

UNIVERSITE TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE

ANNEE 2020

Thèse N°2020 TOU3 3060

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

Présentée et soutenue publiquement

par

Cindy FAUX

Le 23/11/2020

SANTE ORALE ET DECLIN COGNITIF

Etude pilote : Mona Lisa PERIOCODE

Directrices de thèse : Dr Sara LAURENCIN-DALICIEUX. Pr Cathy NABET

JURY

Président : Pr Cathy NABET

1^{er} assesseur : Dr Sara LAURENCIN-DALICIEUX

2^{ème} assesseur : Dr Jean-Noël VERGNES

3^{ème} assesseur : Dr Loïc CALVO

Faculté de Chirurgie Dentaire

➔ DIRECTION

DOYEN

M. Philippe POMAR

ASSESEUR DU DOYEN

Mme Sabine JONOT

Mme Sara DALICIEUX-LAURENCIN

CHARGÉS DE MISSION

M. Karim NASR (Innovation Pédagogique)

M. Olivier HAMEL (Maillage Territorial)

M. Franck DIEMER (Formation Continue)

M. Philippe KEMOUN (Stratégie Immobilière)

M. Paul MONSARRAT (Intelligence Artificielle)

PRÉSIDENTE DU COMITÉ SCIENTIFIQUE

Mme Cathy NABET

DIRECTRICE ADMINISTRATIVE

Mme Muriel VERDAGUER

➔ PERSONNEL ENSEIGNANT

➔ HONORARIAT

DOYENS HONORAIRES

M. Jean LAGARRIGUE +

M. Jean-Philippe LODTER +

M. Gérard PALOUDIER

M. Michel SIXOU

M. Henri SOULET

➔ ÉMÉRITAT

M. Damien DURAN

Mme Geneviève GRÉGOIRE

M. Gérard PALOUDIER

Section CNU 56 : Développement, Croissance et Prévention

56.01 ODONTOLOGIE PÉDIATRIQUE et ORTHOPÉDIE DENTO-FACIALE (Mme Isabelle BAILLEUL-FORESTIER)

ODONTOLOGIE PÉDIATRIQUE

Professeurs d'Université : Mme Isabelle BAILLEUL-FORESTIER, M. Frédéric VAYSSE

Maîtres de Conférences : Mme Emmanuelle NOIRRI-ESCLASSAN, Mme Marie- Cécile VALERA, M. Mathieu MARTY

Assistants : Mme Alice BROUTIN, Mme Marion GUY-VERGER

Adjointes d'Enseignement : M. Sébastien DOMINE, M. Robin BENETAH, M. Mathieu TESTE, Mme. Chiara CECCHIN-ALBERTONI

ORTHOPÉDIE DENTO-FACIALE

Maîtres de Conférences : M. Pascal BARON, Mme Christiane LODTER, M. Maxime ROTENBERG

Assistants : Mme Isabelle ARAGON, Mme Anaïs DIVOL,

56.02 PRÉVENTION, ÉPIDÉMIOLOGIE, ÉCONOMIE DE LA SANTÉ, ODONTOLOGIE LÉGALE (Mme NABET Catherine)

Professeurs d'Université : M. Michel SIXOU, Mme Catherine NABET, M. Olivier HAMEL

Maître de Conférences : M. VERGNES Jean-Noël

Assistant : M. Julien ROSENZWEIG

Adjointes d'Enseignement : M. Alain DURAND, Mlle. Sacha BARON, M. Romain LAGARD, Mme FOURNIER Géromine, M. Fabien BERLIOZ

Section CNU 57 : Chirurgie Orale, Parodontologie, Biologie Orale

57.01 CHIRURGIE ORALE, PARODONTOLOGIE, BIOLOGIE ORALE (M. Bruno COURTOIS)

PARODONTOLOGIE

Maîtres de Conférences : M. Pierre BARTHET, Mme Sara DALICIEUX-LAURENCIN, Mme Alexia VINEL

Assistants : Mme. Charlotte THOMAS, M. Joffrey DURAN

Adjointes d'Enseignement : M. Loïc CALVO, M. Christophe LAFFORGUE, M. Antoine SANCIER, M. Ronan BARRE, Mme Myriam KADDECH, M. Matthieu RIMBERT

CHIRURGIE ORALE

Professeur d'Université : Mme Sarah COUSTY
Maîtres de Conférences : M. Philippe CAMPAN, M. Bruno COURTOIS
Assistants : Mme Léonore COSTA-MENDES, M. Clément CAMBRONNE
Adjoint d'Enseignement : M. Gabriel FAUXPOINT, M. Amaud L'HOMME, Mme Marie-Pierre LABADIE, M. Luc RAYNALDY,
M. Jérôme SALEFRANQUE,

BIOLOGIE ORALE

Professeur d'Université : M. Philippe KEMOUN
Maîtres de Conférences : M. Pierre-Pascal POULET, M. Vincent BLASCO-BAQUE
Assistants : M. Antoine TRIGALOU, Mme Inessa TIMOFEEVA, M. Matthieu MINTY, Mme. Cécile BLANC
Adjoint d'Enseignement : M. Mathieu FRANC, M. Hugo BARRAGUE, M. Maxime LUIS

Section CNU 58 : Réhabilitation Orale

58.01 DENTISTERIE RESTAURATRICE, ENDODONTIE, PROTHESES, FONCTIONS-DYSFONCTIONS, IMAGERIE, BIOMATERIAUX (M. Serge ARMAND)

DENTISTERIE RESTAURATRICE, ENDODONTIE

Professeur d'Université : M. Franck DIEMER
Maîtres de Conférences : M. Philippe GUIGNES, Mme Marie GURGEL-GÉORGELIN, Mme Delphine MARET-COMTESSE
Assistants : Mme Pauline PECQUEUR, M. Jérôme FISSE, M. Sylvain GAILLAC, Mme Sophie BARRERE
M. Dorian BONNAFOUS, Mme. Marion SAUCOURT
Adjoint d'Enseignement : M. Eric BALGUERIE, M. Jean-Philippe VALLET, M. Rami HAMDAN, M. Romain DUCASSE

PROTHÈSES

Professeurs d'Université : M. Serge ARMAND, M. Philippe POMAR
Maîtres de Conférences : M. Jean CHAMPION, M. Rémi ESCLASSAN, M. Florent DESTRUHAUT
Assistants : M. Victor EMONET-DENAND, M. Antonin HENNEQUIN, M. Bertrand CHAMPION,
Mme Caroline DE BATAILLE, Mme Margaux BROUTIN
Assistant Associé : M. Antoine GALIBOURG,
Adjoint d'Enseignement : M. Christophe GHRENASSIA, Mme Marie-Hélène LACOSTE-FERRE, M. Laurent GINESTE, M. Olivier LE GAC, M. Louis Philippe GAYRARD, M. Jean-Claude COMBADAZOU, M. Bertrand ARCAUTE,
M. Eric SOLYOM, M. Michel KNAFO, M. Alexandre HEGO DEVEZA

FONCTIONS-DYSFONCTIONS, IMAGERIE, BIOMATERIAUX

Maîtres de Conférences : Mme Sabine JONJOT, M. Karim NASR, M. Paul MONSARRAT
Assistants : M. Thibault CANCEILL, M. Julien DELRIEU
Adjoint d'Enseignement : M. Yasin AHMED, Mme Sylvie MAGNE, M. Thierry VERGÉ, Mme Josiane BOUSQUET

Mise à jour pour le 05 Octobre 2020

REMERCIEMENTS

A mes parents, qui m'ont accompagné et encouragé durant toutes mes études.

A ma sœur, qui est tout le temps là pour moi avec ses conseils de grande sœur.

A mon grand-père, toujours en forme, du haut de ses 88 ans.

A mes grand-mères, qui veillent sur moi de là-haut.

A Dimitri, mon petit singe.

A Chloé, ma meilleure amie.

A ma binôme de clinique et mes collègues de promotion.

A notre Présidente de Jury,

Madame le Professeur NABET Cathy

Professeur des Universités, Praticien hospitalier d'Odontologie,

Docteur en Chirurgie Dentaire,

Diplôme d'Etudes Approfondies de Santé Publique – Epidémiologie

Docteur de l'Université Paris XI,

Habilitation à Diriger des Recherches (HDR),

Lauréate de la Faculté de Médecine,

Lauréate de l'Université Paul Sabatier,

Lauréate de l'Académie Nationale de Chirurgie Dentaire.

*Vous nous avez fait l'honneur d'accepter la présidence de
ce jury et la codirection de cette thèse,
nous vous en remercions très sincèrement.*

*Nous vous exprimons également nos remerciements
pour votre disponibilité, votre implication
et votre sympathie à notre égard.*

*Nous vous prions de trouver ici le témoignage de notre
gratitude et de notre profond respect.*

A notre Jury,

Madame le Docteur LAURENCIN-DALICIEUX Sara

Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier d'Odontologie,

Docteur en Chirurgie Dentaire,

Docteur de l'Université Paul Sabatier,

Diplôme Universitaire de Parodontologie,

Lauréate de l'Université de Paul Sabatier.

*Vous nous avez fait l'honneur de diriger cette thèse et
c'est avec la plus grande affection
que nous vous en remercions.*

*Nous vous exprimons également nos remerciements pour
votre implication, votre réactivité
lors des relectures de cette thèse.*

*Veuillez recevoir ici l'assurance de notre sincère reconnaissance pour
votre aide qui nous ont été précieuses.*

A notre Jury,

Monsieur le Docteur VERGNES Jean-Noël

Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier d'Odontologie,

Docteur en Epidémiologie,

Docteur en Chirurgie Dentaire,

Professeur associé, Oral Health and Society Division, Université McGill –Montréal,
Québec – Canada,

Maîtrise de Sciences Biologiques et Médicales,

Master2 Recherche – Epidémiologie clinique,

Diplôme d'Université de Recherche Clinique Odontologique,

Lauréat de l'Université Paul Sabatier

*Nous vous remercions d'avoir accepté de siéger à ce jury
et de l'intérêt que vous portez à cette thèse.*

*Nous vous sommes reconnaissants de la patience
dont vous faites preuve lors de la prise en charge des patients au CHU.*

*Nous gardons un très bon souvenir de votre enseignement
avec cette approche globale du patient.*

Veillez trouver par ces quelques mots l'expression de notre profond respect.

A notre Jury,

Monsieur le Docteur CALVO Loïc

Adjoint d'Enseignement à la Faculté de Chirurgie Dentaire de Toulouse,

Ex Assistant Hospitalo-Universitaire d'Odontologie,

Docteur en Chirurgie Dentaire,

Maitrise de Sciences Biologiques et Médicales,

DEA spécialité : Anthropologie sociale et historique de l'Europe,

Certificat d'Etudes Supérieures de Chirurgie Dentaire Parodontologie,

Diplôme d'Université de parodontologie et d'implantologie,

Diplôme Universitaire de formation à la recherche épidémiologique en odontologie

Lauréat de l'Université,

Président de la SFPIO Midi-Pyrénées,

Formateur campus ITI.

*C'est avec la plus grande sympathie à votre égard que
nous vous remercions d'avoir accepté de siéger dans ce jury.
Nous vous remercions également d'avoir été notre maitre de stage,
nous vous remercions pour tous vos conseils
autant sur la prise en charge des patients que sur la gestion du cabinet.
Soyez assurée de tout notre respect
pour votre aide et votre disponibilité.*

TABLE DES MATIERES

Introduction.....	11
1 PERIOCODE (<i>annexe A</i>).....	14
1.1 Objectifs.....	14
1.2 Matériels et méthodes.....	15
1.2.1 Population.....	15
1.2.2 Recueil des données.....	16
1.2.3 Analyse statistique.....	21
2 Résultats.....	21
2.1 Description de la population.....	22
2.1.1 Etat bucco-dentaire.....	22
2.1.2 Facteurs généraux.....	25
2.1.3 Facteurs comportementaux.....	27
2.1.4 Facteurs cognitifs.....	31
2.2 Relations avec la maladie parodontale.....	36
2.2.1 Relations entre maladie parodontale et état bucco-dentaire.....	37
2.2.2 Relations entre maladie parodontale et facteurs généraux.....	38
2.2.3 Relations entre maladie parodontale et facteurs cognitifs.....	40
2.3 Relations entre OHAT (Oral Health Assessment Tool) et facteurs cognitifs.....	42
2.4 Analyse de sensibilité : Fréquence de la maladie parodontale dans notre population.....	43
3 Discussion.....	45
3.1 Méthodologie.....	45
3.2 Limites.....	45
3.3 Résultats.....	46
Conclusion.....	51
Références bibliographiques.....	52
Annexes.....	58
Annexe A : Protocole de recherche non interventionnelle.....	58
Annexe B : Financement.....	87
Annexe C : Notice d'information.....	88
Annexe D : Formulaire de consentement.....	92
Annexe E : Résumé de l'étude Mona Lisa – PREDOR.....	97
Annexe F : Cahier d'observation.....	99
Annexe G : Grille OHAT.....	102
Annexe H : Questionnaire GOHAI.....	103
Annexe I : Tableau des études prouvant une relation entre maladie parodontale et déclin cognitif.....	104

Introduction

Selon les données de l'Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques (INSEE), depuis les années 70, nous sommes dans une ère où l'allongement de l'espérance de vie et la baisse de la natalité provoque un vieillissement démographique de la population. En 2018, la France comptait 67 187 millions d'habitants, dont 19,6% étaient âgés de plus de 65 ans (1). En 2017, l'espérance de vie à la naissance était de 85,3 ans pour les femmes et de 79,5 ans pour les hommes (2). Ces chiffres poussent la recherche biomédicale à s'orienter vers des moyens d'améliorer la longévité, sans augmenter les maladies liées à l'âge et la dépendance.

En effet, avec l'avancée en âge, la population se partage en trois groupes ; les personnes âgées dites « robustes », caractérisées par un vieillissement réussi, les dites « dépendantes et malades », souvent retrouvées en institutions médicalisées, et les dites « fragiles », définies comme ayant un haut risque d'entrée dans la dépendance. Ces deux derniers groupes représentent environ 30% des personnes âgées et peuvent être sujets à développer une forme de dépendance liée au déclin cognitif.

Selon la HAS, le déclin cognitif est défini comme une altération d'une ou plusieurs fonctions cognitives, quel que soit le mécanisme en cause, son origine ou sa réversibilité. Il peut être d'origine neurologique, psychiatrique ou médicamenteuse. Le DMS-V définit le trouble neurocognitif (TNC) comme une réduction acquise, significative et évolutive des capacités dans un ou plusieurs domaines cognitifs. Ce déclin cognitif est persistant, non expliqué par une dépression ou des troubles psychotiques, souvent associé à un changement de comportement, de personnalité. Nous pouvons distinguer des TNC majeurs, anciennement appelé démence et caractérisés par une perte d'autonomie, et des TNC légers, qui augmentent le risque d'apparition de démence. Le terme de démence regroupe plusieurs pathologies dont la maladie d'Alzheimer qui est une maladie neurodégénérative (3,4). Selon certaines études, nous estimons la prévalence des démences en Europe, toutes causes confondues, à 6,4% de la population de plus de 65 ans et celle de la maladie d'Alzheimer à 4,4% (5–7). Et selon Santé Publique France, nous estimons à 1 million le nombre de personnes de plus de 65 ans atteintes de la maladie d'Alzheimer en France soit un taux de prévalence de 60 ‰ (8).

Au-delà des conséquences du vieillissement sur le système nerveux, nous pouvons également observer les répercussions du vieillissement sur le métabolisme cellulaire et le système immunitaire. En effet, la mise en jeu de certaines interleukines est altérée. Nous observons une diminution de production d'IL-2 et IL-4 et une augmentation d'IL-6 (9). Le vieillissement des tissus et la diminution de l'immunité ont pour répercussion de faciliter l'installation de pathologies chroniques comme la parodontite. En effet, entre 2009 et 2012 aux Etats-Unis, la prévalence de la parodontite était de 45% chez les adultes âgés de 30 ans et plus et de 68% chez les adultes âgés de 65 ans et plus (10).

La pathogenèse de la maladie parodontale est décrite comme un déséquilibre entre l'immunité du patient et un biofilm bactérien sous-gingival dysbiotique, composé entre autres de parodontopathogènes (*Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola* et *Tannerella forsythia*...) (11). L'inflammation résultante est responsable de la destruction du système d'attache de la dent pouvant aller jusqu'à la perte de celle-ci.

Plusieurs études laissent penser à une éventuelle association entre la maladie parodontale et la maladie d'Alzheimer. Certains chercheurs ont réussi à mettre en évidence ce lien cliniquement en effectuant une étude d'observation transversale sur une population âgée de plus de 60 ans. Un taux sérique élevé d'IgG de *Porphyromonas gingivalis* (Pg) serait associé à de mauvaises performances aux tests cognitifs et des signes de démences tels que ceux observés chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer (12–14). Une étude sur l'expression d'IgG sériques de pathogènes du microbiote parodontal a révélé qu'un taux sérique élevé d'IgG d'*Actinomyces naeslundii* serait associé à un risque accru de développer une maladie d'Alzheimer (15).

Deux mécanismes seraient susceptibles de contribuer à la progression de la maladie d'Alzheimer via la maladie parodontale (16). Tout d'abord, l'interaction entre les bactéries parodontopathogènes et la réponse de l'hôte entraîne une production importante de molécules inflammatoires. La libération du LPS par Pg stimule les cellules immunitaires par l'intermédiaire du CD14 et des récepteurs de type Toll-Like (TLR-2 et 4), et entraîne ainsi l'expression de molécules pro-inflammatoires (16–18). On observe la libération de cytokines dans la circulation systémique et l'élévation de la protéine C-réactive (17,18).

L'autre mécanisme par lequel la maladie parodontale pourrait contribuer à l'inflammation du cerveau est celui de l'endotoxémie bactérienne (*Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola*, *Fusobacterium nucleatum*) (16) soit par la circulation sanguine, soit par le biais des nerfs périphériques

(17). En cas de parodontite sévère, les cytokines pro-inflammatoires mais aussi les bactéries parodontopathogènes (Pg) et leurs facteurs de virulence (LPS) pourraient accéder au cerveau via la barrière hémato-encéphalique (BHE) (16,17,19,20). En effet, des études réalisées sur des souris ont montré la présence de Pg au niveau du cerveau après injection par voie orale (11) mais aussi observé une neurodégénérescence et la formation de peptide amyloïde A β 42 extracellulaire, à l'origine des plaques amyloïdes, chez les souris du groupe expérimental (21). Des chercheurs ont également réussi à établir une relation entre la perte d'attache clinique due à l'infection parodontale et l'augmentation de A β 42 dans les régions vulnérables du cerveau (22).

Enfin, d'autres études ont montré que des spirochètes et *Treponema denticola* (Td) étaient détectés dans les cerveaux humains porteurs de la maladie d'Alzheimer ainsi que dans leurs ganglions trigéminals (17). Ce qui suggère que certaines espèces de tréponèmes oraux pourraient aussi infecter le cerveau via les branches du nerf trijumeau (23).

Lorsqu'une personne développe une démence ou la maladie d'Alzheimer, elle oublie et ne sait plus faire les actions du quotidien, comme se brosser les dents. Elle perd également la notion du temps et de l'espace et donc ne va pas prendre rendez-vous chez son dentiste pour faire un suivi régulier. C'est pour cela que nous pouvons dire que le fait de développer une démence provoque un arrêt des examens dentaires et ainsi une détérioration de la santé orale. Plusieurs études ont prouvé que le suivi et les soins bucco-dentaires diminuaient significativement après le diagnostic de démence (24–26).

Mona Lisa – PREDOR (PREdiction of Damage to ORgans) (*annexe E*) est un suivi prospectif de l'échantillon toulousain de l'étude Mona Lisa (*annexe E*) dont le but est d'identifier les facteurs prédictifs d'une altération de la réponse aux tests psychométriques et cognitifs mais également une altération du niveau de risque cardiovasculaire. Dans l'étude Mona Lisa – PREDOR, 1200 sujets âgés de 35 à 74 ans avaient commencé à être évalués une première fois entre 2005 et 2007. Une réévaluation était prévue pour ces sujets de 2013 à 2016 ainsi qu'un suivi sur 5 ans (à partir de cette date). La réévaluation et le suivi sur 5 ans ont permis de comparer deux groupes de sujets en fonction de leurs résultats aux tests, ceux qui avaient l'évolution la plus péjorative *versus* les autres individus.

Mona Lisa – PERIODECODE (PERIODontitis and COgnitive DEcline) est une étude ancillaire de Mona Lisa PREDOR menée de 2013 à 2016. C'est une étude observationnelle, transversale et mono-centrique.

L'investigateur principal de l'étude Mona Lisa – PREDOR est le Pr Vanina BONGARD (Service d'épidémiologie, faculté de médecine, université Paul Sabatier, CHU de Toulouse, UMR 1027). Le Pr Cathy NABET (Service d'épidémiologie, faculté d'odontologie, université Paul Sabatier, CHU de Toulouse, UMR 1027), alors chef du Pôle Odontologie du CHU de Toulouse est la porteuse du projet PERIOCODE. Le promoteur de l'étude est le CHU de Toulouse. Plusieurs équipes ont été mobilisées pour mener à bien cette étude, notamment le service d'Epidémiologie, les pôles de gériatrie et d'odontologie du CHU de Toulouse, l'UMR 1027 de l'INSERM et la Faculté de Chirurgie Dentaire de l'Université Toulouse 3 – Paul Sabatier. L'étude Mona Lisa a été financée par des crédits de revitalisation, des appels d'offres locaux de Délégation à la Recherche Clinique et l'Innovation, le CHU de Toulouse et l'industrie. Conformément à la loi n°2004-806 du 9 août 2004, relative à la politique de santé publique, cette recherche a obtenu l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes (CPP) Sud-Ouest et Outre-Mer II, le 8/11/2012 et l'autorisation de l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé (ANSM), le 31/10/2012. Le financement AOL 2013 du CHU de Toulouse pour l'étude Mona Lisa – PERIOCODE s'élève à 29 808 € (*annexe B*).

1 PERIOCODE (*annexe A*)

1.1 Objectifs

L'objectif principal de cette recherche est d'étudier la relation entre la parodontite et les capacités psychométriques et cognitives de sujets âgés de 60 ans et plus.

Les objectifs secondaires qui seront analysés dans ce travail sont :

- Estimer la fréquence de la parodontite en fonction de la présence d'un syndrome de fragilité ou de pré-fragilité, dans ce même échantillon.
- Estimer la fréquence de la parodontite en fonction de la présence d'un déclin cognitif, dans ce même échantillon.
- Décrire les caractéristiques dentaires et parodontales des sujets selon leur réponse aux tests psychométriques et cognitifs.

1.2 Matériels et méthodes

1.2.1 Population

1.2.1.1 Recrutement

De 2013 à 2016, les sujets qui avaient participé à la première cohorte de Mona Lisa – PREDOR ont été rappelés pour participer à la réévaluation. Lorsque les sujets satisfaisaient les critères de sélection de Mona Lisa – PERIICODE, un courrier leur était envoyé au préalable comportant la notice d'information et le formulaire de consentement, en même temps que l'invitation à l'étude Mona Lisa – PREDOR.

Les sujets se présentaient alors au Centre de Recherche Clinique du Pôle Gériatrie du CHU de Toulouse (Service de Médecine Interne et Gériatrie Clinique, Hôpital de La Grave) pour la réévaluation dans le cadre de Mona Lisa – PREDOR, le matin et à jeun. Le projet PERIICODE leur était proposé afin de s'assurer que toutes les informations aient bien été comprises. Les investigateurs de Mona Lisa leur demandaient de bien lire ainsi que de compléter et signer le formulaire de consentement dédié au projet PERIICODE (inclus dans celui de Mona Lisa – PREDOR) avant tout examen clinique.

