ans examinés dans les Centres d'examens de santé entre 1999 et 2003. Rev Epidemiol Sante Publique - REV EPIDEMIOLOGIE SANTE PUBL. 1 août 2006;54:103-103.
39. Tubert-Jeannin S, Riordan PJ, Morel-Papernot A, Roland M. Dental status and oral health quality of life in economically disadvantaged French adults. Spec Care Dent Off Publ Am Assoc Hosp Dent Acad Dent Handicap Am Soc Geriatr Dent. 2004;24(5):264-9.

RÉFÉRENCES ICONOGRAPHIQUES

Figure 1 : Représentation du composé chimique fluorure de sodium.

Figure 2 : Structure linéaire de la molécule de xylitol.

Figure 3 : Transformation du xylane en xylose puis xylitol. Holmbom B. Un édulcorant salubre issu du bois de bouleau. <https://new.societechimiquedefrance.fr/wp-content/uploads/2019/12/2002-nov-dec-258-259-NT11-Holmbom.pdf>

Figure 4 : L'effet du xylitol sur *S. mutans*. Le xylitol (1) pénètre dans la cellule via le système fructose phosphotransférase (2), produisant du phosphate de xylitol (3), qui est toxique et est expulsé de la cellule. Cela entraîne une réduction de la croissance et une altération des fonctions cellulaires (4,5). <https://www.semanticscholar.org/paper/Microbiological-effects-and-clinical-use-of-xylitol-Tapiainen/6e5acdc8b4c4a1519d4bd613eed6a1dfb8ac05a0/figure/2>

Figure 5 : Estimation du coût total de l'étude clinique XYLICAR.

NANTES UNIVERSITÉ
UNITÉ DE FORMATION ET DE RECHERCHE D'ODONTOLOGIE

Vu le Président du Jury,

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Vu le Doyen,

Pr Assem SOUEIDAN

METENIER (Claire). - Le xylitol peut-il remplacer le fluor ? - 71f. ; 5ill. ; 0tbl. ; 39ref. ; 30cm
(Thèse : Chir. Dent. ; Nantes ; 2024)

RÉSUMÉ : Malgré les nombreuses avancées en terme de prévention dentaire dans les pays industrialisés, la pathologie carieuse touche encore environ 2,5 milliards de personnes dans le monde selon l’OMS.

Depuis longtemps, le fluor est considéré comme le Gold Standard dans la prévention des caries. Ses atouts ne sont plus à démontrer mais un surdosage ou une mauvaise utilisation peuvent entraîner des effets délétères au niveau du système dentaire. De nos jours, une population grandissante de patients est à la recherche d’alternatives plus « naturelles ».

Le xylitol, un édulcorant naturel issu du bois de bouleau, est de plus en plus utilisé dans la prévention de cette pathologie, notamment sous forme de gomme à mâcher. Lors de sa consommation, il est ingéré par les bactéries buccales mais il ne peut pas être fermenté par celles-ci. Il induit la dégénérescence des bactéries cariogènes et réduit leur multiplication. Ses propriétés anti-cariogène, cariostatique, bactériostatique et bactéricide en font un très bon moyen de lutte contre l’apparition des caries dentaires.

Ce travail consiste en l’analyse critique de l’action cariostatique du fluor et du xylitol ainsi que l’élaboration d’un protocole de recherche clinique sur l’équivalence d’efficacité de ces deux actifs dans les dentifrices.

RUBRIQUE DE CLASSEMENT : Santé publique

MOT CLÉS MESH

Santé publique – Public health

Dentifrice - Toothpaste

Hygiène orale - Oral health

Hygiène bucco-dentaire – Oral hygiene

Xylitol - Xylitol

Fluor - Fluorine

Prévention - Preventive

Caries dentaires – Dental caries

Streptococcus mutans – Streptococcus mutans

JURY

Président : Professeur SOUEIDAN Assem

Assesseur : Docteur VERNER Christian

Assesseur : Docteur CLOUET Roselyne

Directeur : Docteur AMADOR DEL VALLE Gilles