A la suite de cela, une fois les données recueillies pour Mona Lisa – PREDOR, un examinateur chirurgien-dentiste était appelé sur les lieux pour procéder à l'examen dentaire. La durée de l'étude Mona Lisa était en moyenne d'une demi-journée pour chaque participant dont environ 30 minutes pour PERIICODE.

1.2.1.1.1 Critères d'inclusion

Tous les sujets inclus dans Mona Lisa – PREDOR et satisfaisant les critères d'inclusion de Mona Lisa – PERIICODE ont été éligibles. Le recrutement a duré 3 ans. PERIICODE est une étude transversale ; les données des individus ont été recueillies le jour de l'inclusion dans l'étude.

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- Sujet participant à l'étude Mona Lisa – PREDOR (donc satisfaisant les critères d'éligibilité de Mona Lisa - PREDOR) et résidant en Haute Garonne,
- Sujet âgé de plus de 60 ans et de moins de 90 ans,

- Sujet ayant au moins 6 dents naturelles avec racine,
- Sujet affilié à un régime de sécurité sociale ou équivalent,
- Sujet ayant donné son consentement éclairé pour participer à l'étude Mona Lisa – PERIOCODE (ou dont le responsable légal a donné son consentement éclairé).

1.2.1.1.2 Critères de non inclusion

- Sujet à haut risque d'endocardite infectieuse (Recommandation de l'ANSM 2011), c'est-à-dire présentant :
 - Une immunodépression d'origine congénitale ou acquise,
 - Un antécédent d'endocardite infectieuse,
 - Une cardiopathie congénitale cyanogène,
 - Une prothèse valvulaire.
- Sujet étant dans une période d'exclusion toujours en cours du fait de la participation à une autre recherche biomédicale.

Dans l'étude Mona Lisa – PREDOR, 419 personnes dont 205 de plus de 60 ans ont été incluses. Parmi ces 205 personnes, 19 (soit 9,3%) ont été incluses dans Mona Lisa – PERIOCODE.

1.2.2 Recueil des données

Pour l'étude Mona Lisa – PERIOCODE, ont été réalisés sur les patients inclus, un examen clinique bucco-dentaire (à l'aide d'une sonde n°6 et un miroir), un examen parodontal (à l'aide d'une sonde à pression constante : Florida Probe®, Floride, USA), une évaluation de l'état de santé orale (à l'aide de l'indice OHAT : Oral Health Assessment Tool) et un questionnaire de qualité de vie orale GOHAI (Geriatric Oral Health Assessment Index). Seulement 12 sujets ont eu un prélèvement de poches parodontales (à l'aide de pointes de papier) dans le but d'analyser le fluide gingival et les bactéries présentes.

1.2.2.1 Examen clinique

L'examen bucco-dentaire a été réalisé sur un fauteuil. Les investigateurs avaient à leur disposition des gants et des kits d'examens dentaires stériles jetables (miroir et sonde n°6). L'examen a débuté par un examen dentaire permettant d'évaluer :

- l'indice CAOD (nombre de dents cariées, absentes ou obturées),
- le pourcentage de dents ou de faces cariées,
- le pourcentage de dents ou de faces obturées,
- la présence de restaurations prothétiques fixées et amovibles,
- le nombre de couples dentaires et le nombre de FTU (Functional Tooth Unit). Le nombre de couples de molaires et/ou de prémolaires en antagonisme physiologique dans la position d'occlusion normale pour le patient examiné, prothèse en bouche. A partir de ce nombre, est calculé le nombre de FTU. Un couple de prémolaires compte pour 1 FTU et un couple de molaires 2 FTU. Au total une bouche complète compte 12 FTU,
- le coefficient masticatoire, exprimé en pourcentage. Le coefficient masticatoire est la somme des points attribués à chaque dent quand ces dents forment un couple (table donnée par l'OMS). Cet indice se calcule prothèse en place.

1.2.2.2 Bilan parodontal

Les données concernant l'état parodontal des sujets ont été relevées lors du bilan de sondage parodontal effectué, sur toutes les dents présentes, à l'aide d'une sonde parodontale à pression constante stérile (Florida Probe®, Floride, USA) selon un protocole standardisé. Les mesures de profondeur de poche parodontale (Probing Pocket Depth, PPD) et du niveau d'attache parodontale (Clinical Attachment Level, CAL) ont été faites sur 6 sites par dent : mésio-vestibulaire, vestibulaire, disto-vestibulaire, mésio-lingual ou palatin, lingual ou palatin, disto-lingual ou palatin.

La profondeur de poche parodontale (PPD) correspond à la distance (en mm) entre le fond de la poche (fond du sillon gingival) et le rebord marginal de la gencive ; la sonde étant maintenue parallèle à l'axe longitudinal de la dent. Le niveau d'attache parodontale

(CAL) correspond à la distance (en mm) entre la jonction amélo-cémentaire et le fond du sillon gingival.

La parodontite a été définie selon les critères suivants : présence d'au moins 4 dents ayant au moins un site avec un niveau d'attache parodontale (CAL) supérieur ou égal à 3 mm et une profondeur de poche parodontale (PPD) supérieure ou égale à 4 mm (présence d'au moins 4 dents avec $CAL \geq 3$ mm et $PPD \geq 4$ mm sur au moins 1 site) (27).

Ces deux paramètres et leur association ont été choisis pour plusieurs raisons :

- Ne pas confondre les récessions gingivales avec les récessions de type usures (abrasions, malocclusion, orthodontie, biotype gingival fin),
- Ne pas confondre les profondeurs de poche parodontale avec les fausses poches (hypertrophie gingivale).

1.2.2.3 OHAT (Oral Health Assessment Tool) (*annexe G*)

L'indice OHAT a ensuite été relevé par l'examineur afin d'évaluer l'état de santé oral. L'OHAT est basé sur l'observation, il permet d'avoir un aperçu global de l'état bucco-dentaire du patient et des zones susceptibles de dégrader son confort. Les 8 items suivant sont explorés et notés de 0 à 2 (0 = sain, 1 = modification, 2 = pathologique) : les lèvres, la langue, les gencives-muqueuses, la salive, les dents naturelles, les prothèses, l'hygiène buccale et la douleur. Il est obtenu un résultat sur 16 (28) :

- Si $0 < OHAT \leq 4$, la bouche est considérée comme saine, l'état est à maintenir par des soins habituels.
- Si $4 < OHAT \leq 8$, la bouche est saine mais une surveillance est nécessaire, il existe des points de fragilité.
- Si $8 < OHAT \leq 12$, la bouche est dans un état préoccupant, des soins doivent être envisagés, l'avis spécialisé du chirurgien-dentiste doit être proposé.
- Si $OHAT > 12$, la bouche est pathologique, des soins sont obligatoires, l'intervention du chirurgien-dentiste est nécessaire.

Plus il est bas, plus la bouche est considérée comme saine. Plus il est haut et plus la bouche est considérée comme pathologique.

1.2.2.4 GOHAI (Geriatric Oral Health Assessment Index)

Les sujets ont rempli le GOHAI (29) qui est un auto-questionnaire de qualité de vie orale utilisé pour standardiser l'approche de la demande de soins telle que vécue par le sujet interrogé. Il comprend 12 items et permet d'évaluer l'impact fonctionnel et psychosocial des problèmes dentaires du sujet âgé. Pour chaque item, il est demandé aux sujets s'ils ont, dans les 3 mois précédents, souffert d'un de ces problèmes en répondant par : jamais, rarement, parfois, souvent ou toujours (codées de 1 à 5). Les questions sont rédigées dans un sens positif ou négatif, afin d'éviter l'automatisme des réponses. Le score final varie d'un minimum de 12 (mauvais état bucco-dentaire) à un maximum de 60 (excellent état bucco-dentaire) :

- Si GOHAI = 60, le ressenti de la qualité de vie orale est excellent.
- Si $59 \leq \text{GOHAI} \leq 53$, le ressenti de la qualité de vie orale est bon.
- Si $52 \leq \text{GOHAI} \leq 43$, le ressenti de la qualité de vie orale est moyen.
- Si $\text{GOHAI} \leq 42$, le ressenti de la qualité de vie orale est mauvais.

1.2.2.5 Recueil des données cognitives et générales à partir de l'étude Mona Lisa – PREDOR

Pour l'analyse de l'étude, les données recueillies dans l'étude Mona Lisa – PREDOR ont été récupérées pour chaque patient. Les données utilisées dans Mona Lisa – PERIOCODE ont été recueillies dans Mona Lisa – PREDOR par questionnaire (caractéristiques démographiques et socio-économiques, antécédents médicaux personnels et familiaux, facteurs de risque cardiovasculaire, facteurs environnementaux), examen clinique et électrocardiogramme (poids, taille, tour de taille et de hanche, fréquence cardiaque, pression sanguine artérielle, électrocardiogramme, mesure de la masse grasse), bilan biologique (glycémie à jeun, HbA1c, créatininémie, exploration d'anomalie lipidique) et tests psychométriques et cognitifs (MMSE, test de mémorisation et de restitution de mots, WAIS-DSST, test de fluence verbale, test de STROOP). Ces derniers permettent d'évaluer le vieillissement cérébral infra-clinique.

1.2.2.5.1 MMSE (Mini Mental State Examination)

Ce questionnaire est utilisé pour dépister, assurer le suivi et mesurer le déclin des personnes souffrant d'une atteinte neurocognitive. Il est à réponses courtes avec quelques tâches simples à réaliser. Les éléments évalués sont regroupés en six sous-sections : orientation, enregistrement, attention et calcul, rétention mnésique, langage et praxie de construction (30).

1.2.2.5.2 Test de mémorisation et de restitution de mots

Il favorise l'apprentissage, la mémoire récente et les capacités de restitution de l'information, ou de récupération. Le patient doit mémoriser une série de 16 mots et en restituer un maximum à l'examineur et à trois reprises.

1.2.2.5.3 Code de WAIST-DSST (Digit symbol substitution test)

C'est un test neuropsychologique basé sur l'attention et la vitesse d'exécution. Il est sensible aux lésions cérébrales (lié à la démence) et à l'âge. Il se compose de paires chiffres-symboles. En 90 secondes, le patient doit écrire le symbole correspondant sous chaque chiffre le plus vite possible. Le nombre de symboles corrects inscrit est mesuré.

1.2.2.5.4 Test de fluence verbale

Il s'intéresse à la mémoire sémantique. Il s'agit de demander au patient de dénommer dans un temps réduit (60 secondes) le maximum de mots possible autour d'une catégorie (la catégorie « fruit » dans notre étude).

1.2.2.5.5 Test de STROOP a et b

Ce test est utilisé pour mesurer la résistance à l'interférence et l'attention sélective. Ce test se déroule en deux parties. Dans la première partie, le patient doit nommer les couleurs qui se trouvent dans les cases. Dans la deuxième partie, le patient doit nommer la couleur dans laquelle sont écrits des mots de couleur, sachant que la couleur des mots est différente de la couleur qu'ils désignent. Pour réussir cette partie, il faut inhiber la lecture, qui est automatique, pour pouvoir nommer la couleur de l'encre.

1.2.2.5.6 Tests psychométriques

Ils permettent de savoir si la personne interrogée est gênée par des problèmes d'auditions pour écouter une conversation ou pour téléphoner (avec prothèse auditive si besoin) ou des problèmes de vision pour lire ou écrire (avec verres correcteurs si besoin).

1.2.3 Analyse statistique

Notre échantillon étant de faible taille, aucun test statistique n'a été réalisé. Seul le descriptif de l'échantillon sera présenté. Les résultats obtenus pour tout l'échantillon (n=19) seront donnés en pourcentage sauf mention contraire.

Concernant la maladie parodontale, la définition principale retenue sera utilisée pour toute l'analyse. Un test de sensibilité sera réalisé afin d'étudier la fréquence de la maladie parodontale dans notre population en fonction de différentes définitions décrites dans la littérature.

2 Résultats

Dans l'étude Mona Lisa – PREDOR, 419 personnes dont 205 de plus de 60 ans ont été incluses. Parmi ces 205 personnes, 19 (soit 9,3%) ont été incluses dans Mona Lisa – PERIOCODE dont 9 hommes et 10 femmes, âgé de 62 à 79 ans.

2.1 Description de la population

2.1.1 Etat bucco-dentaire

2.1.1.1 Nombre de dents saines, cariées, obturées, absentes

Pour une meilleure compréhension, ce tableau est exprimé en nombre de dents et non en pourcentage.

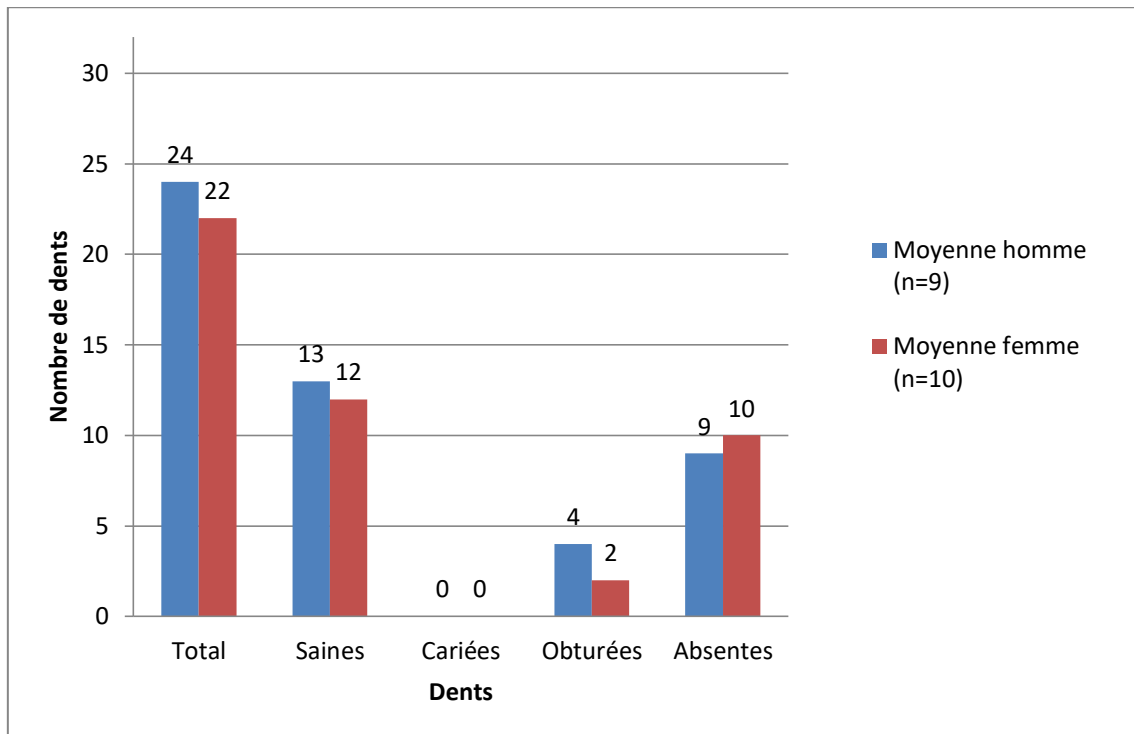


Tableau 1. Nombre moyen de dents total, saines, cariées, obturées, absentes.

Les hommes et les femmes n'ont en moyenne aucune dent cariée. Les femmes ont en moyenne plus de dents absentes et moins de dents saines que les hommes (tableau 1).

2.1.1.2 Prothèse

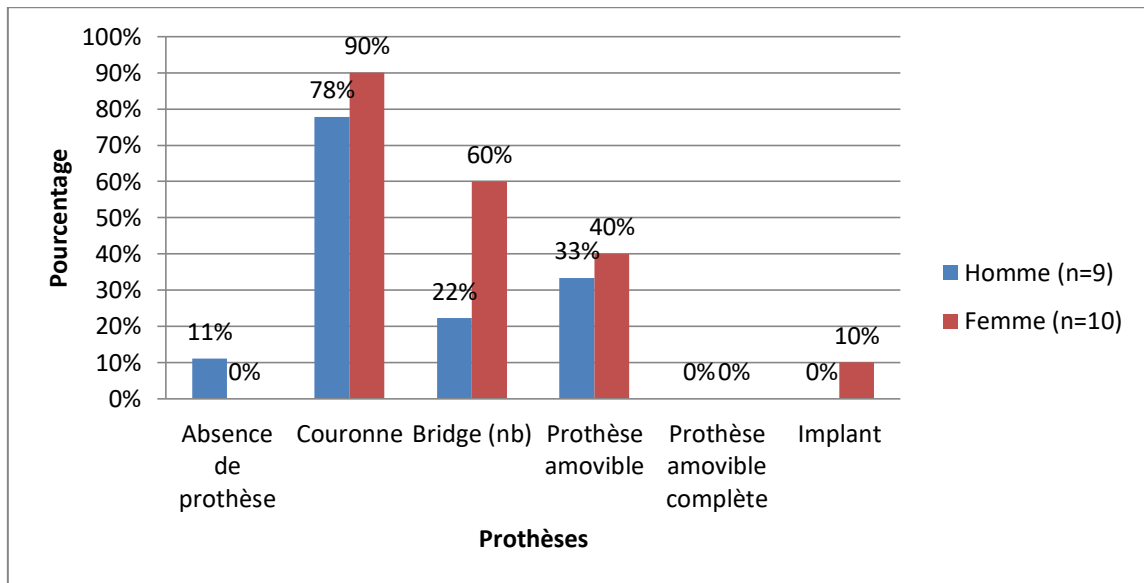


Tableau 2. Répartition prothétique dans notre échantillon.

78% (n=7) des hommes possèdent des couronnes contre 90% (n=9) des femmes et 33% (n=3) des hommes ont une prothèse amovible contre 40% (n=4) des femmes. Les réhabilitations prothétiques concernent plus les femmes que les hommes (tableau 2).

2.1.1.3 Coefficient masticatoire

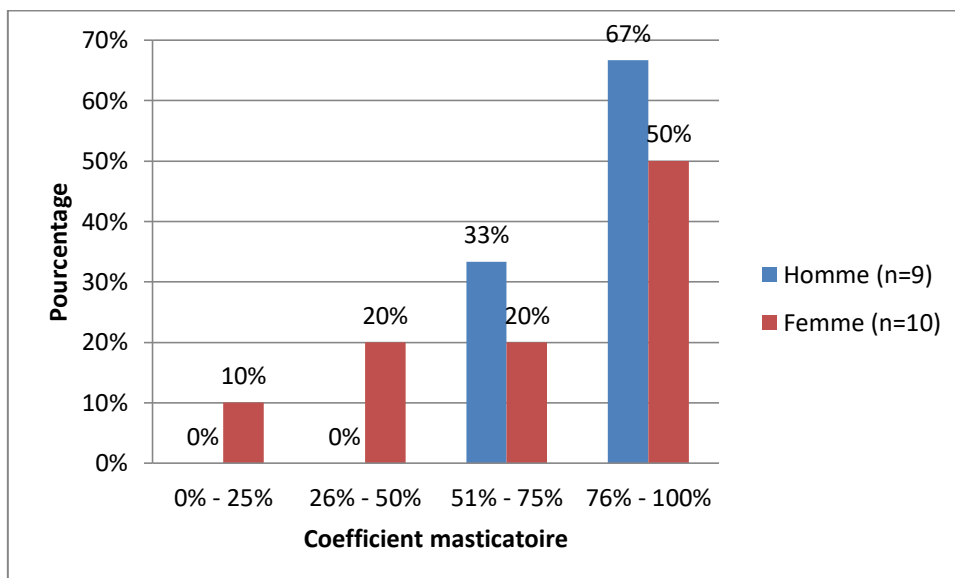


Tableau 3. Coefficient masticatoire dans notre échantillon.

67% (n=6) des hommes et 50% (n=5) des femmes ont un coefficient masticatoire entre 76% et 100%. 50% (n=5) des femmes et 33% (n=3) des hommes ont un coefficient masticateur inférieur à 75% (tableau 3).

2.1.1.4 OHAT (Oral Health Assessment Tool).

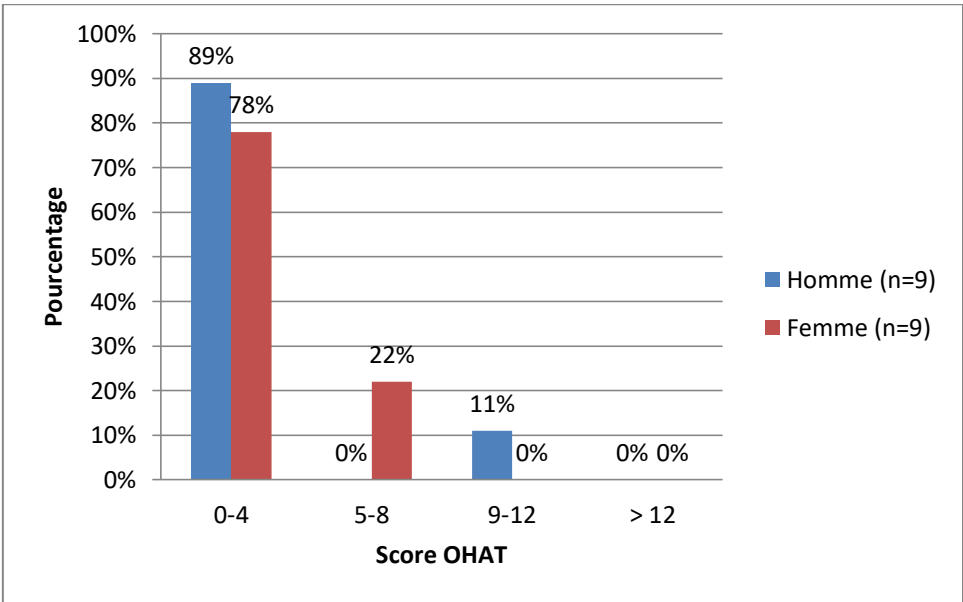


Tableau 4. Répartition de notre échantillon selon le score OHAT.

La majorité de l'échantillon a un score OHAT compris entre 0 et 4 (tableau 4).

2.1.1.5 GOHAI (Geriatric Oral Health Assessment Index).

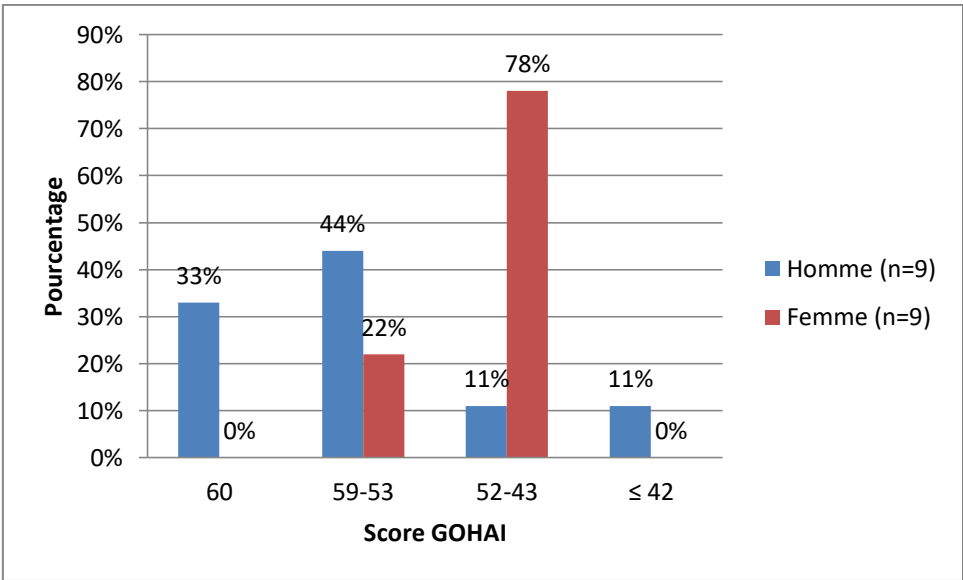


Tableau 5. Répartition de notre échantillon selon le score GOHAI.

33% des hommes ont un score GOHAI de 60 et 44% ont un score entre 53 et 59.
78% des femmes ont un score entre 43 et 52 (tableau 5).

2.1.2 Facteurs généraux

2.1.2.1 Diabète

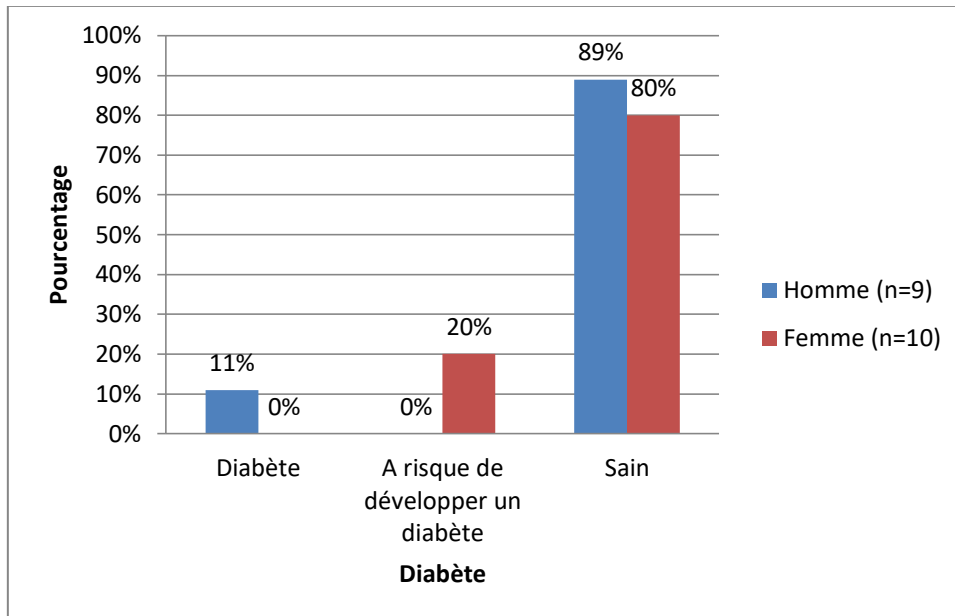


Tableau 6. Répartition du diabète dans notre échantillon.

11% (n=1) des hommes sont diabétique et 20% (n=2) des femmes sont à risque de le développer car elles ont une glycémie à jeun plus élevée (tableau 6).

2.1.2.2 Obésité

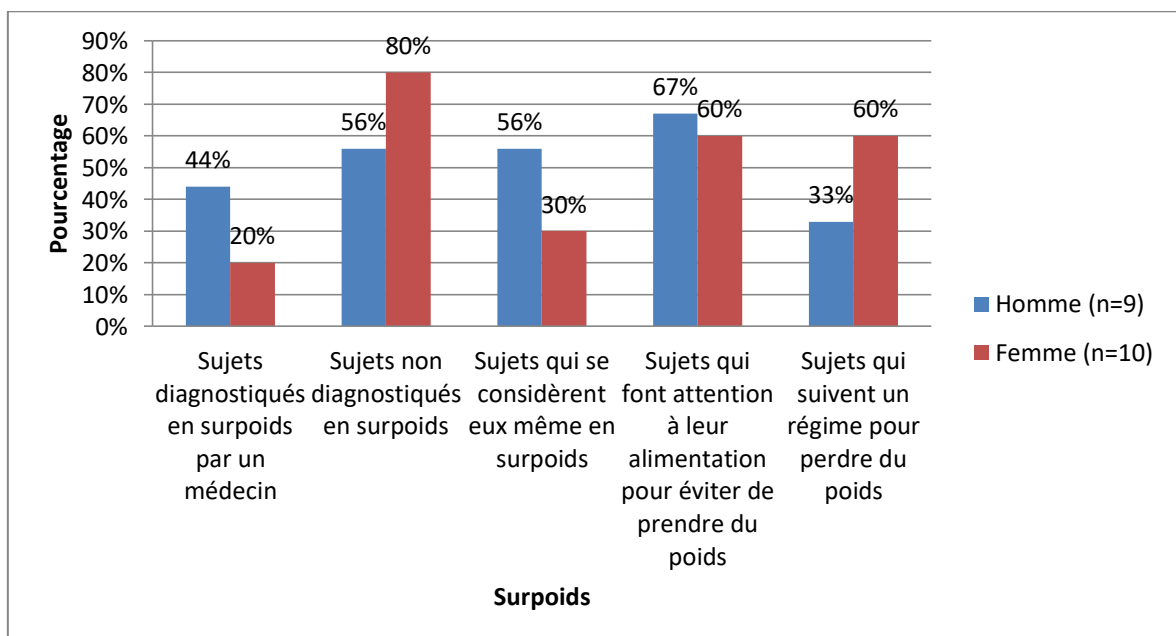


Tableau 7. Surpoids : diagnostic, ressenti, régime alimentaire.

Seulement 44% (n=4) des hommes et 20% (n=2) des femmes ont été diagnostiqués en surpoids par leur médecin alors que 56% (n=5) des hommes et 30% (n=3) des femmes se considèrent eux-mêmes en surpoids et qu'environ 2/3 d'entre elles suivent un régime (tableau 7).

2.1.2.3 Pression artérielle et cholestérol

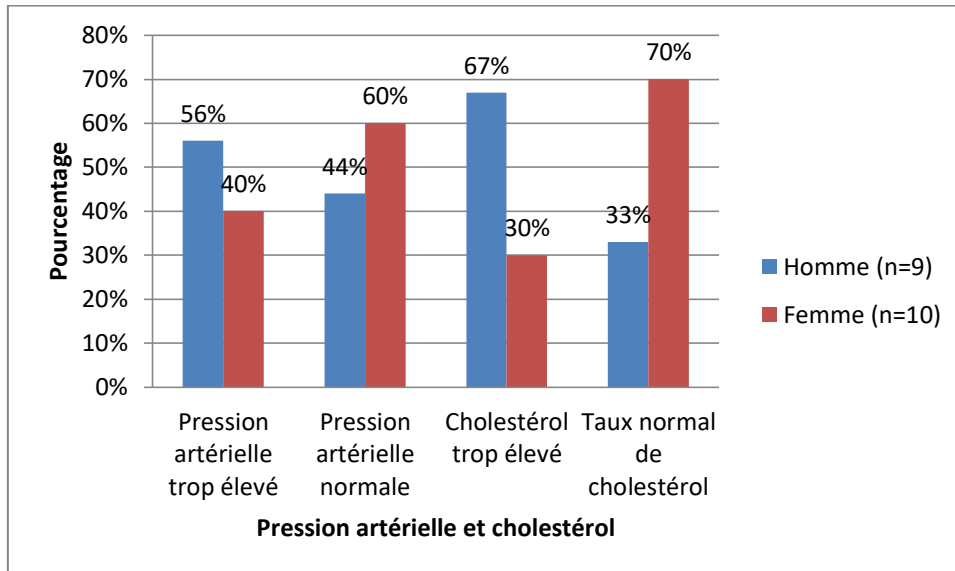


Tableau 8. Pression artérielle et cholestérol dans notre échantillon.

56% des hommes et 40% des femmes ont une pression artérielle trop élevée. 67% des hommes et 30% des femmes ont un taux de cholestérol trop élevé (tableau 8).

2.1.3 Facteurs comportementaux

2.1.3.1 Tabac et Alcool

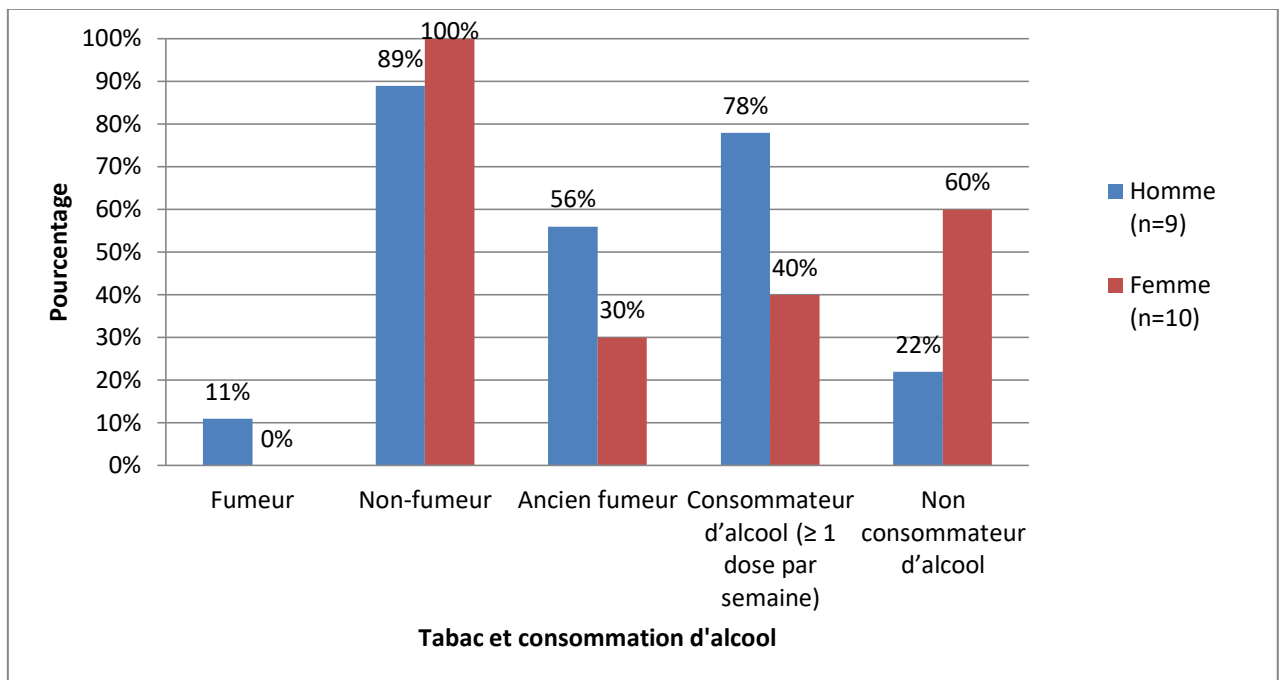


Tableau 9. Tabagisme et consommation d'alcool dans notre échantillon.

Notre échantillon comporte 11% de fumeurs hommes. Aucune femme ne fume actuellement (tableau 9). Le fumeur actuel avait 77ans le jour de l'examen et il a été relevé lors de l'examen qu'il fumait l'équivalent de 73,8 paquets année (soit 25 cigarettes par jour, tous les jours, depuis l'âge de 18ans). Parmi les anciens fumeurs, 4 fumaient moins de 10 paquets année, 3 autour de 20 paquets année et 1 autour de 70 paquets année.

2.1.3.2 Statut socio-économique

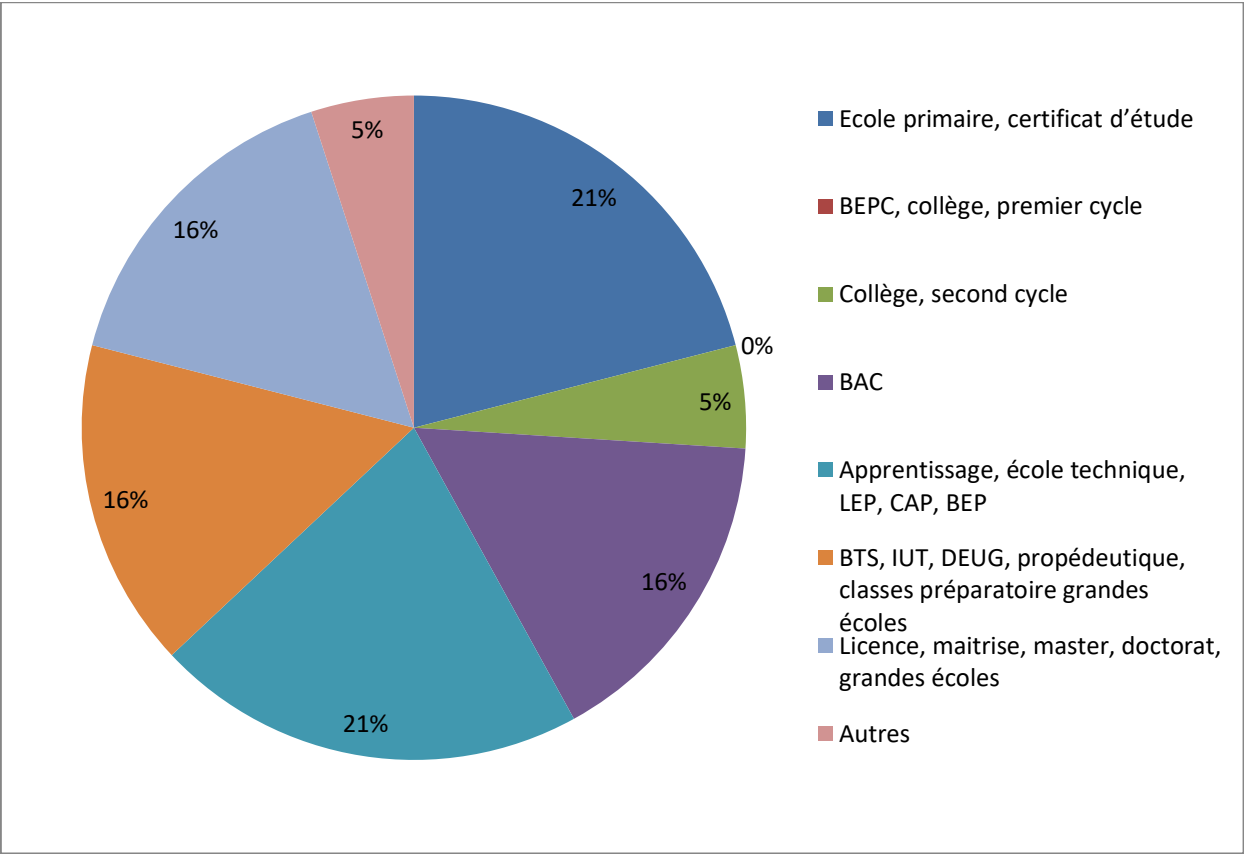


Figure 1. Répartition de l'échantillon selon le niveau de scolarité (hommes et femmes).

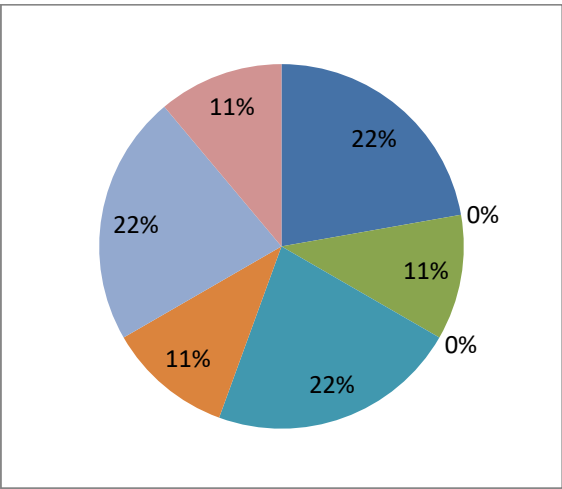


Figure 2. Répartition du niveau de scolarité chez les hommes (n=9).

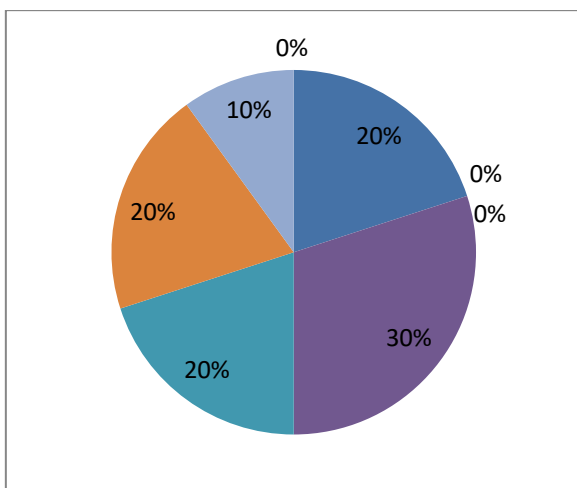


Figure 3. Répartition du niveau de scolarité chez les femmes (n=10).

30% (n=3) des femmes ont étudié jusqu'au BAC et 11% (n=1) des hommes se sont arrêté au collège. Environ 20% des hommes et des femmes se sont arrêtés après l'école primaire et environ 20% des hommes et des femmes sont partis en apprentissage (figures 1, 2, 3).

2.1.3.3 Activité physique

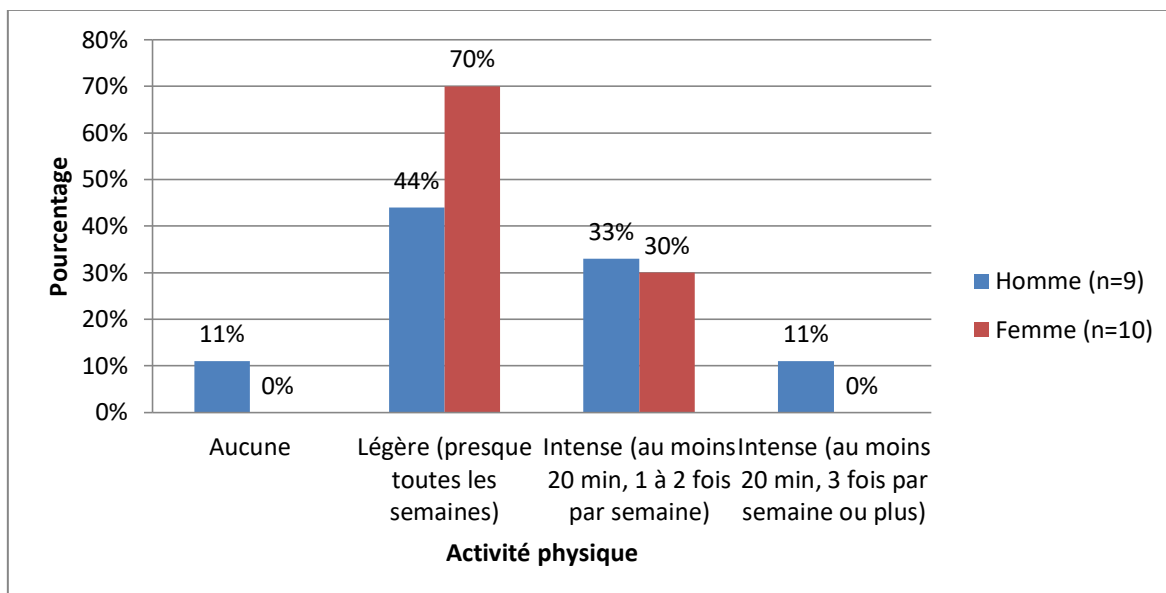


Tableau 10. Pratique d'une activité physique dans notre échantillon.

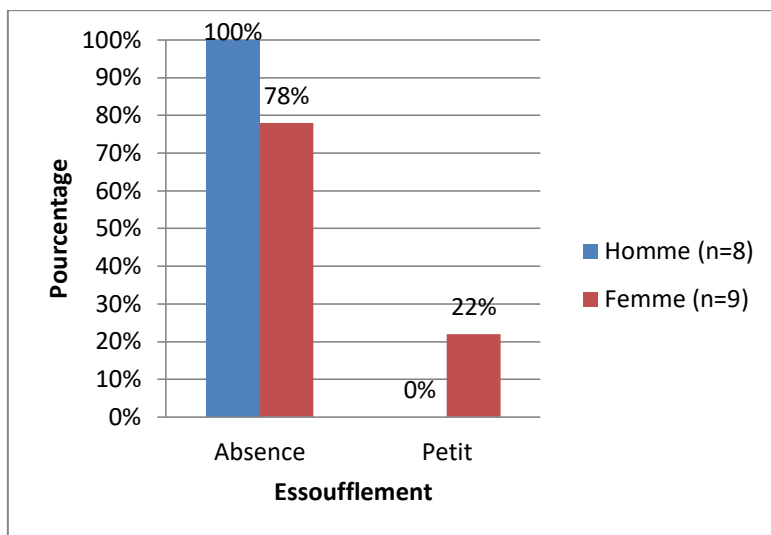


Tableau 11. Respiration à l'effort (lors des gestes ménagers du quotidien).

Seul 11% des hommes ne pratiquent pas d'activité physique régulière (tableau 10) et seulement 22% des femmes possèdent un petit essoufflement à l'effort lors des gestes ménagers du quotidien (tableau 11).

2.1.3.4 Santé générale : ressenti des patients

Deux questions ont été posées aux sujets :

- Vous estimez-vous en bonne santé générale ?

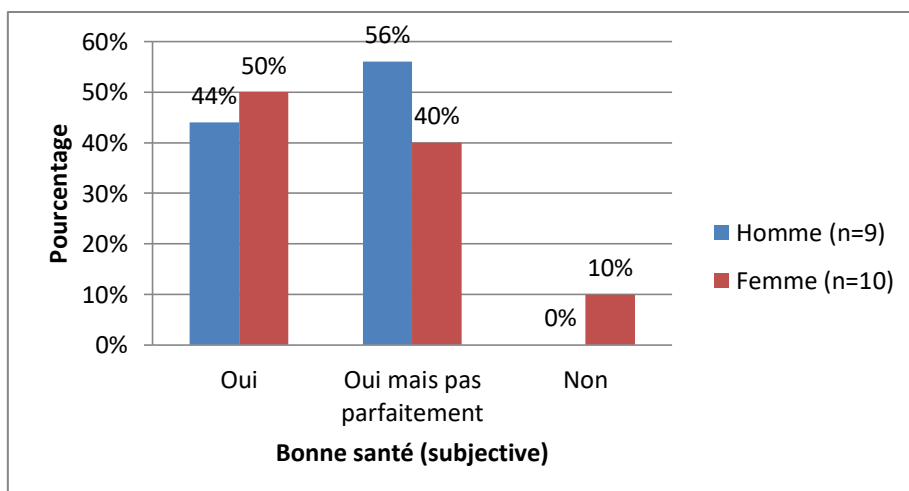


Tableau 12. Estimation subjective de la santé générale de notre échantillon.

- Par rapport aux hommes/femmes de votre âge, comment est votre santé ?

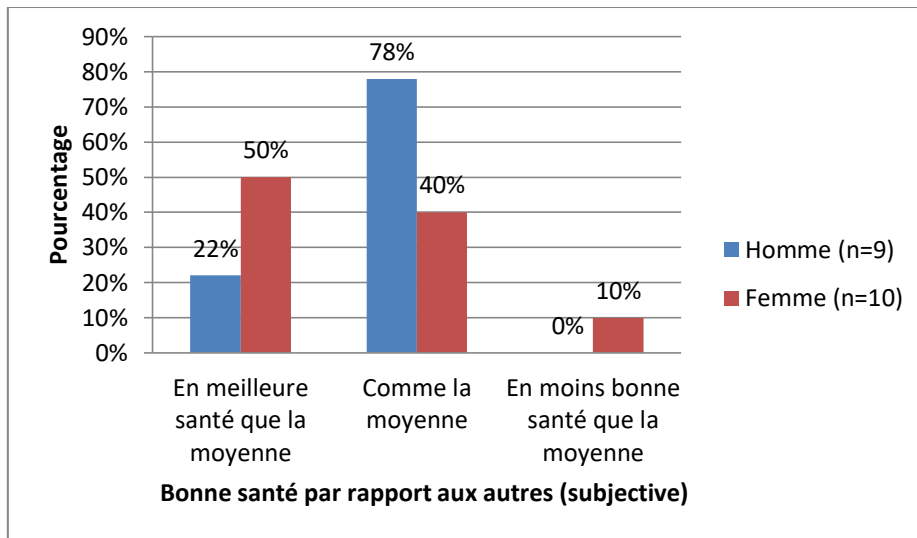


Tableau 13. Estimation subjective de la santé générale de notre échantillon par rapport aux autres.

50% (n=5) des femmes se trouvent en bonne santé générale et en meilleure santé que la moyenne contre 44% (n=4) des hommes qui se trouvent en bonne santé générale mais seulement 22% se trouvent en meilleure santé que la moyenne. (tableaux 12, 13).

2.1.4 Facteurs cognitifs

2.1.4.1 Tests psychométriques

2.1.4.1.1 Audition

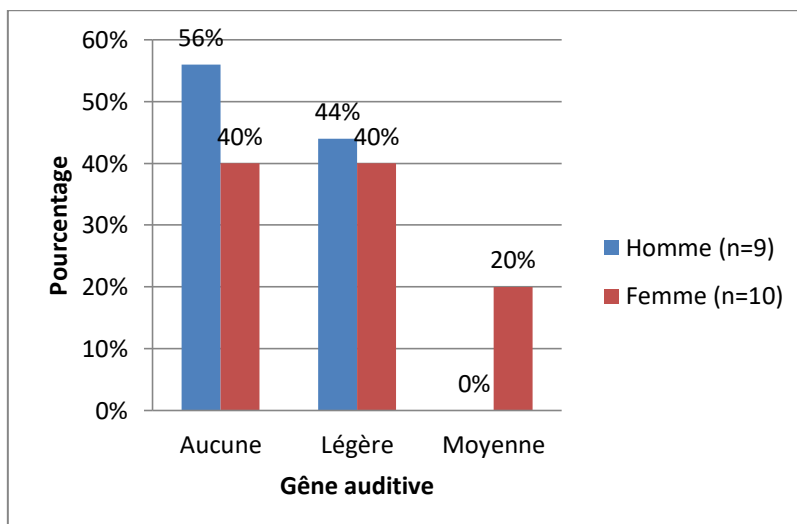


Tableau 14. Capacité à entendre lors d'une conversation ou au téléphone.

56% des hommes et 40% des femmes n'ont aucune gêne auditive (tableau 14).

2.1.4.1.2 Vision

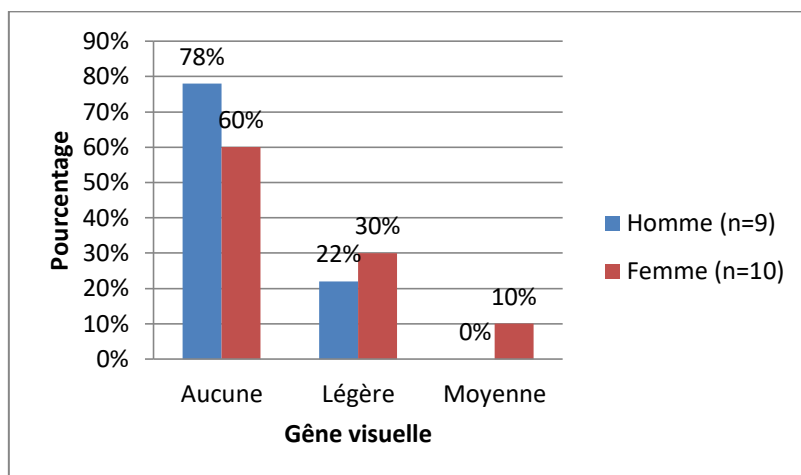


Tableau 15. Capacité à savoir lire ou écrire.

78% des hommes et 60% des femmes n'ont aucune gêne visuelle (tableau 15).

2.1.4.2 MMSE (Mini Mental State Examination)

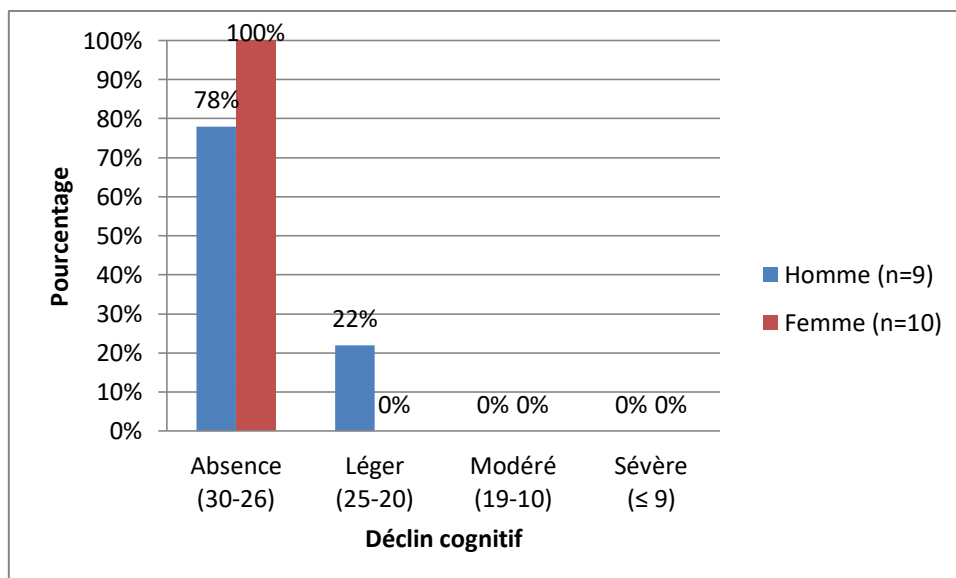


Tableau 16. Résultats au test MMSE dans notre échantillon.

22% des hommes possèdent un déclin cognitif léger (tableau 17).

2.1.4.3 Test de mémorisation et de restitution de mots

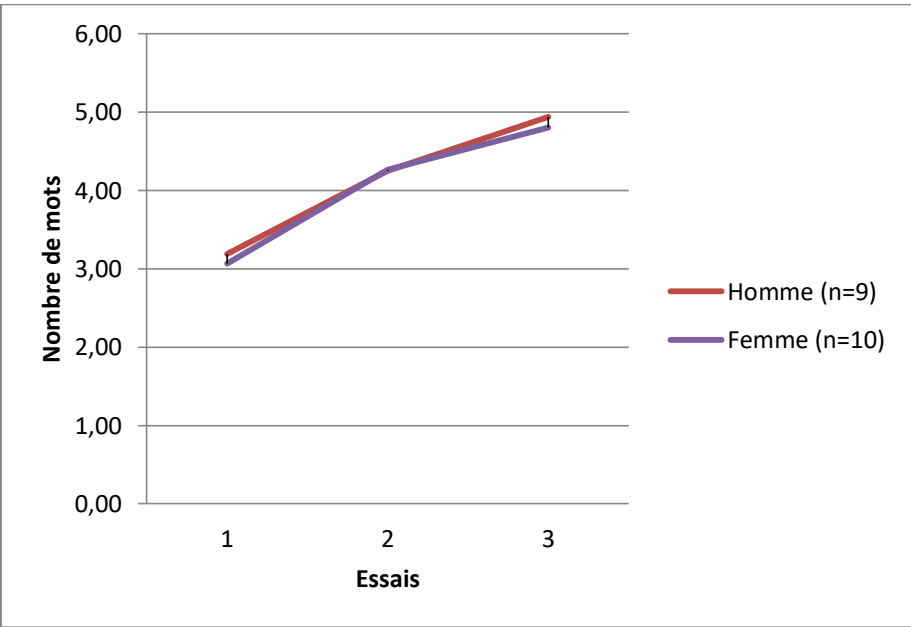


Tableau 17. Résultats au test de mémorisation et de restitution de mots.

Le nombre de mots concrets corrects est en moyenne de 5 au bout du troisième essai chez les hommes comme chez les femmes (tableau 18).

2.1.4.4 WAIS-DSST (Wechsler Adult Intelligence Survey - Digit Symbol Substitution Subtest)

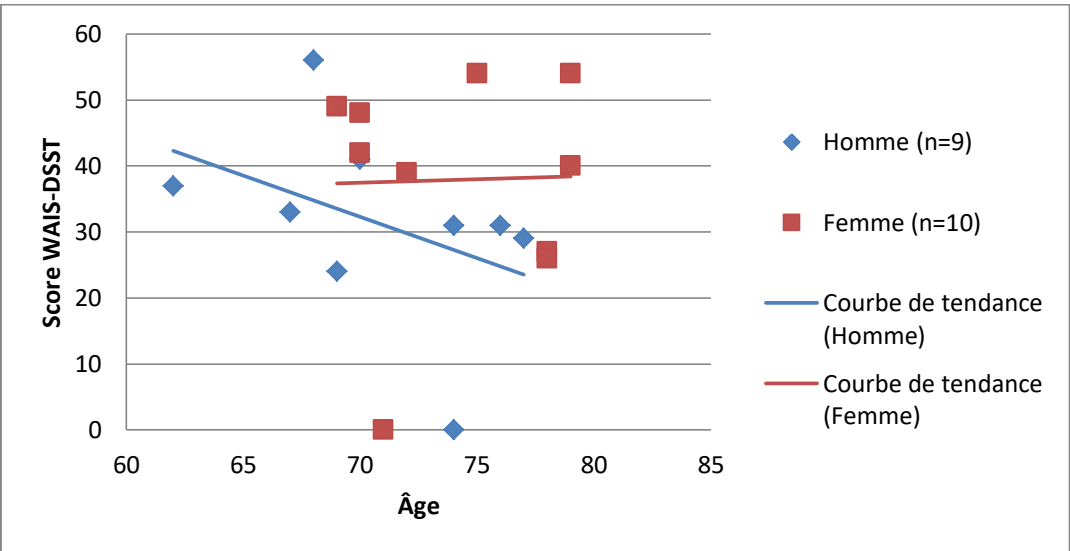


Tableau 18. Résultats au test WAIS-DSST.

Le score moyen des hommes est de 33 et celui des femmes est de 38. Le score WAIS-DSST, chez les hommes, a tendance à diminuer avec l'âge (tableau 19).

2.1.4.5 Test de fluence verbale

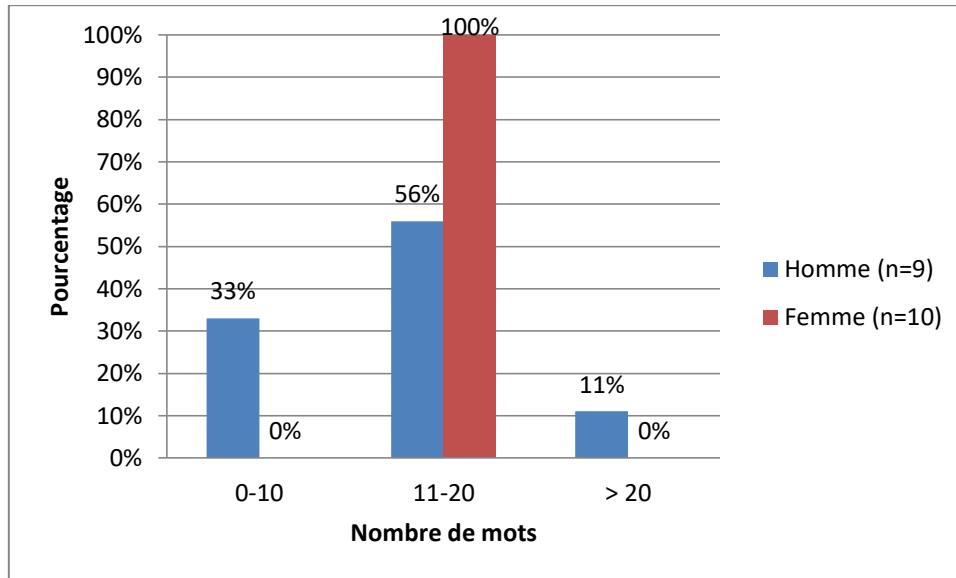


Tableau 19. Résultats au test de fluence verbale.

La moyenne des hommes est de 14 mots et celle des femmes est de 15 mots. 33% des hommes ont cité moins de 10 mots alors que toutes les femmes en ont cité entre 11 et 20 (tableau 20).

2.1.4.6 Tests de Stroop

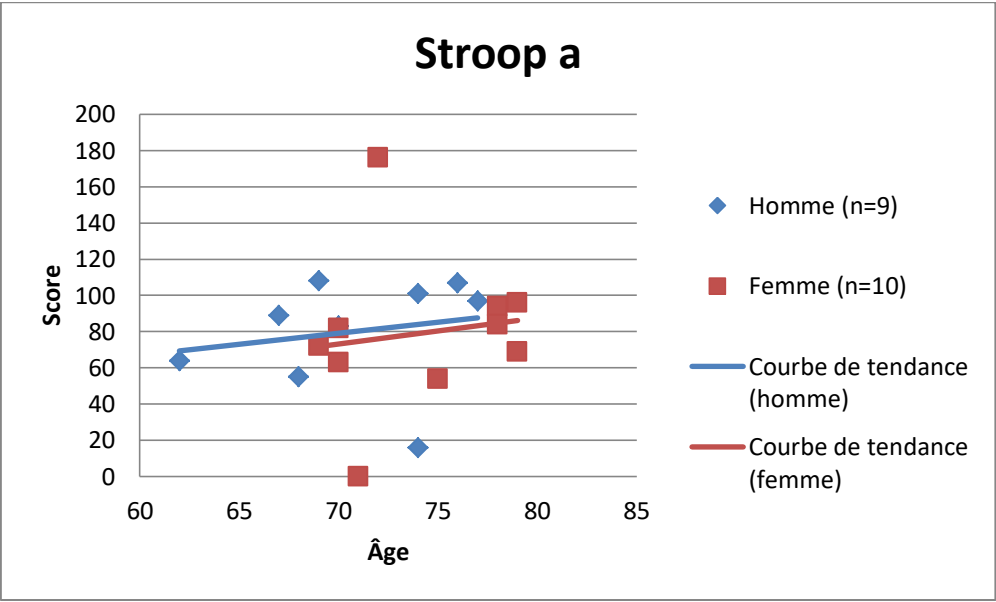


Tableau 20. Résultats au test de Stroop a.

La moyenne pour le test de Stroop a est de 80 pour les hommes et 79 pour les femmes (tableau 21).

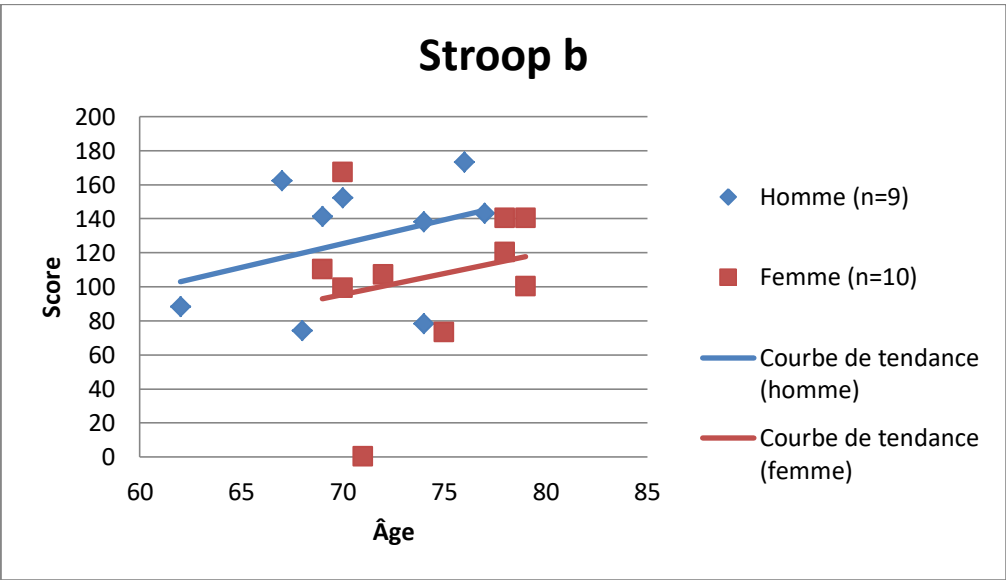


Tableau 21. Résultats au test de Stroop b.

La moyenne pour le test de Stroop b est de 128 pour les hommes et de 106 pour les femmes (tableau 22). Les hommes réussissent globalement mieux les tests de Stroop que les femmes.

2.2 Relations avec la maladie parodontale

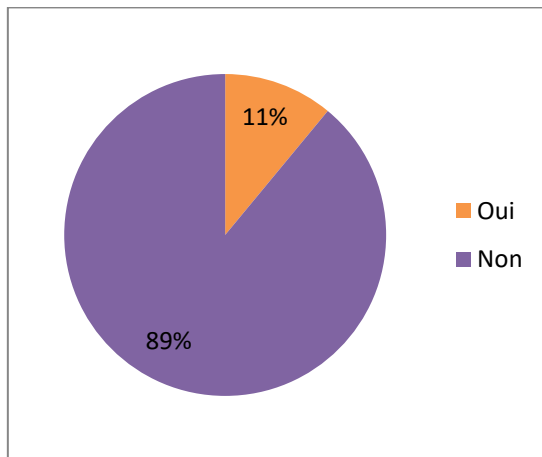


Figure 4. Répartition de la maladie parodontale dans notre échantillon.

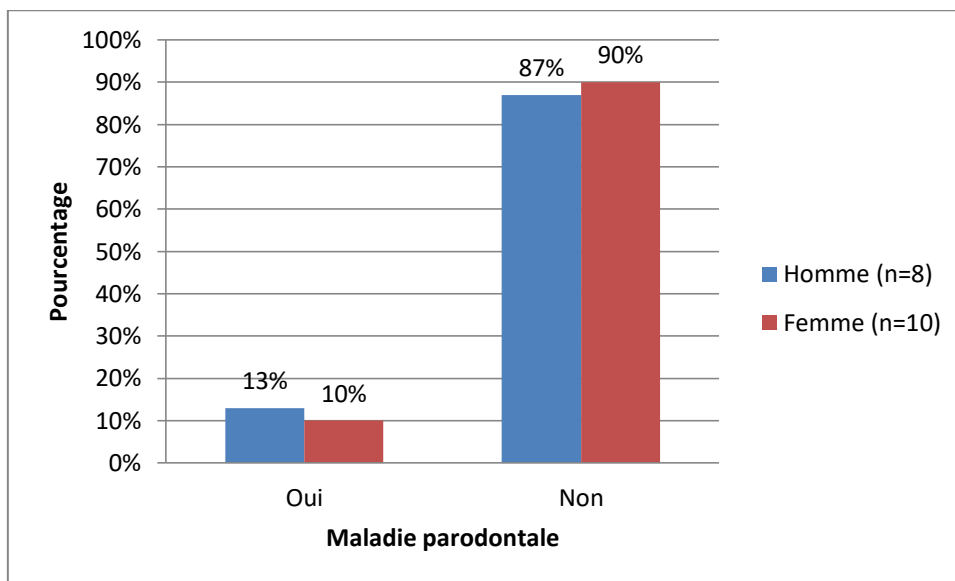


Tableau 22. Répartition de la maladie parodontale chez les hommes et les femmes de notre échantillon.

11% (n=2) de notre échantillon a la maladie parodontale contre 89% (n=16) qui ne l'a pas. La répartition de la maladie parodontale chez les hommes et chez les femmes est à peu près la même (figure 4, tableau 22).

2.2.1 Relations entre maladie parodontale et état bucco-dentaire

	Maladie parodontale + (11%)	Maladie parodontale – (89%)
Coefficient masticatoire	n = 18	
0% - 25%	0%	6%
26% - 50%	50%	6%
51% - 75%	0%	25%
76% - 100%	50%	63%
OHAT (Oral Health Assessment Tool)	n = 17	
0-4	50%	87%
5-8	0%	13%
9-12	50%	0%
> 12	0%	0%
GOHAI (Geriatric Oral Health Assessment Index)	n = 17	
60	0%	20%
59-53	0%	33%
52-43	50%	47%
≤ 42	50%	0%

Tableau 23. Relations entre état bucco-dentaire et maladie parodontale.

Un coefficient masticatoire supérieur à 51% est obtenu pour 50% des sujets atteints de la maladie parodontale contre 88% des sujets non atteints. 87% des sujets non atteints de la maladie parodontale ont un score OHAT entre 0 et 4 contre seulement 50% chez les sujets atteints de maladie parodontale. 20% des sujets non atteints de la maladie parodontale ont un score GOHAI maximal de 60 contre 0% chez les sujets atteints de la maladie parodontale (tableau 23).

2.2.2 Relations entre maladie parodontale et facteurs généraux

n = 18	Maladie parodontale + (11%)	Maladie parodontale – (89%)
Diabète		
Oui	50%	13%
Non	50%	87%
Obésité		
Oui	0%	31%
Non	100%	69%
Cholestérol		
Oui	50%	44%
Non	50%	56%
Pression artérielle		
Oui	50%	44%
Non	50%	56%
Tabac		
Oui	50%	44%
Non	50%	56%
Alcool		
Oui	50%	56%
Non	50%	44%
Activité physique		
Oui	50%	100%
Non	50%	0%

Tableau 24. Relations entre facteurs généraux et maladie parodontale.

87% des sujets non atteint de la maladie parodontale ne sont pas diabétique contre 50% des sujets atteint de la maladie parodontale qui sont diabétique. Seulement 31% des sujets non atteint de la maladie parodontale sont en surpoids. La répartition des sujets ayant un excès de cholestérol ou une pression artérielle trop élevé est la même chez les sujets atteint ou non atteint de la maladie parodontale. De même pour la consommation tabagique et alcoolique. Cependant, concernant l'activité physique, 100% des sujets non atteint de la maladie parodontale pratiquent une activité physique alors que seulement 50% chez les sujets atteint de la maladie parodontale (tableau 24).

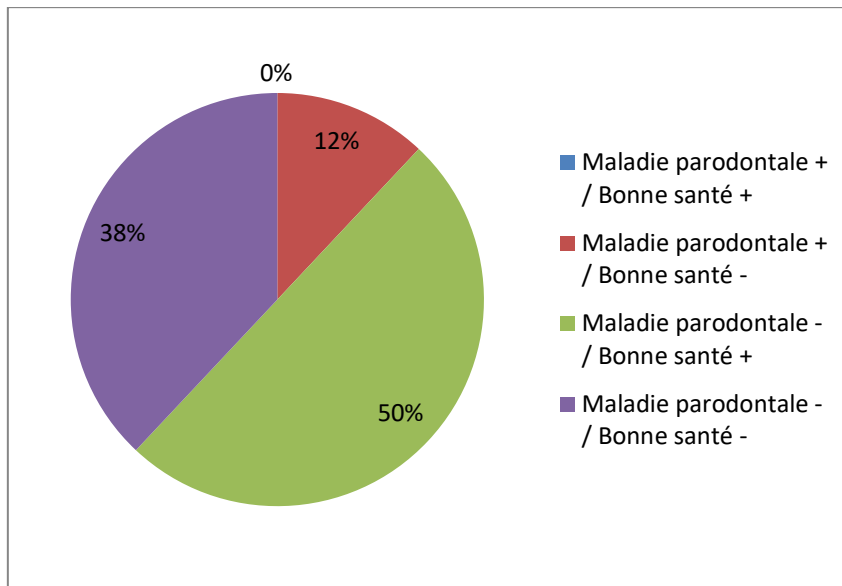


Figure 5. Relation entre la santé générale des sujets ressentie et la maladie parodontale.

50% des sujets se sentent en bonne santé et n'ont pas la maladie parodontale contre 12% des sujets qui ne se sentent pas en bonne santé et qui souffrent de maladie parodontale. (figure 5).

2.2.3 Relations entre maladie parodontale et facteurs cognitifs

n = 18	Maladie parodontale + (11%)	Maladie parodontale – (89%)
MMSE (Mini Mental State Examination)		
Absence de déclin notable (30-26)	100%	88%
Déclin cognitif léger (25-20)	0%	12%
Test de mémorisation et de restitution de mots (moyenne des 3 essais, sur 16 mots)		
0-2	50%	6%
3-5	50%	75%
6-8	0%	19%
WAIS-DSST (Wechsler Adult Intelligence Survey - Digit Symbol Substitution Subtest)		
0-20	0%	13%
21-40	50%	50%
41-60	50%	37%
Test de fluence verbale		
0-10	0%	13%
11-20	100%	81%
> 20	0%	6%
Test de Stroop a		
< 50	0%	13%
50-80	0%	31%
81-110	100%	50%
> 110	0%	6%
Test de Stroop b		
< 70	0%	6%
70-100	0%	31%
101-130	0%	19%
131-160	50%	31%
> 160	50%	13%

Tableau 25. Relations entre facteurs cognitifs et maladie parodontale.

Remarques : Les deux lignes « déclin cognitif modéré » et « déclin cognitif sévère » du test MMSE n'ont pas été mentionné car aucun des sujets n'a obtenu ces résultats.

Parmi les sujets sans maladie parodontale, 12% ont un déclin cognitif léger alors que ceux avec maladie parodontale ont tous une absence de déclin cognitif. Concernant le test de mémorisation et de restitution des mots, 50% des sujets qui ont une maladie parodontale et 94% des sujets qui n'ont pas de maladie parodontale ont un score supérieur à 3. Parmi les sujets avec maladie parodontale, 50% ont obtenu un score entre 41 et 60 au WAIS-DSST contre 37% des sujets sans maladie parodontale. 100% des sujets avec maladie parodontale ont obtenu un score supérieur à 11 au test de fluence verbale contre 87% pour les sujets sans maladie parodontale. Concernant les tests de Stroop ; pour le test de Stroop a, 100% des sujets avec maladie parodontale ont obtenu un score supérieur à 81 alors que seulement 56% des sujets sans maladie parodontale ont obtenu un score similaire. Pour le test de Stroop b, 100% des sujets avec maladie parodontale ont obtenu un score supérieur à 131 alors que seulement 44% des sujets sans maladie parodontale ont obtenu un score similaire (tableau 25).

2.3 Relations entre OHAT (Oral Health Assessment Tool) et facteurs cognitifs

n = 18	OHAT (Oral Health Assessment Tool)		
	0-4	5-8	9-12
MMSE (Mini Mental State Examination)			
Absence de déclin notable (30-26)	87%	100%	100%
Déclin cognitif léger (25-20)	13%	0%	0%
Test de mémorisation et de restitution de mots (moyenne des 3 essais, sur 16 mots)			
0-2	7%	0%	100%
3-5	73%	100%	0%
6-8	20%	0%	0%
WAIS-DSST (Wechsler Adult Intelligence Survey - Digit Symbol Substitution Subtest)			
0-20	13%	0%	0%
21-40	47%	100%	100%
41-60	40%	0%	0%
Test de fluence verbale			
0-10	20%	0%	0%
11-20	73%	100%	100%
> 20	7%	0%	0%
Test de Stroop a			
< 50	13%	0%	0%
50-80	33%	0%	0%
81-110	47%	100%	100%
> 110	7%	0%	0%
Test de Stroop b			
< 70	7%	0%	0%
70-100	33%	0%	0%
101-130	20%	0%	0%
131-160	20%	100%	100%

> 160	20%	0%	0%
-------	-----	----	----

Tableau 26. Relations entre facteurs cognitifs et score OHAT.

Remarques : Les deux lignes « déclin cognitif modéré » et « déclin cognitif sévère » du test MMSE et la colonne « > 12 » du test OHAT n'ont pas été mentionné car aucun des sujets n'a obtenu ces résultats.

Parmi les sujets qui ont obtenu un score OHAT entre 0 et 4, 87% ont une absence de déclin cognitif contre 13% qui ont un déclin cognitif léger. 20% des sujets, qui ont obtenu un score OHAT entre 0 et 4, ont pu répéter entre 6 et 8 mots au test de mémorisation et de restitution de mots. Aucun des sujets ayant obtenu un score OHAT supérieur à 4, n'a obtenu de résultat similaire au test de mémorisation et de restitution de mots. 100% des sujets ayant eu un score OHAT supérieur à 4, ont eu un score au WAIS-DSST entre 21 et 40 alors que seulement 47% des sujets ayant eu un score OHAT entre 0 et 4 ont obtenu un résultat similaire. Peu importe le score OHAT, la majorité des sujets ont obtenu un score entre 11 et 20 au test de fluence verbale. 54% des sujets ayant un score OHAT entre 0 et 4 ont obtenu un score supérieur à 81 au test de Stroop a, 100% des sujets ayant un score OHAT supérieur à 4 ont obtenu un score supérieur à 81. 40% des sujets ayant un score OHAT entre 0 et 4 ont obtenu un score supérieur à 131 au test de Stroop b, 100% des sujets ayant un score OHAT supérieur à 4 ont obtenu un score supérieur à 131 (tableau 26).

2.4 Analyse de sensibilité : Fréquence de la maladie parodontale dans notre population

Autres définitions de la maladie parodontale pour l'analyse de sensibilité :

- Présence d'au moins 4 dents avec : $CAL \geq 3$ mm sur au moins un site proximal.
- Présence d'au moins 4 dents avec : $PPD \geq 4$ mm sur au moins un site.
- Présence d'au moins 4 dents avec : $CAL \geq 3$ mm ou $PPD \geq 5$ mm sur au moins un site proximal.
- Présence d'au moins 4 dents avec : $CAL \geq 3$ mm, $PPD \geq 4$ mm et saignement au sondage sur au moins un site.
- La définition selon Page et Eke :

- Parodontite sévère : au moins 2 sites proximaux avec $CAL \geq 4$ mm (sur des dents différentes) **et** au moins 1 site proximal avec $PPD \geq 5$ mm.
 - Parodontite modérée : au moins 2 sites proximaux avec $CAL \geq 4$ mm (sur des dents différentes) **ou** au moins 2 sites proximaux avec $PPD \geq 5$ mm (sur des dents différentes).
 - Absence de parodontite ou parodontite faible : parodontite ni sévère, ni modérée.
- Définitions du 5th European Workshop in Periodontology :
- Parodontite (définition sensible) : $CAL \geq 3$ mm sur au moins un site proximal d'au moins 2 dents non adjacentes
 - Parodontite (définition spécifique) : $CAL \geq 5$ mm sur au moins 30% des dents
- Nombre de sites présentant $CAL \geq 2$ mm et $PPD \geq 3$ mm.

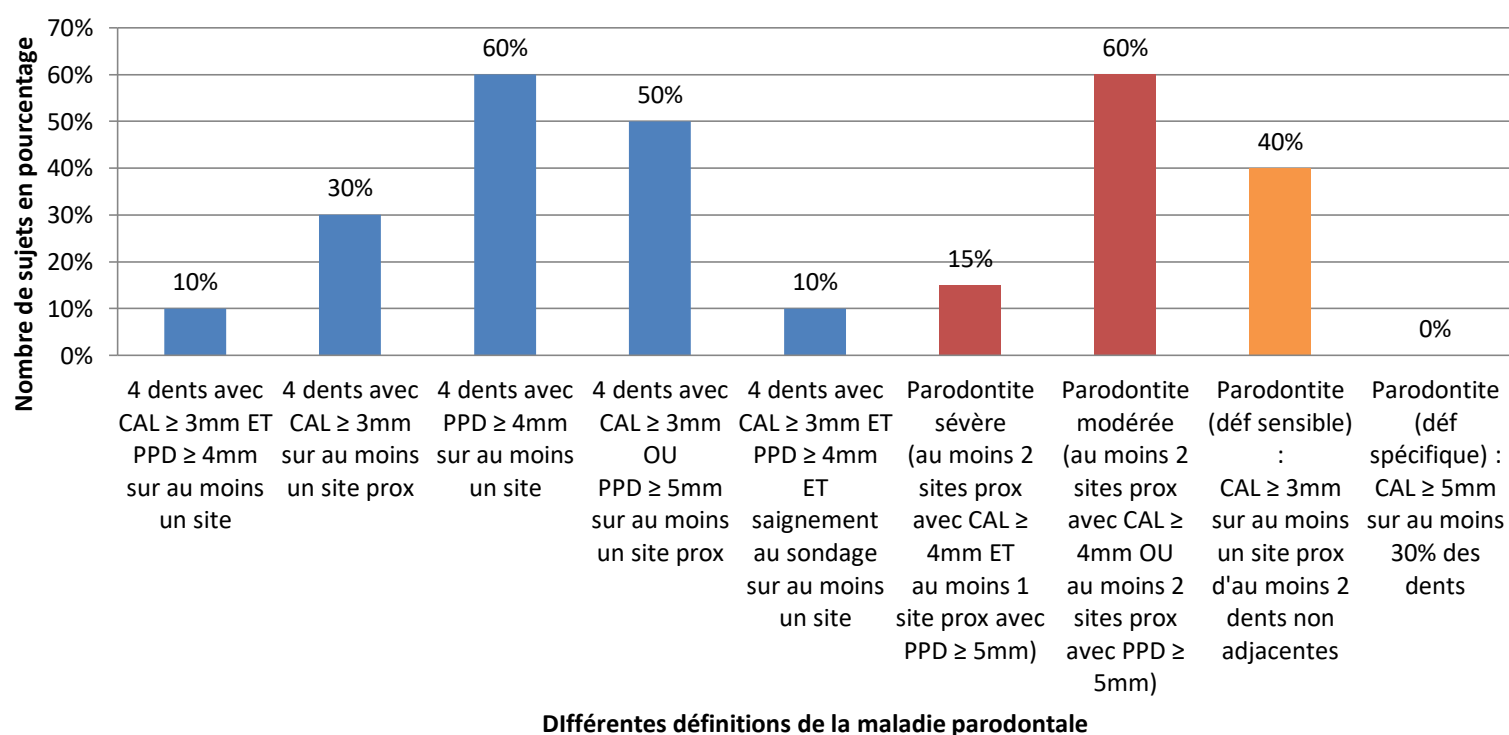


Tableau 27. Répartition des sujets de notre échantillon selon les différentes définitions de la maladie parodontale.

En fonction de la définition, la fréquence de la maladie parodontale varie entre 10% et 60% (tableau 27).

3 Discussion

3.1 Méthodologie

Cette étude pilote nous a permis de décrire la distribution de différentes variables sur un échantillon comportant 19 sujets, âgés de 62 à 79 ans. Un nombre important de variables a été relevé : indice CAOD, couple dentaire, FTU, coefficient masticatoire, bilan parodontal, indice OHAT, questionnaire GOHAI. D'autres ont été récupérés de l'étude Mona Lisa – PREDOR : diabète, obésité, pression artérielle, cholestérol, tabac, alcool, statut socio-économique, activité physique, ressenti des patients, MMSE, test de mémorisation et de restitution de mots, code WAIST-DSST, test de fluence verbale, test de Stroop a et b, tests psychométriques et cognitifs. Nous avons donc pu obtenir un descriptif de notre échantillon afin d'orienter la recherche vers une future étude portant sur la maladie parodontale et le déclin cognitif. Nous n'avons pas pu effectuer l'analyse des échantillons biologiques de salive et de flore parodontale car seulement 12 sujets ont eu un prélèvement de poches parodontales.

3.2 Limites

L'étude Mona Lisa PREDOR avait des critères de sélection précis, qui limitent la représentativité de l'échantillon. Les sujets devaient être, en bonne santé générale, âgés entre 60 et 90 ans et ils devaient être aptes physiquement et psychologiquement pour effectuer tous les examens nécessaires, notamment les tests psycho-cognitifs. Le bilan de Mona Lisa – PREDOR étant très long (une demi-journée), cela a compliqué l'inclusion de certains sujets. Un autre rendez-vous était pris pour faire l'examen clinique dans le service d'odontologie mais il était parfois difficile pour eux de venir. La faible proportion de sujets avec une parodontite est peut-être liée à cette sélection de l'échantillon.

Un autre problème rencontré fut que dans notre échantillon, peu de sujets avaient une maladie parodontale étant donné que la sélection des sujets s'est faite sur une population saine bien spécifique.

3.3 Résultats

Selon la littérature, le risque de développer la maladie d'Alzheimer est plus important s'il y a la présence d'un terrain immuno-inflammatoire chez le patient. Un patient atteint de la maladie parodontale et qui a, dans son organisme, des bactéries parodontopathogènes qui lui sont néfastes a un terrain immuno-inflammatoire. Si une relation est mise en évidence entre la présence de parodontite et la maladie d'Alzheimer, nous faisons l'hypothèse que la réduction de la quantité de bactéries parodontopathogènes dans l'organisme par le traitement de la parodontite pourrait diminuer le risque de développer une forme avancée de la maladie d'Alzheimer. C'est pourquoi nous avons décidé de réaliser cette étude pilote.

Concernant l'état bucco-dentaire de notre échantillon, nous pouvons dire que les sujets sont globalement suivis par un chirurgien-dentiste et prennent soin de leurs dents car les hommes et les femmes ont en moyenne 0 caries et d'autre part la majorité des sujets sont appareillés, soit par des prothèses fixes, soit par des prothèses amovibles. 11% des hommes ne possèdent pas de prothèse dans notre échantillon. Si nous comparons à la littérature, une étude réalisée chez 114 personnes âgées de 62 à 104 ans en institution, 42% des sujets ne possèdent pas de prothèse (31). Cette différence peut s'expliquer par le fait que les sujets en institution ont plus fréquemment des édentements non compensés par des prothèses. Dans notre échantillon, les prothèses permettent aux sujets d'avoir un coefficient masticatoire entre 76% et 100% pour plus de la moitié des hommes et la moitié des femmes.

89% des hommes et 78% des femmes ont un score OHAT (Oral Health Assessment Tool) entre 0 et 4, ce qui signifie que leurs bouches sont considérées comme saines et leurs états sont à maintenir par des soins habituels et des contrôles réguliers chez leur dentiste. Pour le questionnaire GOHAI (Geriatric Oral Health Assessment Index), 78% des femmes ont un ressenti de qualité de vie orale moyen, 44% des hommes ont un ressenti de qualité de vie orale bon et 33% des hommes qui ont un ressenti excellent.

En comparaison avec la littérature, notre échantillon se trouve en bonne santé orale puisque selon une étude réalisée chez 114 personnes âgées de 62 à 104 ans en institution, seul 18% des sujets ont un score OHAT entre 0 et 4 et la moyenne de l'échantillon est de 6 contre 3 dans notre échantillon. De plus, 53% des sujets ont un mauvais ressenti de leur

qualité de vie orale, ce qui va à l'encontre des résultats de notre étude (31). Nous pouvons expliquer cela par le fait que notre échantillon comporte seulement 19 sujets âgés de 62 à 79 ans et qui ne vivent pas en institution. Dans notre échantillon, les sujets sont indépendants et sont en capacité physique et mentale de prendre soin de leur santé orale (en raison des critères de sélection stricts de Mona Lisa PREDOR) par rapport à ceux qui vivent en institution qui sont majoritairement plus dépendant pour les soins du quotidien.

Concernant les facteurs généraux, seul 11% des hommes sont diabétiques et 20% des femmes sont à risque de développer un diabète. Selon Santé Publique France, la prévalence du diabète chez les personnes de plus de 60 ans est de 12% (hommes et femmes confondus) en Midi-Pyrénées (32). 44% des hommes et 20% des femmes ont été diagnostiqué en surpoids par leur médecin. Selon l'étude ESTEBAN réalisé en 2015 chez des adultes de 18 à 74 ans, la prévalence du surpoids est de 54% chez les hommes et 44% chez les femmes et augmente avec l'âge, ce qui est un peu plus que dans notre échantillon puisque la prévalence est de 44% chez les hommes et 20% chez les femmes (33). Selon l'INSEE, 34% des personnes de plus de 65 ans, vivant à leur domicile sont hypertendu (34), ce qui est moins élevé que dans notre échantillon puisque 56% des hommes et 40% des femmes de notre échantillon sont hypertendu. En France, en 2010, chez les seniors âgés de 65 à 74 ans la prévalence tabagique était de 10% chez les hommes et de 6% chez les femmes (35), ce qui se rapproche de la prévalence obtenue dans notre échantillon puisque seulement 11% des hommes sont fumeurs. La majorité de notre échantillon pratique une activité physique régulière, nous pouvons donc dire que les sujets ont une bonne qualité de vie. Ces résultats confirment ceux obtenu lorsque l'on a demandé aux sujets s'ils se sentaient en bonne santé générale puisque seulement 10% des femmes ont répondu qu'elles ne se sentaient pas en bonne santé.

En ce qui concerne les tests cognitifs, grâce au MMSE (Mini Mental State Examination), nous pouvons voir que seulement 22% des hommes possèdent un déclin cognitif léger, le reste de l'échantillon ne possède pas de déclin cognitif. Nous avons comparé les résultats de notre échantillon aux valeurs normatives françaises obtenus par le Dr Kalafat et nous avons constaté sensiblement les mêmes résultats qu'une population saine (36). Les résultats au test de mémorisation et de restitution de mots ont montré une similitude entre les hommes et les femmes avec une légère augmentation du score entre le premier et le troisième essai, ce que nous retrouvons dans la littérature avec une augmentation du nombre de mots restitués au fur et à mesure des essais (37). Il a été cependant difficile de comparer nos résultats à la littérature car nous avons réalisé un test

qui est une version française adaptée du Rey auditory verbal learning test. Le résultat au test WAIS-DSST (Wechsler Adult Intelligence Survey - Digit Symbol Substitution Subtest) ont montré des scores comparable à ceux de la littérature (38). Nous avons obtenus des scores principalement situés entre 25 et 55 tous genres confondus et dans une méta-analyse, pour les sujets de plus de 60 ans, les scores sont situés entre 35 et 55. Pour le test de fluence verbale, 100% des femmes et 56% des hommes ont obtenu un score entre 11 et 20 mots. Ces résultats ont été comparés aux résultats d'une population âgée de 60 à 89 ans, sans pathologie neurologique, et nous avons retrouvé des résultats similaires avec des moyennes situées entre 14 et 20, en fonction du niveau d'étude (39). Les moyennes pour le test de Stroop « a » sont de 80 pour les hommes et 79 pour les femmes, celles pour le test de Stroop « b » sont de 128 pour les hommes et de 106 pour les femmes. Nous avons comparé ces résultats à ceux d'un groupe de sujet âgés de 65 à 80 ans dit « normaux », sans pathologie, et nous avons trouvé des différences importantes. La moyenne de cet échantillon pour le test de Stroop « a » (hommes et femmes confondus) est de 69 et 27 pour le test de Stroop « b », il semblerait donc que notre échantillon ait mieux réussi les tests de Stroop et notamment le test de Stroop « b » (40).

Nous avons ensuite croisé les résultats des tests, questionnaire et examen dentaire avec la présence ou l'absence de maladie parodontale chez nos sujets.

56% de nos sujets ont un coefficient masticatoire situé entre 76% et 100% et n'ont pas de maladie parodontale. Pour l'indice OHAT (Oral Health Assessment Tool), nous pouvons facilement imaginer qu'un score faible serait en faveur de l'absence de maladie parodontale et qu'un score élevé serait en faveur de la présence de maladie parodontale. Ce qui est confirmé par notre échantillon, 76% des sujets ont un score OHAT entre 0 et 4 et n'ont pas de maladie parodontale, par contre, 6% ont un score OHAT entre 9 et 12 et ont une maladie parodontale. De même pour l'indice GOHAI (Geriatric Oral Health Assessment Index), nous pouvons imaginer qu'un score élevé serait en faveur de l'absence de maladie parodontale et qu'un score faible serait en faveur de la présence de maladie parodontale. Une étude a même prouvé que les scores de mobilité dentaire et de perte d'attachement étaient significativement associés à la qualité de vie liée à la santé bucco-dentaire (41). 18% de notre échantillon ont un score GOHAI de 60, 29% ont un score GOHAI entre 53 et 59, tous deux n'ont pas de maladie parodontale, 6% de l'échantillon ont un score inférieur à 42 et ont une maladie parodontale.

Concernant les facteurs généraux et la maladie parodontale, les résultats que nous avons obtenus sont un peu surprenants car nous savons, selon les données actuelles de la science, que certains de ces facteurs comme le diabète (42), l'obésité (43), les pathologies cardio-vasculaires (44), le tabac (45) et l'alcool (46) sont des facteurs de risque pour la maladie parodontale. Nous pouvons expliquer ces résultats par le peu de sujet dans notre échantillon ainsi que la répartition inégale entre les deux groupes de sujets (diabétique et non diabétique par exemple). Il a été également prouvé que la pratique d'une activité physique régulière était un facteur protecteur de la maladie parodontale (47). Si nous prenons l'exemple d'un sujet de notre échantillon qui est atteint de la maladie parodontale, il présente plusieurs facteurs de risque comme une pression artérielle et un cholestérol trop élevé ainsi qu'une consommation tabagique qui représente 73,8 PA et il ne pratique aucune activité physique. En revanche, il ne présente pas de diabète ni d'obésité.

Lorsque l'on étudie le ressenti des patients concernant leur état de santé générale vis-à-vis de la présence ou de l'absence de la maladie parodontale, nous pouvons voir que 50% des patients qui se trouvent en bonne santé n'ont pas de maladie parodontale et 12% des patients qui ne se trouvent pas en bonne santé ont une maladie parodontale. Cependant, il reste 38% des patients qui ne se trouvent pas en bonne santé et qui n'ont pas de maladie parodontale, ce qui suggère donc que d'autres facteurs rentrent en compte dans le ressenti des patients vis-à-vis de leur santé générale.

Nous avons également croisé les résultats des tests cognitifs avec la présence ou l'absence de maladie parodontale et aux scores OHAT. Ces croisements de données n'ont pas révélé d'association, la majorité des sujets de notre échantillon ne souffrant pas de maladie parodontale. Cependant, nous retrouvons le contraire dans la littérature avec 9 études, dont une méta-analyse réalisée en 2019 qui mettent en évidence une association entre la maladie parodontale et les troubles cognitifs. Les personnes atteintes de maladie parodontale ont une probabilité plus élevée de développer un déclin cognitif (48). Des études ont réalisé des tests parodontaux et cognitifs dont le WAIS-DSST (Wechsler Adult Intelligence Survey - Digit Symbol Substitution Subtest) et ont démontré qu'une fonction cognitive plus élevée était associée à une moindre probabilité de maladie parodontale chez les personnes âgées (49,50). Une autre étude a montré qu'un marqueur sérologique comme la concentration des IgG de *P. gingivalis* était associé à une altération de la mémoire verbale immédiate et des calculs (12). Par ailleurs, d'autres études qui exploraient les résultats au test MMSE (Mini Mental State Examination) vis-à-vis de la maladie parodontale ont démontré que le risque de déclin cognitif chez les personnes âgées

augmentait à mesure que davantage de dents étaient perdues. Il est également dit que les maladies parodontales et les caries, principales raisons de la perte de dents, sont également liées au déclin cognitif (51–53). Une étude publiée en 2016 a suivi pendant 10 ans une cohorte de plus de 8000 patients (deux groupes : un présentant une parodontite chronique et une gingivite nouvellement diagnostiquée et l'autre témoin) et a mis en évidence un risque plus élevé de développer une démence chez les patients atteints de parodontite chronique et de gingivite (54,55). Plus précisément encore, une étude a montré qu'une exposition de plus de 10 ans à une parodontite chronique est associée à une multiplication par 1,7 du risque de développer la maladie d'Alzheimer (56) (*annexe I*).

Une analyse de sensibilité a été réalisée afin de voir la répartition de notre échantillon selon les différentes définitions de la maladie parodontale décrites dans la littérature. En effet, nous pouvons voir qu'il est très important de choisir une définition de la maladie parodontale qui est représentative de celle-ci puisque la fréquence de la maladie parodontale varie de 10% à 60% dans notre échantillon. Une mauvaise définition de la maladie parodontale peut amener à des résultats erronés et peut poser des problèmes d'extrapolation à la population cible. Avec la définition que nous avons choisie, seulement 10% des sujets ont la maladie parodontale.

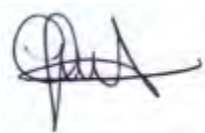
Conclusion

Grâce à cette première étude pilote et aux données actuelles de la science, nous pouvons dire que le lien entre la santé orale et le déclin cognitif semble se dessiner. Il est nécessaire de diagnostiquer et traiter la maladie parodontale, maladie chronique, de façon à baisser le taux de cytokines pro-inflammatoires généré par les bactéries parodontopathogènes. Cela permettrait aux personnes âgées d'avoir une meilleure qualité de vie orale et de favoriser un meilleur vieillissement, en éliminant un des facteurs de risque du développement d'une démence.

Ce travail nous a permis de comprendre, à petite échelle, les variables qui interviennent dans le développement et l'évolution du déclin cognitif. Suite à cette étude, nous pourrions envisager de réaliser, à plus grande échelle, une autre étude observationnelle avec deux groupes atteint et non atteint de la maladie parodontale et incluant des sujets ayant ou étant susceptibles de développer un déclin cognitif. Ces deux groupes seraient suivis pendant plusieurs années et des facteurs de confusion seraient contrôlés tels que le niveau d'éducation, la consommation de tabac, la santé générale et orale etc, comme nous avons pu voir au cours de cette thèse. Les critères diagnostiques de la maladie parodontale et du déclin cognitif permettraient d'éviter les biais de classement. Cela permettrait d'approfondir les connaissances sur l'association entre ces deux pathologies chroniques.

D'autre part, il serait intéressant, pour le futur, d'identifier des marqueurs pronostiques des différentes démences comme la maladie d'Alzheimer chez les patients atteints ou susceptibles de développer la maladie parodontale. Grâce à l'intelligence artificielle, nous pourrions imaginer que le diagnostic de la maladie parodontale puisse faire partie d'un algorithme et participe à la prédiction de l'apparition et/ou de l'évolution d'un déclin cognitif, à l'origine d'une démence. Le but de cette nouvelle approche est de dépister les personnes à risque de développer un déclin cognitif afin qu'elles soient traitées plus précocement (58,59).

Vu la Présidente et
la co-directrice de thèse (C. Nabet)



Le 02/11/2020

Vu la co-directrice de thèse
(S Laurencin-Dalieux)



Références bibliographiques

1. Population par âge – Tableaux de l'économie française | Insee [Internet]. [cité 23 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/3303333?sommaire=3353488#consulter>
2. Espérance de vie - Mortalité – Tableaux de l'économie française | Insee [Internet]. [cité 23 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/3303354?sommaire=3353488>
3. [fiche_1_troubles_cognitifs_et_trouble_neurocognitifs.pdf](#) [Internet]. [cité 3 juin 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-05/fiche_1_troubles_cognitifs_et_trouble_neurocognitifs.pdf
4. Maladie d'Alzheimer. In: Wikipédia [Internet]. 2019 [cité 4 juill 2019]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Maladie_d%27Alzheimer&oldid=160271295
5. Ankri J, Poupard M. [Prevalence and incidence of dementia among the very old. Review of the literature]. *Rev Epidemiol Sante Publique*. juin 2003;51(3):349-60.
6. Lobo A, Launer LJ, Fratiglioni L, Andersen K, Di Carlo A, Breteler MM, et al. Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. *Neurology*. 2000;54(11 Suppl 5):S4-9.
7. Ramarosan H, Helmer C, Barberger-Gateau P, Letenneur L, Dartigues J-F, PAQUID. [Prevalence of dementia and Alzheimer's disease among subjects aged 75 years or over: updated results of the PAQUID cohort]. *Rev Neurol (Paris)*. avr 2003;159(4):405-11.
8. Maladie d'Alzheimer et autres démences [Internet]. [cité 11 juin 2020]. Disponible sur: [/maladies-et-traumatismes/maladies-neurodegeneratives/maladie-d-alzheimer-et-autres-demences](#)
9. Le vieillissement humain. :21.
10. Eke PI, Dye BA, Wei L, Slade GD, Thornton-Evans GO, Borgnakke WS, et al. Update on Prevalence of Periodontitis in Adults in the United States: NHANES 2009 – 2012. *J Periodontol*. mai 2015;86(5):611-22.
11. Poole S, Singhrao SK, Chukkapalli S, Rivera M, Velsko I, Kesavalu L, et al. Active invasion of *Porphyromonas gingivalis* and infection-induced complement activation in ApoE^{-/-} mice brains. *J Alzheimers Dis JAD*. 2015;43(1):67-80.
12. Noble JM, Borrell LN, Papapanou PN, Elkind MSV, Scarmeas N, Wright CB. Periodontitis is associated with cognitive impairment among older adults: analysis of NHANES-III. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. nov 2009;80(11):1206-11.
13. Noble JM, Scarmeas N, Papapanou PN. Poor oral health as a chronic, potentially modifiable dementia risk factor: review of the literature. *Curr Neurol Neurosci Rep*. oct 2013;13(10):384.

14. Kamer AR, Craig RG, Pirraglia E, Dasanayake AP, Norman RG, Boylan RJ, et al. TNF- α and antibodies to periodontal bacteria discriminate between Alzheimer's disease patients and normal subjects. *J Neuroimmunol.* 30 nov 2009;216(1-2):92-7.
15. Noble JM, Scarmeas N, Celenti RS, Elkind MSV, Wright CB, Schupf N, et al. Serum IgG Antibody Levels to Periodontal Microbiota Are Associated with Incident Alzheimer Disease. *PLoS ONE* [Internet]. 18 déc 2014 [cité 29 janv 2020];9(12). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4270775/>
16. Kamer AR, Dasanayake AP, Craig RG, Glodzik-Sobanska L, Bry M, de Leon MJ. Alzheimer's Disease and Peripheral Infections: The Possible Contribution from Periodontal Infections, Model and Hypothesis. *J Alzheimers Dis.* 1 janv 2008;13(4):437-49.
17. Abbayya K, Puthanakar NY, Naduwinmani S, Chidambar YS. Association between Periodontitis and Alzheimer's Disease. *North Am J Med Sci.* juin 2015;7(6):241-6.
18. Singhrao SK, Harding A, Poole S, Kesavalu L, Crean S. *Porphyromonas gingivalis* Periodontal Infection and Its Putative Links with Alzheimer's Disease. *Mediators Inflamm* [Internet]. 2015 [cité 29 janv 2020];2015. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4430664/>
19. Gurav AN. Alzheimer's disease and periodontitis--an elusive link. *Rev Assoc Medica Bras* 1992. avr 2014;60(2):173-80.
20. Sochocka M, Sobczyński M, Sender-Janeczek A, Zwolińska K, Błachowicz O, Tomczyk T, et al. Association between Periodontal Health Status and Cognitive Abilities. The Role of Cytokine Profile and Systemic Inflammation. *Curr Alzheimer Res.* 2017;14(9):978-90.
21. Ilievski V, Zuchowska PK, Green SJ, Toth PT, Ragozzino ME, Le K, et al. Chronic oral application of a periodontal pathogen results in brain inflammation, neurodegeneration and amyloid beta production in wild type mice. *PloS One.* 2018;13(10):e0204941.
22. Kamer AR, Pirraglia E, Tsui W, Rusinek H, Vallabhajosula S, Mosconi L, et al. Periodontal disease associates with higher brain amyloid load in normal elderly. *Neurobiol Aging.* févr 2015;36(2):627-33.
23. Riviere GR, Riviere KH, Smith KS. Molecular and immunological evidence of oral *Treponema* in the human brain and their association with Alzheimer's disease. *Oral Microbiol Immunol.* avr 2002;17(2):113-8.
24. Fereshtehnejad S-M, Garcia-Ptacek S, Religa D, Holmer J, Buhlin K, Eriksdotter M, et al. Dental care utilization in patients with different types of dementia: A longitudinal nationwide study of 58,037 individuals. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc.* 2018;14(1):10-9.
25. Ribeiro GR, Costa JLR, Ambrosano GMB, Garcia RCMR. Oral health of the elderly with Alzheimer's disease. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* sept 2012;114(3):338-43.

26. Martande SS, Pradeep AR, Singh SP, Kumari M, Suke DK, Raju AP, et al. Periodontal Health Condition in Patients With Alzheimer's Disease. *Am J Alzheimers Dis Dementias*®. 1 sept 2014;29(6):498-502.
27. Kassab P, Colombier M-L, Kaminski M, Lelong N, Sixou M, Nabet C, et al. Impact of periodontitis definition in epidemiological research. Results from the EPIPAP study in postpartum women. *Eur J Oral Sci.* avr 2011;119(2):156-62.
28. Chalmers JM, King PL, Spencer AJ, Wright F a. C, Carter KD. The oral health assessment tool--validity and reliability. *Aust Dent J.* sept 2005;50(3):191-9.
29. S T-J, Pj R, A M-P, S P, S S-C. Validation of an oral health quality of life index (GOHAI) in France [Internet]. Vol. 31, Community dentistry and oral epidemiology. *Community Dent Oral Epidemiol*; 2003 [cité 3 oct 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12846850/>
30. CNFS. Mini-Mental State Examination (MMSE) [Internet]. [cité 10 juin 2020]. Disponible sur: <https://cnfs.ca/agees/tests/mesurer-l-etat-cognitif/mini-mental-state-examination-mmse>
31. Maille G, Saliba-Serre B, Ferrandez A-M, Ruquet M. Objective and perceived oral health status of elderly nursing home residents: a local survey in southern France. *Clin Interv Aging.* 2019;14:1141.
32. Prévalence et incidence du diabète [Internet]. [cité 2 sept 2020]. Disponible sur: </maladies-et-traumatismes/diabete/prevalence-et-incidence-du-diabete>
33. Etude ESTEBAN 2014-2016 – Chapitre corpulence : stabilisation du surpoids et de l'obésité chez l'enfant et l'adulte [Internet]. [cité 4 oct 2020]. Disponible sur: </liste-des-actualites/etude-esteban-2014-2016-chapitre-corpulence-stabilisation-du-surpoids-et-de-l-obesite-chez-l-enfant-et-l-adulte>
34. Hypertension senior insee.pdf.
35. Le tabagisme des seniors - Arrêter de fumer - Stop-tabac.ch [Internet]. [cité 4 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.stop-tabac.ch/fr/le-tabagisme-des-seniors>
36. Kalafat M, Hugonot-Diener L, Poitrenaud J. STANDARDISATION ET ETALONNAGE FRANCAIS DU « MINI MENTAL STATE » (MMS), VERSION GRECO. :34.
37. Malloy-Diniz LF, Lasmar VAP, Gazinelli L de SR, Fuentes D, Salgado JV. The Rey Auditory-Verbal Learning Test: applicability for the Brazilian elderly population. *Braz J Psychiatry.* déc 2007;29(4):324-9.
38. Hoyer WJ, Stawski RS, Wasylshyn C, Verhaeghen P. Adult Age and Digit Symbol Substitution Performance: A Meta-Analysis. *Psychol Aging.* 2004;19(1):211-4.
39. 101-4.pdf [Internet]. [cité 9 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.glossa.fr/pdfs/101-4.pdf>
40. Stroop-M_Vanier.pdf [Internet]. [cité 9 sept 2020]. Disponible sur: http://automobileevaluation.com/Stroop-M_Vanier.pdf

41. Rekhi A, Marya CM, Oberoi SS, Nagpal R, Dhingra C, Kataria S. Periodontal status and oral health-related quality of life in elderly residents of aged care homes in Delhi. *Geriatr Gerontol Int*. 2016;16(4):474-80.
42. Preshaw PM, Alba AL, Herrera D, Jepsen S, Konstantinidis A, Makrilakis K, et al. Periodontitis and diabetes: a two-way relationship. *Diabetologia*. 1 janv 2012;55(1):21-31.
43. Rangé H, Huchon C, Poitou C, Ciangura C, Boillot A, Czernichow S, et al. Risque parodontal chez le patient obèse. *Obésité*. 1 sept 2010;5(3):67-73.
44. Engström S, Gahnberg L, Högberg H, Svärdsudd K. Association between High Blood Pressure and Deep Periodontal Pockets. *Ups J Med Sci*. 1 janv 2007;112(1):95-103.
45. Underner M, Maes I, Urban T, Meurice J-C. Effets du tabac sur la maladie parodontale. *Rev Mal Respir*. 1 déc 2009;26(10):1057-73.
46. Pitiphat W, Merchant AT, Rimm EB, Joshipura KJ. La consommation d'alcool augmente le risque de parodontite. *J Dent Res*. 1 juill 2003;82(7):509-13.
47. Merchant AT, Pitiphat W, Rimm EB, Joshipura K. Increased physical activity decreases periodontitis risk in men. *Eur J Epidemiol*. 1 sept 2003;18(9):891-8.
48. Nascimento PC, Castro MML, Magno MB, Almeida APCPSC, Fagundes NCF, Maia LC, et al. Association Between Periodontitis and Cognitive Impairment in Adults: A Systematic Review. *Front Neurol* [Internet]. 2019 [cité 16 sept 2020];10. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2019.00323/full>
49. Yu Y-H, Kuo H-K. Association Between Cognitive Function and Periodontal Disease in Older Adults. *J Am Geriatr Soc*. 2008;56(9):1693-7.
50. Kamer AR, Morse DE, Holm-Pedersen P, Mortensen EL, Avlund K. Periodontal Inflammation in Relation to Cognitive Function in an Older Adult Danish Population. *J Alzheimers Dis*. 1 janv 2012;28(3):613-24.
51. Kaye EK, Valencia A, Baba N, Spiro A, Dietrich T, Garcia RI. Tooth Loss and Periodontal Disease Predict Poor Cognitive Function in Older Men. *J Am Geriatr Soc*. 2010;58(4):713-8.
52. Iwasaki M, Kimura Y, Yoshihara A, Ogawa H, Yamaga T, Sato M, et al. Oral health status in relation to cognitive function among older Japanese. *Clin Exp Dent Res*. 2015;1(1):3-9.
53. Iwasaki M, Yoshihara A, Kimura Y, Sato M, Wada T, Sakamoto R, et al. Longitudinal relationship of severe periodontitis with cognitive decline in older Japanese. *J Periodontal Res*. 2016;51(5):681-8.
54. Tzeng N-S, Chung C-H, Yeh C-B, Huang R-Y, Yuh D-Y, Huang S-Y, et al. Are Chronic Periodontitis and Gingivitis Associated with Dementia? A Nationwide, Retrospective, Matched-Cohort Study in Taiwan. *Neuroepidemiology*. 2016;47(2):82-93.

55. Lee Y-T, Lee H-C, Hu C-J, Huang L-K, Chao S-P, Lin C-P, et al. Periodontitis as a Modifiable Risk Factor for Dementia: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *J Am Geriatr Soc.* 2017;65(2):301-5.
56. Chen C-K, Wu Y-T, Chang Y-C. Association between chronic periodontitis and the risk of Alzheimer's disease: a retrospective, population-based, matched-cohort study. *Alzheimers Res Ther.* 8 août 2017;9(1):56.
57. Farhad SZ, Amini S, Khalilian A, Barekatin M, Mafi M, Barekatin M, et al. The effect of chronic periodontitis on serum levels of tumor necrosis factor-alpha in Alzheimer disease. *Dent Res J.* 2014;11(5):549-52.
58. Journée mondiale d'Alzheimer : « Il faut changer de logiciel » [Internet]. Sciences et Avenir. [cité 11 juin 2020]. Disponible sur: https://www.sciencesetavenir.fr/sante/alzheimer-on-ne-guerira-probablement-pas-la-maladie-une-fois-declaree_137409
59. Quand l'intelligence artificielle pourra prévenir Alzheimer [Internet]. Sciences et Avenir. [cité 11 juin 2020]. Disponible sur: https://www.sciencesetavenir.fr/high-tech/intelligence-artificielle/quand-l-intelligence-artificielle-pourra-prevenir-alzheimer_138484
60. Causes de la maladie d'Alzheimer. In: Wikipédia [Internet]. 2019 [cité 4 juill 2019]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Causes_de_la_maladie_d%27Alzheimer&ol did=156252793
61. Ashton NJ, Ide M, Schöll M, Blennow K, Lovestone S, Hye A, et al. No association of salivary total tau concentration with Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging.* 2018;70:125-7.
62. Ashton NJ, Ide M, Zetterberg H, Blennow K. Salivary Biomarkers for Alzheimer's Disease and Related Disorders. *Neurol Ther.* 12 déc 2019;8(Suppl 2):83-94.
63. Kubota T, Maruyama S, Abe D, Tomita T, Morozumi T, Nakasone N, et al. Amyloid beta (A4) precursor protein expression in human periodontitis-affected gingival tissues. *Arch Oral Biol.* 1 juin 2014;59(6):586-94.
64. Srisilapanan P, Jai-Ua C. Oral health status of dementia patients in Chiang Mai Neurological Hospital. *J Med Assoc Thail Chotmaihet Thangphaet.* mars 2013;96(3):351-7.
65. Uppoor AS, Lohi HS, Nayak D. Periodontitis and Alzheimer's disease: oral systemic link still on the rise? *Gerodontology.* sept 2013;30(3):239-42.
66. Syrjäälä A-MH, Ylöstalo P, Ruoppi P, Komulainen K, Hartikainen S, Sulkava R, et al. Dementia and oral health among subjects aged 75 years or older. *Gerodontology.* mars 2012;29(1):36-42.
67. Kamer AR, Craig RG, Dasanayake AP, Brys M, Glodzik-Sobanska L, de Leon MJ. Inflammation and Alzheimer's disease: possible role of periodontal diseases. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc.* juill 2008;4(4):242-50.

68. Blanco VL, Levy SM, Ettinger RL, Logan H, Buckwalter KC. Challenges in geriatric oral health research methodology concerning caregivers of cognitively impaired elderly adults. *Spec Care Dentist*. 1997;17(4):129-32.
69. D'Aiuto F, Graziani F, Tetè S, Gabriele M, Tonetti MS. Periodontitis: from local infection to systemic diseases. *Int J Immunopathol Pharmacol*. sept 2005;18(3 Suppl):1-11.
70. Preshaw PM, Taylor JJ. How has research into cytokine interactions and their role in driving immune responses impacted our understanding of periodontitis? *J Clin Periodontol*. 2011;38(s11):60-84.
71. Hajishengallis G, Darveau RP, Curtis MA. The keystone-pathogen hypothesis. *Nat Rev Microbiol*. oct 2012;10(10):717-25.
72. Holmes C, El-Okl M, Williams AL, Cunningham C, Wilcockson D, Perry VH. Systemic infection, interleukin 1beta, and cognitive decline in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. juin 2003;74(6):788-9.
73. Riviere GR, Riviere KH, Smith KS. Molecular and immunological evidence of oral *Treponema* in the human brain and their association with Alzheimer's disease. *Oral Microbiol Immunol*. avr 2002;17(2):113-8.
74. Miklossy J. Alzheimer's disease--a spirochetosis? *Neuroreport*. juill 1993;4(7):841-8.
75. Foschi F, Izard J, Sasaki H, Sambri V, Prati C, Müller R, et al. *Treponema denticola* in Disseminating Endodontic Infections. *J Dent Res*. août 2006;85(8):761-5.
76. Kikkert R, Laine ML, Aarden LA, van Winkelhoff AJ. Activation of toll-like receptors 2 and 4 by gram-negative periodontal bacteria. *Oral Microbiol Immunol*. juin 2007;22(3):145-51.
77. Kondo K, Niino M, Shido K. A case-control study of Alzheimer's disease in Japan--significance of life-styles. *Dement Basel Switz*. déc 1994;5(6):314-26.
78. FichePratique_2b_Fr_Finale.pdf [Internet]. [cité 8 févr 2020]. Disponible sur: https://www.sfparo.org/images/Documents/FichePratique_2b_Fr_Finale.pdf
79. FichePratique_03_Fr_Finale.pdf [Internet]. [cité 8 févr 2020]. Disponible sur: https://www.sfparo.org/images/Documents/FichePratique_03_Fr_Finale.pdf
80. 2016TOU32007.pdf [Internet]. [cité 21 mars 2020]. Disponible sur: <http://thesesante.ups-tlse.fr/1194/1/2016TOU32007.pdf>

Annexes

Annexe A : Protocole de recherche non interventionnelle



ETUDE Mona Lisa – PERIOCODE

PERIOCODE : PERIOdontitis and COgnitive DEcline

PROTOCOLE DE RECHERCHE NON INTERVENTIONNELLE

VERSION N°1.0 DU 05 AVRIL 2013
AYANT REÇU L'AVIS FAVORABLE DU CPP LE

NUMÉRO ID-RCB/EUDRACT :

Cette recherche a obtenu le financement de

Equipes impliquées :

- Service d'Epidémiologie, CHU de Toulouse
- Pôle Gériatrie, CHU de Toulouse, Gérontopôle
- UMR 1027, INSERM – Université Toulouse 3 - Paul Sabatier
- Faculté de Chirurgie Dentaire, Université Toulouse 3 - Paul Sabatier
- Pôle Odontologie, CHU de Toulouse

DRCI du CHU de Toulouse

Promoteur :

CHU de Toulouse

Hôtel Dieu Saint-Jacques

2 rue Viguerie

31052 Toulouse Cedex 9

Tél : 05 61 77 87 71 - Télécopie : 05 61 77 84 11

Investigateurs principaux :

Pr Cathy Nabet (Porteur du projet PERIOCODE)

Pôle Odontologie, CHU de Toulouse

Département de Santé Publique et Epidémiologie, Faculté de Chirurgie Dentaire, Université Toulouse 3 - Paul Sabatier

Dr Vanina Bongard (Investigateur Principal étude Mona Lisa – PREDOR)

Service d'Epidémiologie, CHU de Toulouse

Département de Santé Publique, Epidémiologie et Economie de la Santé, Université Toulouse 3 – Paul Sabatier

UMR 1027, INSERM – Université Toulouse 3 - Paul Sabatier

Centre de Méthodologie et de Gestion des données :

Méthodologie générale : Docteur Vanina Bongard et Professeur Cathy Nabet

Groupe Mona Lisa - PREDOR

- **Dr Vanina Bongard**, Service d'Epidémiologie, CHU de Toulouse ; UMR 1027
- **Dr Jean-Bernard Ruidavets**, Service d'Epidémiologie, CHU de Toulouse ; UMR 1027
- **Pr Jean Ferrières**, Fédération de Cardiologie, CHU de Toulouse ; UMR 1027
- **Pr Sandrine Andrieu**, Service d'Epidémiologie, CHU de Toulouse ; UMR 1027
- **Dr Pierre-Jean Ousset**, Pôle Gériatrie, CHU de Toulouse
- **Pr Bruno Vellas**, Pôle Gériatrie, CHU de Toulouse ; Gérontopôle ; UMR 1027
- **Dr Christian Vincent**, Institut Fédératif de Biologie, CHU de Toulouse
- **Pr Bertrand Perret**, Institut Fédératif de Biologie, CHU de Toulouse

Groupe PERIOCODE :

- **Pr Cathy Nabet**, pôle Odontologie, CHU de Toulouse, Service d'Epidémiologie, Faculté de Chirurgie Dentaire
- **Dr Philippe Kémoun**, pôle Odontologie, CHU de Toulouse, Service de Biologie, Faculté de Chirurgie Dentaire
- **Dr Paul Monsarrat**, pôle Odontologie, CHU de Toulouse, Service d'Epidémiologie, Faculté de Chirurgie Dentaire
- **Gabriel Fernandez de Grado**, pôle Odontologie, CHU de Toulouse, Faculté de Chirurgie Dentaire
- **Dr Jean-Noël Vergnes**, post-doctorat, Faculté de McGill, Montréal
- **Pr Michel Sixou**, pôle Odontologie, CHU de Toulouse, Service d'Epidémiologie, L.U.51, Faculté de Chirurgie Dentaire
- **Dr Marie-Hélène Lacoste**, pôles Odontologie et Gériatrie, CHU de Toulouse

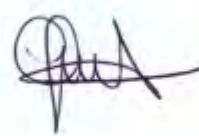
Historique des mises à jour du protocole

VERSION	DATE	RAISON DE LA MISE A JOUR
1	05/04/2013	SOUMISSION AOL 2013, CHU DE TOULOUSE

PAGE DE SIGNATURE DU PROTOCOLE

ETUDE Mona Lisa PERIOCODE

PERIOCODE : PERIODontitis and COgnitive DEcline

Investigateurs principaux Pr Cathy NABET PU-PH Chef du Pôle Odontologie, CHU de Toulouse Département de Santé Publique, Epidémiologie, Faculté de Chirurgie Dentaire, Université Toulouse 3 Paul Sabatier UMRS 953 INSERM Tel : 05 62 17 29 61 Portable : 06 13 81 23 04 Fax : 05 61 25 47 19 Courriel : cathy.nabet@univ-tlse3.fr nabet.c@chu-toulouse.fr	A Toulouse, le : 4 avril 2013 Signature : 
Dr Vanina BONGARD MCU-PH Service d'Epidémiologie, CHU de Toulouse Département d'Epidémiologie, Economie de la Santé et Santé Publique Université Toulouse 3 - Paul Sabatier UMR 1027 INSERM - Université Toulouse 3 Tel : 05 61 14 59 19 – 59 49 Fax : 05 62 26 42 40 Courriel : bongard.v@chu-toulouse.fr vanina.bongard@univ-tlse3.fr	A Toulouse, le : 4 avril 2013 Signature : 

SOMMAIRE

Résumé de la recherche	62
1. Justification de l'étude	64
1.1. Le syndrome de fragilité	64
1.2. Le déclin cognitif et les démences	64
1.3. Maladies parodontales	65
1.4. Maladies parodontales et déclin cognitif ou démence	66
1.5. Justification de l'étude et hypothèses de recherche	66
1.6. Retombées attendues et perspectives	67
1.7. Rapport bénéfice / risque	67
2. Objectifs	67
2.1. Objectif principal	67
2.2. Objectifs secondaires	67
3. Schéma d'étude	68
4. Critères d'éligibilité	68
4.1.1. Critères d'inclusion	68
4.1.2. Critères de non inclusion	69
4.1.3. Modalités de recrutement	69
5. Procédures de la recherche	69
6. Critères d'intérêt	70
6.1. Critères d'intérêt principaux	70
6.2. Critères d'intérêt secondaires	71
7. Déroulement de la recherche	72
7.1. Calendrier de l'étude	72
7.2. Tableau récapitulatif de la participation des sujets	73
8. Gestion des événements indésirables et des faits nouveaux	75
8.1. Définitions	75
8.2. Description des événements indésirables attendus	75
8.3. Conduite à tenir en cas d'événement indésirable ou de fait nouveau	76
8.4. Déclaration et enregistrement des EIG inattendus et des faits nouveaux	76
9. Aspects statistiques	76
9.1. Méthodes statistiques employées	76
9.2. Nombre de sujets nécessaire	77
10. Surveillance de la recherche	78
11. Droits d'accès aux données et documents source	78
11.1. Accès aux données	78
11.2. Données source	79
11.3. Confidentialité des données	79
12. Contrôle et assurance qualité	79
12.1. Consignes pour le recueil des données	79
12.2. Suivi de la recherche	79
12.3. Contrôle de Qualité	79
12.4. Gestion des données	80
12.5. Audit et inspection	80
13. Considérations éthiques et réglementaires	80
14. Conservation des documents et des données relatives à la recherche	81
15. Règles relatives à la publication	82
15.1. Communications scientifiques	82
15.2. Communication des résultats aux participants	82
15.3. Cession des données	82
16. Références bibliographiques	82
17. Annexes	Erreur ! Signet non défini.
17.1. Annexe 1 : Résumé de l'étude Mona Lisa – PREDOR	Erreur ! Signet non défini.
17.2. Annexe 2 : Annexe financière	Erreur ! Signet non défini.
17.3. Annexe 3 : Notice d'information et formulaire de consentement	Erreur ! Signet non défini.

RÉSUMÉ DE LA RECHERCHE

PROMOTEUR	CHU de Toulouse Hôtel-Dieu, 2 rue Viguerie, 31052 Toulouse cedex 9 Téléphone : 05 61 77 86 03 Télécopie : 05 61 77 84 11 Courriel : drci.toulouse@chu-toulouse.fr
INVESTIGATEURS COORDONNATEURS/ PRINCIPAUX	Pr Cathy Nabet Dr Vanina Bongard
TITRE	Etude Mona Lisa - PERIOCODE (PERIOdontitis and COgnitive DEcline)
JUSTIFICATION / CONTEXTE	La parodontite est liée à une inflammation et une infection, causées par la microflore pathogène de la plaque bactérienne, qui s'étendent dans le système d'ancrage de la dent et s'accompagnent d'une résorption de l'os alvéolaire et du ciment. Le déclin cognitif est une diminution des capacités mémorielles et/ou cognitives supérieure à celle observée lors d'un vieillissement normal. La prévalence décrite du déclin cognitif léger, avant l'atteinte du stade de démence, chez les personnes âgées de plus de 65 ans dans la population générale varie entre 3% et 19%. Plusieurs études observationnelles suggèrent une association entre fonction cognitive dégradée et mauvaise santé bucco-dentaire, en particulier perte de dents et difficulté à mastiquer, ou inflammation parodontale. Un faible nombre de dents a été identifié comme facteur prédictif du déclin cognitif ou de démences ; cette augmentation du risque varie de 1.39 à 4.30 selon les études. Compte tenu des constations épidémiologiques et biologiques suggérant la possibilité d'un lien, causal ou non, entre inflammation, infection bactérienne, et altération des fonctions cognitives, nous souhaitons améliorer la connaissance du statut cognitif de patients atteints de parodontite. La littérature scientifique a étudié la relation entre déclin cognitif et perte de dents ; les données concernant la relation entre déclin cognitif et paramètres parodontaux cliniques et biologiques sont insuffisantes.
OBJECTIFS	L'objectif principal est d'étudier la relation existant entre la présence d'une parodontite et les capacités psychométriques et cognitives de sujets de plus de 60 ans. Les objectifs secondaires sont 1. Estimer la fréquence de la parodontite en fonction de la présence d'un syndrome de fragilité ou de pré-fragilité, dans ce même échantillon. 2. Estimer la fréquence de la parodontite en fonction de la présence d'un déclin cognitif, dans ce même échantillon. 3. Déterminer l'influence de la définition de la parodontite sur la relation entre la parodontite et la réponse aux tests psychométriques et cognitifs. 4. Déterminer si la composition de la flore bactérienne parodontale est associée à une modification de la relation entre la parodontite et la réponse aux tests psychométriques et cognitifs. 5. Déterminer si les taux de cytokines et de molécules pro-inflammatoires dans le fluide gingival (IL-1, TNF-α, Prostaglandine E2) sont associés à une modification de la relation entre la parodontite et la réponse aux tests psychométriques et cognitifs. 6. Décrire les caractéristiques dentaires et parodontales des sujets selon leur réponse aux tests psychométriques et cognitifs.
SCHEMA DE LA RECHERCHE	Cette recherche PERIOCODE est une étude observationnelle, transversale, mono-centrique, portant sur un sous-échantillon de la cohorte Mona Lisa – PREDOR (PREdiction of Damage to ORgans). L'étude Mona Lisa - PREDOR est un suivi prospectif de l'échantillon toulousain de l'étude Mona Lisa dont l'objectif est d'identifier les facteurs prédictifs d'une altération de la réponse aux tests psychométriques et cognitifs et d'une altération du niveau de risque cardiovasculaire, sur une période de sept ans et de développer des formules de prédiction du risque correspondantes. Tous les sujets sélectionnés pour participer à l'étude Mona Lisa – PREDOR (2013 à 2016), satisfaisant les critères de sélection du projet PERIOCODE seront éligibles. Ils feront l'objet d'une information sur l'étude et seront inclus consécutivement, jusqu'à ce que l'effectif prévu par le projet PERIOCODE soit atteint (700 sujets).
CRITERES D'INCLUSION	<u>Les critères d'inclusion sont :</u> - Sujet participant à l'étude Mona Lisa – PREDOR, - Sujet âgé de plus de 60 ans et de moins de 90 ans, - Sujet ayant au moins 6 dents naturelles avec racine, - Sujet affilié à un régime de sécurité sociale ou équivalent, - Sujet ayant donné son consentement éclairé pour participer à l'étude Mona Lisa - PERIOCODE (ou dont le responsable légal a donné son consentement éclairé).

CRITERES DE NON INCLUSION	Sujet à haut risque d'endocardite infectieuse (Recommandations de l'ANSM 2011)
TRAITEMENTS/STRATEGIES/PROCEDURES DE LA RECHERCHE	Aucun traitement ne sera administré et aucune stratégie de prise en charge ne sera mise en œuvre du fait de la recherche. En cas d'inclusion, un examen dentaire et un examen parodontal seront réalisés. Le relevé des paramètres dentaires sera effectué par un examen à l'aide d'une sonde n°6 et d'un miroir stériles. Le bilan parodontal sera réalisé à l'aide d'une sonde parodontale à pression constante stérile (Florida Probe®, Floride, USA). Deux prélèvements de poche parodontale, avec des pointes de papier, seront ensuite réalisés. Ces prélèvements permettront le recueil de fluide gingival (dosage de biomarqueurs de l'inflammation) et une analyse bactériologique.
CRITERES DE JUGEMENT	Le critère d'intérêt principal sera la réponse aux tests psychométriques et cognitifs. Ces tests permettent une évaluation du vieillissement cérébral infra-clinique, explorant différents domaines cognitifs : l'apprentissage et la mémoire récente (test de mémorisation et de restitution de mots ; WAIS-DSST ; test de fluence verbale), l'attention (WAIS-DSST ; test de Stroop), la résistance à l'inférence (test de Stroop), la vitesse d'exécution (WAIS-DSST ; test de Stroop). Les critères d'intérêt secondaires seront : 1. Le syndrome de fragilité sera défini selon les critères de Fried. 2. Le Mini Mental State Examination (MMSE, version consensuelle établie par le Groupe de Recherche et d'Evaluation sur la Cognition) permettra d'évaluer le déclin cognitif. 3. D'autres définitions de la parodontite seront utilisées. 4. La charge bactérienne en bactéries parodonto-pathogènes dans les poches parodontales (charge bactérienne totale ou spécifique pour chaque espèce, en nombre d'unités formant des colonies UFC), sera déterminée à partir du prélèvement bactérien dans la poche parodontale. 5. Le dosage de marqueurs pro-inflammatoires dans le fluide gingival (IL-1, TNFα, PGE2), se fera grâce au prélèvement du fluide gingival dans la poche parodontale. 6. L'état bucco-dentaire sera estimé par l'indice CAOD (nombre de dents cariées, absentes ou obturées), les pourcentages de dents ou de faces cariées ou obturées, la présence de restaurations prothétiques fixées et amovibles, le nombre de couples dentaires et le coefficient masticatoire.
TAILLE D'ETUDE	700 sujets
NOMBRE PREVU DE CENTRES	Mono-centrique (Toulouse)
DUREE DE LA RECHERCHE	Le recueil des données du projet PERIOWCODE se fera lors de la re-convocation des sujets pour l'étude Mona Lisa - PREDOR de 2013 à 2016. Trente minutes de participation supplémentaire par patient seront nécessaires du fait du recueil des données PERIOWCODE. La durée de participation totale (PREDOR et PERIOWCODE) sera d'1/2 journée pour un sujet.
ANALYSE STATISTIQUE DES DONNEES	La description de l'échantillon reposera sur le calcul d'effectifs et de pourcentages pour les variables catégorielles, et d'indicateurs de tendance centrale (moyenne, médiane) et de dispersion (valeurs extrêmes, écarts types, intervalles inter-quartiles) pour les variables continues. Analyse de l'objectif principal : La réponse aux tests psychométriques et cognitifs sera traitée sous la forme de variables continues. Après vérification des conditions d'homoscédasticité et de normalité de distribution, le test de Student sera utilisé pour comparer le résultat moyen obtenu avec chaque test, en fonction de la présence d'une parodontite. La prise en compte de facteurs de confusion se fera au travers d'une analyse de variance ou de covariance, selon la nature des covariables explicatives, permettant l'obtention de moyennes ajustées dans chaque groupe de comparaison. Une modélisation par régression linéaire multiple sera également utilisée, après vérification des conditions d'application. Elle définira le changement moyen dans la réponse au test, attribuable à la présence d'une parodontite, indépendamment des facteurs de confusion.
RETOMBEEES ATTENDUES	Si nos hypothèses de recherche se vérifient, notre étude apportera les possibilités suivantes : - Identifier une nouvelle population à risque de présenter une altération des fonctions psychométriques et cognitives. - Générer des hypothèses physiopathologiques sur l'implication de la composition de la flore bactérienne, de l'inflammation chronique et de la maladie parodontale sur les mécanismes d'altération des fonctions cognitives. - Envisager l'impact que pourrait avoir la prise en charge de la maladie parodontale, comme moyen de prévention primaire ou secondaire du déclin cognitif.

- **Justification de l'étude**

En 2012, la France compte 65,3 millions d'habitants, dont 17,1% sont âgés de plus de 65 ans. Cette tranche d'âge ne représentait que 16% de la population française il y a seulement 10 ans. Les données de l'Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques (INSEE) montrent que l'espérance de vie à la naissance est en constante augmentation depuis le début des années 70. Elle est aujourd'hui de 84,8 ans chez la femme, 78,2 ans chez l'homme, conséquence d'un gain régulier d'espérance de vie de l'ordre de deux mois par an chez la femme, et de trois mois chez l'homme. La contribution la plus forte à cet accroissement est apportée par une diminution de la mortalité sur les tranches d'âge 70-90 ans. Par ailleurs, la génération du « baby boom », constituée d'enfants nés dans les vingt années suivant la seconde guerre mondiale, entrera pleinement dans l'âge de la retraite au cours des prochaines décennies. Cette génération, plus nombreuse que les précédentes, contribue à modifier profondément la structure d'âge de la population, structure qui se déplacera progressivement dans l'avenir vers les tranches d'âges les plus élevés.

Ce bilan démographique nous conduit à orienter particulièrement la recherche biomédicale sur les moyens d'améliorer la longévité, sans augmenter les maladies liées à l'âge et la dépendance.

- **Le syndrome de fragilité**

Au-delà du vieillissement naturel, certaines personnes développent un état de fragilité, caractérisé par cinq éléments : un épuisement, une perte de poids non intentionnelle, une diminution de l'activité physique, une faiblesse musculaire et un ralentissement de la marche. La présence d'au moins trois de ces symptômes dénote un état de fragilité alors que la présence d'un ou deux est qualifiée de pré-fragilité (1). Cet état est potentiellement réversible à son début, ce qui en fait une cible particulièrement importante pour des stratégies de prévention de la dépendance (2). Les taux de prévalence décrits (1, 3-7) pour le syndrome de fragilité aux Etats-Unis varient de 4 à 16% selon les études, avec une influence marquée de l'âge. A titre d'exemple, dans la Massachussets Aging Study, 11% des sujets âgés de 70 à 79 ans présentaient un syndrome de fragilité, ils étaient 36% entre 80 et 86 ans (8). En France, la prévalence du syndrome de fragilité chez les plus de 65 ans a été estimée à 7% dans l'étude des Trois Cités (9). Dans l'étude SHARE (Survey of Health, Aging, and Retirement in Europe), des comparaisons entre 10 pays Européens (dont la France), font état d'un syndrome relativement rare entre 50 et 65 ans, avec des prévalences estimées comprises entre 1.3 et 7.5%. Après 65 ans, quel que soit le pays, la prévalence est multipliée par un facteur 4 (10).

Ce syndrome de fragilité est considéré comme un état intermédiaire entre le vieillissement en bonne santé et la dépendance, notamment la dépendance liée aux démences telles que la maladie d'Alzheimer. Des études ont montré une association entre fragilité, déclin cognitif et démences (1, 9, 11, 12).

- **Le déclin cognitif et les démences**

Le déclin cognitif léger est une diminution des capacités mémorielles et/ou cognitives supérieure à celle observée lors d'un vieillissement normal, mais sans atteinte du stade de démence (13). La prévalence décrite chez les personnes âgées de plus de 65 ans dans la population générale varie entre 3% et 19%. Ce déclin, considéré comme un stade de pré-démence, peut s'aggraver jusqu'à atteindre le stade de démence. Le déclin cognitif léger augmente fortement le risque d'apparition d'une démence : 11% à 33% des patients présentant un déclin cognitif léger développent une démence dans les 2 ans, et plus de 50% dans les 5 ans. Cette évolution est encore plus importante dans la population fréquentant les centres de soins spécialisés dans le vieillissement : 16% à 18% par an développent une démence (14).

Le terme de démence regroupe plusieurs pathologies, dont les principales sont la maladie d'Alzheimer (70% des démences) et les démences vasculaires (15%). Il est estimé que 24 millions de personnes sont atteintes de démence dans le monde et qu'en 2040, 81 millions d'individus seront atteints de la maladie d'Alzheimer (15). Liées en partie au vieillissement, les démences se caractérisent par des troubles cognitifs, de mémoire et de comportement qui perturbent la vie quotidienne et sociale du malade (14). Leur prévalence en France a été estimée à près de 18% chez les plus de 75 ans en 2003 (16).

La maladie d'Alzheimer est une démence d'évolution chronique lente et régulière. D'un point de vue microscopique, des plaques neurales ainsi que des enchevêtrements neurofibrillaires s'accumulent dans les structures cérébrales, et conduisent à une dégénérescence des neurones et des synapses (17). Il semble qu'il y ait une corrélation entre la quantité de ces plaques et la sévérité de la démence (18). Il est retrouvé une agrégation des protéines amyloïdes β ($A\beta$) en plaques, l'accumulation de protéines tau en enchevêtrements et une dysfonction neurovasculaire (17), entraînant une réponse inflammatoire locale (19). Le rôle protecteur d'anti-inflammatoires non stéroïdiens dans le ralentissement de l'évolution de la maladie a d'ailleurs été suggéré. (20). Néanmoins, il semblerait que les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ne soient efficaces qu'en prévention primaire et non secondaire (17). Parmi les facteurs de risque causaux, sont retrouvés les facteurs de risque et pathologies vasculaires comme l'hypercholestérolémie, l'athérosclérose, l'hypertension, les infarctus du myocarde, l'obésité, le diabète, le tabac (21).

Les démences vasculaires ont pour origine un ou plusieurs épisodes d'accident vasculaire cérébral ayant endommagé des tissus du cerveau. Ces démences ont donc les mêmes facteurs de risque que les pathologies cardiovasculaires. On retiendra en particulier l'existence d'un facteur inflammatoire (22).

Les cytokines inflammatoires produisent des effets toxiques au niveau du système nerveux central, affectant par voie de conséquence la cognition des patients. Un niveau sérique d'IL-1 (interleukine), d'IL-6 et de TNF α (Tumor Necrosis Factor) plus élevé est retrouvé chez les malades Alzheimer comparativement à des sujets sains (23). Des taux supérieurs aux contrôles d'IL-6 et de TNF- α , ont été retrouvés dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) de patients avec démence vasculaire (24). D'autres études sont nécessaires pour comprendre si l'augmentation des cytokines inflammatoires est réellement responsable d'un dommage direct et/ou indirect au niveau cérébral, ou s'il s'agit d'une conséquence d'un autre processus concomitant (25).

○ **Maladies parodontales**

La maladie parodontale est définie comme une maladie acquise des tissus de soutien de la dent (26). Le terme de maladie parodontale fait référence aux pathologies inflammatoires, gingivites et parodontites, causées par la microflore pathogène de la plaque dentaire (26). La gingivite, forme débutante de la maladie parodontale, est réversible par une reprise de l'hygiène dentaire adéquate (26), alors que la parodontite est liée à une inflammation et une infection qui s'étendent plus profondément dans les tissus, causant la perte des tissus conjonctifs et de l'os alvéolaire.

La réponse immuno-inflammatoire et la rupture de l'homéostasie de l'hôte qui se développent dans les tissus parodontaux en réponse à la présence chronique de plaque bactérienne, résulte en une formation de poches au sein des tissus mous (poches parodontales) entre la gencive et la racine dentaire (27). La parodontite est habituellement asymptomatique. Si elle n'est pas traitée, la parodontite aboutit à la perte de la dent (26).

Les définitions cliniques de la parodontite diffèrent selon les études (28) et la littérature révèle un manque de consensus sur la définition de la parodontite dans les études épidémiologiques (29). Bien que la prévalence estimée diffère selon la manière dont la maladie est définie, nous pouvons retenir que la gingivite affecte 50 à 90% des adultes dans le monde (29), et que la parodontite affecte 15 à 50% des adultes dans les pays développés (30, 31). La parodontite est associée à différents facteurs de risque tels qu'une hygiène orale insuffisante, un polymorphisme génétique non favorable, le tabac, le stress et certaines maladies systémiques (32).

De nombreuses recherches menées depuis le milieu des années 90 semblent montrer que la parodontite pourrait entraîner des manifestations pathologiques à distance et/ou aggraver des états pathologiques existants. Ainsi, un nombre croissant d'études, pour la plupart observationnelles, évoque une association significative entre parodontite et survenue d'événements cardio-vasculaires (33), dysfonction érectile (34), aggravation de l'équilibre glycémique des patients diabétiques (35), polyarthrite rhumatoïde (36, 37) et survenue d'accouchements prématurés (38-40).

Dans un essai clinique randomisé, Tonetti *et al* ont mesuré la fonction endothéliale 6 mois après un traitement parodontal effectué chez 120 patients atteints de parodontite (59 dans le groupe contrôle, 61 dans le groupe traitement). Ils ont observé une augmentation significative de la dilatation liée au flux dans l'artère brachiale, c'est-à-dire une amélioration de la fonction vasculaire (41).

- **Maladies parodontales et déclin cognitif ou démence**

D'un point de vue épidémiologique,

Plusieurs études observationnelles suggèrent une association entre une fonction cognitive dégradée et une mauvaise santé bucco-dentaire, en particulier la perte de dents, les difficultés à mâcher (42-46), ou l'inflammation parodontale (47).

Un faible nombre de dents a été identifié comme un facteur prédictif du déclin cognitif ou des démences. Cette augmentation du risque varie de 1.39 à 4.30 selon les études. Par dent perdue sur une période de 10 ans, le risque d'avoir un score de MMSE (Mini Mental State Examination – voir page 18) inférieur à 25 est augmenté de près de 10% (48). Ces résultats supportent, de façon indirecte, l'hypothèse d'une association entre parodontite et déclin cognitif dans la mesure où la parodontite est l'une des principales causes de perte des dents (49-53). Cependant, nous avons identifié une étude montrant un résultat contradictoire et associant un faible de nombre de dents à une diminution du risque de déclin cognitif (54).

Une étude a associé une fonction cognitive supérieure à des risques plus faibles de maladie parodontale chez des personnes âgées non institutionnalisées (55). Un niveau élevé d'IgG pour des bactéries parodontales, en particulier *Prevotella Intermedia* et *Fusobacterium Nucleatum* a été décrit comme un marqueur prédictif de l'apparition d'un déclin cognitif léger ou d'une maladie d'Alzheimer après 10 ans, en moyenne (56).

D'un point de vue biologique,

Plusieurs études ont montré la présence plus fréquente de bactéries parodontales dans le cerveau et le sang de malades d'Alzheimer comparativement à des sujets sains. Ces bactéries sont principalement des tréponèmes de la famille des spirochètes, tels que *Treponema pectinovorum*, *Treponema denticola* ou encore *Treponema socranskii*. Par ailleurs, un niveau élevé d'anticorps contre des bactéries parodontales est associé à un déclin cognitif plus important chez les personnes âgées (57). Un niveau élevé de ces mêmes anticorps chez un sujet sain a également été montré comme étant lié à l'apparition d'une maladie d'Alzheimer ou d'un déclin cognitif des années après (56). D'autres bactéries sont susceptibles d'envahir le cerveau et d'y engendrer une inflammation chronique, en particulier *Treponema palidum*, issue de la même espèce (58, 59). De plus, la présence d'anticorps dirigés contre *Porphyromonas gingivalis* a été décrite comme augmentant le risque d'avoir une atteinte de la mémoire verbale à long terme (57).

Certains auteurs rapportent une élévation supérieure des cytokines inflammatoires périphériques chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer comparativement à des patients sains, après stimulation aux lipopolysaccharides, constituant de la paroi des espèces bactériennes gram négatives (60). L'inflammation est un facteur important du développement des démences (25). L'administration de traitements anti-inflammatoires pourrait donner des résultats intéressants pour la maladie d'Alzheimer (61).

- **Justification de l'étude et hypothèses de recherche**

Compte tenu des constations épidémiologiques et biologiques suggérant la possibilité d'un lien, causal ou non, entre inflammation, infection bactérienne, et altération des fonctions cognitives, nous souhaitons améliorer la connaissance du statut cognitif de patients atteints de parodontite. La littérature scientifique a étudié la relation entre le déclin cognitif et la perte de dents. Les données concernant la relation entre le déclin cognitif et les paramètres parodontaux cliniques et biologiques sont insuffisantes.

Nous faisons l'hypothèse que les sujets atteints de parodontite présentent une altération cognitive plus marquée que les sujets indemnes de la pathologie, quelle que soit la définition utilisée pour la parodontite.

Nous pensons que cette altération cognitive peut être perceptible précocement et détectée par des tests psychométriques adaptés à une population apparemment en bonne santé, sans trouble cognitif patent.

Nous faisons par ailleurs l'hypothèse que l'altération cognitive sera liée à des modifications de la composition de la flore bactérienne parodontale, et à la présence, dans le fluide gingival, de biomarqueurs de l'inflammation.

- **Retombées attendues et perspectives**

Si nos hypothèses de recherche se vérifient, notre étude apportera les possibilités suivantes :

- Identifier une nouvelle population à risque de présenter une altération des fonctions psychométriques et cognitives. La mise en évidence d'une parodontite, en particulier si elle est sévère, devrait alors alerter sur l'existence d'un profil à risque d'altération des fonctions cognitives, comme déjà décrit pour le risque cardiovasculaire.
- Générer des hypothèses physiopathologiques sur l'implication de la composition de la flore bactérienne, de l'inflammation chronique et de la maladie parodontale sur les mécanismes d'altération des fonctions cognitives.
- Envisager l'impact que pourrait avoir la prise en charge de la maladie parodontale, comme moyen de prévention primaire ou secondaire du déclin cognitif. Nous émettons ainsi l'hypothèse d'une participation de la parodontite en tant que facteur de risque de démence, hypothèse devant être vérifiée lors d'un suivi longitudinal dans un premier temps (si possible lors de l'évaluation finale du suivi des sujets de Mona Lisa - PREDOR en 2018-2021), et dans le cadre d'un protocole d'étude interventionnelle testant l'impact de la prise en charge de la parodontite, dans un second temps.

- **Rapport bénéfice / risque**

Aucun traitement ne sera administré et aucune stratégie de prise en charge ne sera mise en œuvre du fait de la recherche. Le protocole prévoit en revanche, dans le cadre du recueil des données, un examen bucco-dentaire, dont les effets indésirables attendus peuvent être de légères douleurs lors de la mesure de la profondeur des poches parodontales (à l'aide d'une sonde à pression constante). Des saignements gingivaux minimes sans conséquence peuvent également survenir.

Bien que le protocole prévoie d'exclure les sujets à risque, il persiste théoriquement un risque d'endocardite infectieuse, inhérent et identique au risque d'un examen dentaire de pratique clinique courante.

Le recueil de fluide gingival et le prélèvement de flore bactérienne parodontale sont totalement non invasifs, réalisés à l'aide d'une simple pointe de papier stérile, et n'engendrent aucun effet indésirable attendu.

Les bénéfices potentiels pour le participant sont la réalisation d'un bilan bucco-dentaire pour lequel il recevra un compte-rendu écrit. Si nécessaire, le sujet sera adressé vers des soins appropriés.

- **Objectifs**

- **Objectif principal**

L'objectif principal est d'étudier la relation existant entre la présence d'une parodontite et les capacités psychométriques et cognitives de sujets de plus de 60 ans.

- **Objectifs secondaires**

2.2.1. Estimer la fréquence de la parodontite en fonction de la présence d'un syndrome de fragilité ou de pré-fragilité, dans ce même échantillon.

2.2.2. Estimer la fréquence de la parodontite en fonction de la présence d'un déclin cognitif, dans ce même échantillon.

2.2.3. Déterminer l'influence de la définition de la parodontite sur la relation entre la parodontite et la réponse aux tests psychométriques et cognitifs.

2.2.4. Déterminer si la composition de la flore bactérienne parodontale est associée à une modification de la relation entre la parodontite et la réponse aux tests psychométriques et cognitifs.

2.2.5. Déterminer si les taux de cytokines et de molécules pro-inflammatoires dans le fluide gingival (IL-1, TNF- α , Prostaglandine E2) sont associés à une modification de la relation entre la parodontite et la réponse aux tests psychométriques et cognitifs.

2.2.6. Décrire les caractéristiques dentaires et parodontales des sujets selon leur réponse aux tests psychométriques et cognitifs.

- **Schéma d'étude**

Cette recherche est une étude observationnelle, transversale, mono-centrique, portant sur un sous-échantillon de la cohorte Mona Lisa – PREDOR (Monitoring national du risque artériel - PREDiction of Damage to ORgans).

L'étude Mona Lisa – PREDOR est une étude de cohorte prospective en population générale, sur le vieillissement cérébral et cardiovasculaire. Un premier recueil des données a eu lieu en 2005-2007 (62-68). La mise en œuvre d'une nouvelle convocation des participants pour réévaluation cardiovasculaire et cognitive a obtenu l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes (CPP) Toulouse et Outre Mer II, le 12 novembre 2012 et l'autorisation de l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments (ANSM), le 19 septembre 2012.

Cette réévaluation débute le 22 avril 2013. Le projet de recherche PERIOCODE s'inscrit dans le cadre de cette réévaluation.

Résumé de l'Etude Mona Lisa – PREDOR (Annexe 1)

Brièvement, il s'agit d'une étude portant sur un échantillon de 1500 sujets, des deux sexes, âgés de 42 à 89 ans (150 sujets par sexe et par tranche d'âge de 10 ans), sélectionnés par tirage au sort sur listes électorales de communes de la Haute Garonne. L'objectif de cette recherche est d'identifier les facteurs prédictifs d'une altération de la réponse aux tests psychométriques et cognitifs et d'une altération du niveau de risque cardiovasculaire, sur une période de sept ans et de développer des formules de prédiction du risque correspondantes.

La phase actuelle de recueil des données (réévaluation) comprend la réponse à des questionnaires administrés, l'évaluation du niveau de risque cardiovasculaire, et la passation de tests psychométriques et cognitifs. Elle inclut de plus un examen clinique (mesures anthropométriques, mesure de la pression sanguine artérielle, de la fréquence cardiaque, de l'indice de pression artérielle systolique et de la masse grasse), un électrocardiogramme, et un prélèvement sanguin à jeun (pour dosages biologiques et constitution d'une collection biologique).

Pour répondre aux objectifs du projet PERIOCODE, un examen bucco-dentaire sera ajouté, chez les sujets âgés de 60 ans et plus.

- **Critères d'éligibilité**

- **Critères d'inclusion**

- Sujet participant à l'étude Mona Lisa – PREDOR,
- Sujet âgé de plus de 60 ans et de moins de 90 ans,
- Sujet ayant au moins 6 dents naturelles avec racine,
- Sujet affilié à un régime de sécurité sociale ou équivalent,
- Sujet ayant donné son consentement éclairé pour participer à l'étude Mona Lisa - PERIOCODE (ou dont le responsable légal a donné son consentement éclairé).

▪ Critères de non inclusion

Sujet à haut risque d'endocardite infectieuse (Recommandations de l'ANSM 2011), c'est-à-dire présentant :

- une immunodépression d'origine congénitale ou acquise,
- un antécédent d'endocardite infectieuse,
- une prothèse valvulaire
- une cardiopathie congénitale cyanogène.

▪ Modalités de recrutement

Tous les sujets sélectionnés pour participer à l'étude Mona Lisa – PREDOR, satisfaisant les critères de sélection du projet PERIODECODE seront éligibles. Ils feront l'objet d'une information sur l'étude et seront inclus consécutivement, jusqu'à ce que l'effectif prévu par le projet PERIODECODE soit atteint (700 sujets). Dans l'échantillon Mona Lisa – PREDOR, 900 participants (150 sujets par sexe et par tranche d'âge de 10 ans) seront âgés de plus de 60 ans et de moins de 90 ans. Nous avons donc besoin que 78% de ces 900 sujets participent au projet PERIODECODE.

Lors du premier recueil des données dans la cohorte Mona Lisa – PREDOR (2005-2007), un examen dentaire a été proposé à un sous échantillon et accepté par la quasi-totalité des sujets concernés. Le pourcentage de sujets non inclus du fait d'un risque infectieux ou d'une perte totale de dents était de 7% (69). Nous pensons donc que le recrutement de 78% des 900 sujets âgés de 60 à 89 ans de la cohorte Mona Lisa – PREDOR est une hypothèse réaliste.

Le projet PERIODECODE débutera avec un décalage de trois à quatre mois par rapport au démarrage de la période de réévaluation de la cohorte Mona Lisa – PREDOR. Pendant ces trois à quatre mois, nous privilégierons la réévaluation des sujets de moins de 60 ans, pour ne pas amputer le potentiel de recrutement du projet PERIODECODE.

• Procédures de la recherche

Comme indiqué plus haut, aucun traitement ne sera administré et aucune stratégie de prise en charge ne sera mise en œuvre du fait de la recherche.

En plus du recueil de données effectué dans le cadre de l'étude Mona Lisa – PREDOR (questionnaires administrés, tests psychométriques et cognitifs, mesures anthropométriques, mesure de la pression sanguine artérielle, de la fréquence cardiaque, de l'indice de pression artérielle systolique et de la masse grasse, électrocardiogramme, et prélèvement sanguin à jeun), le projet PERIODECODE comprend un examen bucco-dentaire.

Examen bucco-dentaire réalisé dans le cadre du projet PERIODECODE :

L'examen bucco-dentaire sera réalisé sur un fauteuil. Les investigateurs auront à leur disposition des gants et des kits d'examens dentaires stériles jetables (miroir et sonde n°6). L'examen débutera par un examen dentaire permettant d'évaluer (30, 70):

- l'indice CAOD (nombre de dents cariées, absentes ou obturées),
- le pourcentage de dents ou de faces cariées,
- le pourcentage de dents ou de faces obturées,
- la présence de restaurations prothétiques fixées et amovibles,
- le nombre de couples dentaires et le nombre de FTU (Functional Tooth Unit). Le nombre de couples de molaires et/ou de prémolaires en antagonisme physiologique dans la position d'occlusion normale pour le patient examiné, prothèse en bouche. A partir de ce nombre, est calculé le nombre de FTU (71). Un couple de prémolaires compte pour 1 FTU et un couple de molaires 2 FTU. Au total une bouche compte 12 FTU,
- le coefficient masticatoire, exprimé en pourcentage. Le coefficient masticatoire est la somme des points attribués à chaque dent quand ces dents forment un couple (table

donnée par l'OMS - (70)). Cet indice se calcule prothèse en place.

Les données concernant l'état parodontal des sujets seront relevées lors du bilan de sondage parodontal effectué, sur toutes les dents présentes, à l'aide d'une sonde à pression constante stérile (Florida Probe®, Floride, USA) selon un protocole standardisé. Les mesures de profondeur de poche parodontale (Probing Pocket Depth, PPD) et du niveau d'attache parodontale (Clinical Attachment Level, CAL) se feront sur 6 sites par dent : mésio-vestibulaire, vestibulaire, disto-vestibulaire, mésio-lingual ou palatin, lingual ou palatin, disto-lingual ou palatin.

La profondeur de poche parodontale (PPD) correspond à la distance (en mm) entre le fond de la poche (fond du sillon gingival) et le rebord marginal de la gencive ; la sonde étant maintenue parallèle à l'axe longitudinal de la dent. Le niveau d'attache parodontale (CAL) correspond à la distance (en mm) entre la jonction amélo-cémentaire et le fond du sillon gingival.

La parodontite sera définie selon les critères suivants (72) : présence d'au moins 4 dents ayant au moins un site avec un niveau d'attache parodontale (CAL) supérieur ou égal à 3 mm et une profondeur de poche parodontale (PPD) supérieure ou égale à 4 mm (présence d'au moins 4 dents avec $CAL \geq 3$ mm et $PPD \geq 4$ mm sur au moins 1 site).

Prélèvements buccaux et parodontaux

Deux prélèvements de poche parodontale seront réalisés sur les 4 sites présentant la plus importante profondeur de poche. Les deux prélèvements seront réalisés sur des sites différents (2 sites par prélèvement).

Pour prélever l'échantillon de fluide gingival, les surfaces dentaires seront tout d'abord nettoyées à l'aide d'une compresse stérile imbibée d'eau stérile puis séchée à l'aide d'une autre compresse. Une pointe de papier n°20 (Henry Schein, France) sera alors placée dans la poche parodontale puis laissée en place 20 secondes. Les prélèvements seront mis dans un tube de centrifugation de 1,5ml puis stockés à -80°C.

Un 2^{ème} prélèvement sera réalisé, avec la même méthodologie, pour le prélèvement bactérien, et placé dans un milieu de transport gélosé (AMIES). Ces prélèvements seront ensemencés sur gélose au sang supplémentée en hémine et en ménadione, laissés 10 jours en jarre anaérobie (Genbox®, Biomérieux, France) à 37°C, puis les colonies identifiées et comptées selon les critères du Bergey's (73). Les échantillons seront également fixés sur lame, colorés à la coloration de VAGO puis observés en microscopie photonique pour rechercher la présence de tréponèmes.

La conservation des échantillons se fera à la faculté de Chirurgie Dentaire, dans le laboratoire universitaire L.U.51 du Pr Sixou.

• Critères d'intérêt

○ Critères d'intérêt principaux

Le principal critère d'intérêt sera la réponse aux tests psychométriques et cognitifs (74) :

- **Test de mémorisation et de restitution de mots** : Version française adaptée du Rey auditory verbal learning test (75). Il s'agit d'une liste de 16 mots dissyllabiques, correspondant à des noms communs courants, sans ambiguïté phonétique. La liste est répétée trois fois. Après chaque répétition, le participant est invité à restituer le maximum de mots retenus, selon l'ordre de son choix. Plusieurs listes de mots sont disponibles de façon à pouvoir être changées lors d'évaluations répétées d'un même sujet, et éviter ainsi un phénomène d'apprentissage. La performance correspond au nombre de mots restitués.
- **Wechsler Adult Intelligence Survey – Digit Symbol Substitution Subtest (WAIS-DSST)** : Il s'agit d'un test chronométré de correspondance chiffres / symboles, classiquement utilisé dans le cadre des études épidémiologiques (76-78). Un symbole est attribué dans un modèle à chaque chiffre de 1 à 9. Le test consiste à restituer à chaque item d'une liste de chiffres désordonnés, le symbole correspondant présenté dans le modèle. La performance est mesurée par le nombre de cases correctement remplies en 90 secondes. Le score peut varier de 0 à 93.
- **Tests de Stroop** (79) : Le test se présente sous la forme d'une succession de carrés de couleur, dessinés sur la gauche d'une feuille, et de carrés non colorés sur la droite, disposés de

façon identique. Le test consiste à indiquer dans chaque carré non coloré de la partie droite, la première lettre de la couleur du carré correspondant dans la partie gauche. La performance est mesurée par le temps mis pour accomplir l'exercice.

- **Tests de fluence verbale** : Le test consiste à demander au participant de produire le maximum de mots appartenant à une catégorie spécifique en 60 secondes. La performance correspond au nombre de mots fournis après exclusion des doublons (80).

Les tests présentés ci-dessus permettent une évaluation des performances psychométriques et cognitives quel que soit l'âge. Ils ont été utilisés précédemment dans de nombreuses études épidémiologiques telles que l'étude Framingham (81), l'étude ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) (82, 83), l'étude de Rotterdam (84), et dans une étude épidémiologique française (VISAT) mesurant l'impact de l'obésité sur les fonctions cognitives en population générale (85).

Ces tests permettent une évaluation du vieillissement cérébral infra-clinique, explorant différents domaines cognitifs : l'apprentissage et la mémoire récente (test de mémorisation et de restitution de mots ; WAIS-DSST ; test de fluence verbale), l'attention (WAIS-DSST ; test de Stroop), la résistance à l'inférence (test de Stroop), la vitesse d'exécution (WAIS-DSST ; test de Stroop)(80).

- **Critères d'intérêt secondaires**

- **Critère secondaire permettant de répondre à l'objectif 2.2.1**

Le syndrome de fragilité sera défini selon les critères de Fried (1) établissant la pré-fragilité par la présence d'une ou deux des cinq anomalies suivantes et la fragilité par la présence d'au moins trois de ces cinq anomalies (1) :

- Perte de poids involontaire au cours de la dernière année (4 kg au moins),
- Fatigue, évaluée par l'échelle du CES-D - Center for Epidemiological Studies-Depression (86),
- Faible activité physique (évaluée par le questionnaire MOSPA (87, 88),
- Ralentissement de la vitesse de marche sur 4 mètres,
- Diminution de la force (mesurée par le GRIP test : mesure de la force des mains avec un dynamomètre).

- **Critère secondaire permettant de répondre à l'objectif 2.2.2**

Le Mini Mental State Examination (MMSE, version consensuelle établie par le Groupe de Recherche et d'Evaluation sur la Cognition) permettra d'évaluer le déclin cognitif. Ce test fait partie des tests recommandés en pratique clinique pour effectuer une évaluation cognitive globale. Il évalue l'orientation temporo-spatiale, l'apprentissage, la mémoire, l'attention et le langage chez des patients suspects de troubles cognitifs (89). Le MMSE peut être défini en classes : 30-26 : absence de déclin notable ; 25 à 20 : déclin cognitif léger ; 19 à 10 : déclin cognitif modéré ; inférieur ou égal à 9 : déclin cognitif sévère. Ces seuils sont à adapter en fonction de l'âge et du niveau éducatif des sujets, comme proposé par Kalafat et al. (90).

- **Critère secondaire permettant de répondre à l'objectif 2.2.3**

Comme indiqué plus haut, la principale définition utilisée pour affirmer la présence d'une parodontite sera la présence d'au moins 4 dents avec CAL $\geq$ 3 mm et PPD $\geq$ 4 mm sur au moins 1 site (72).

Les autres définitions utilisées seront les suivantes (29) :

- Présence d'au moins 4 dents avec: CAL $\geq$ 3 mm sur au moins un site proximal.
- Présence d'au moins 4 dents avec: PPD $\geq$ 4 mm sur au moins un site.
- Présence d'au moins 4 dents avec: CAL $\geq$ 3 mm ou PPD $\geq$ 5 mm sur au moins un site proximal.
- Présence d'au moins 4 dents avec: CAL $\geq$ 3 mm, PPD $\geq$ 4 mm et saignement au sondage sur au moins un site.

- La définition selon Page et Eke (91) :
 - Parodontite sévère : au moins 2 sites proximaux avec CAL $\geq$ 4 mm (sur des dents différentes) **et** au moins 1 site proximal avec PPD $\geq$ 5 mm.
 - Parodontite modérée : au moins 2 sites proximaux avec CAL $\geq$ 4 mm (sur des dents différentes) **ou** au moins 2 sites proximaux avec PPD $\geq$ 5 mm (sur des dents différentes).
 - Absence de parodontite ou parodontite faible : parodontite ni sévère, ni modérée.
- Définitions du 5th European Workshop in Periodontology (92) :
 - Parodontite (définition sensible): CAL $\geq$ 3 mm sur au moins un site proximal d'au moins 2 dents non adjacentes
 - Parodontite (définition spécifique): CAL $\geq$ 5 mm sur au moins 30% des dents
- Nombre de sites présentant CAL $\geq$ 2 mm et PPD $\geq$ 3 mm (28).

- **Critères secondaires permettant de répondre aux objectifs 2.2.4 et 2.2.5**

La charge bactérienne en bactéries parodonto-pathogènes dans les poches parodontales (charge bactérienne totale ou spécifique pour chaque espèce, en nombre d'unités formant des colonies UFC), sera déterminée à partir du prélèvement bactérien dans la poche parodontale.

Le dosage de marqueurs pro-inflammatoires dans le fluide gingival (IL-1, TNF α , PGE2), se fera grâce au prélèvement du fluide gingival dans la poche parodontale.

- **Critère secondaire permettant de répondre à l'objectif 2.2.6**

L'état bucco-dentaire sera estimé par (30, 70):

- L'indice CAOD (nombre de dents cariées, absentes ou obturées), le pourcentage de dents ou de faces cariées, le pourcentage de dents ou de faces obturées
- La présence de restaurations prothétiques fixées et amovibles
- Le nombre de couples dentaires et le nombre de FTU, définis précédemment
- Le coefficient masticatoire, défini précédemment.

- **Déroulement de la recherche**

- **Calendrier de l'étude**

- Réunion de début d'enquête de Mona Lisa – PREDOR : 09/04/2013
- Début de la phase de réévaluation des sujets de l'étude Mona Lisa - PREDOR : 22/04/2013
- Juillet-Août 2013 : demande d'avis pour une modification substantielle du protocole de l'étude Mona Lisa – PREDOR, auprès du CPP Toulouse et Outre Mer II (intégration du recueil des données du projet PERIICODE).
- Début du recueil des données du projet PERIICODE : 15/09/2013
- Période du recueil des données : 2013-2016
- Fin du recueil des données du projet PERIICODE : juin 2016
- Durée de participation de chaque sujet : ½ journée (incluant 30 mn pour PERIICODE)

○ **Tableau récapitulatif de la participation des sujets**

	Etude Mona Lisa - PREDOR	Pré-inclusion projet PERIOCODE	Projet PERIOCODE
Information sur l'enquête, incluant PERIOCODE	✓	✓	
Recueil du consentement éclairé, incluant PERIOCODE	✓	✓	
Questionnaires ¹	✓		
Examen clinique + ECG ²	✓		
Tests psychométriques et cognitifs ³	✓		
Syndrome de fragilité ⁴	✓		
Bilan biologique ⁵	✓		
Collections biologiques (Mona Lisa – PREDOR) ⁶	✓		
Examen bucco-dentaire ⁷			✓
Prélèvement bactérien de la poche parodontale ⁷			✓
Prélèvement de fluide gingival ⁷			✓
Collection biologique (PERIOCODE) ⁷			✓

¹ Questionnaires :

La passation des questionnaires (à l'exception des questionnaires de suivi annuels) sera administrée par un technicien de recherche clinique, une infirmière diplômée d'état (IDE) ou un interne en médecine, préalablement formé à la passation standardisée du questionnaire. Ces questionnaires permettront un recueil d'information sur les caractéristiques démographiques et socio-économiques des sujets, antécédents médicaux personnels et familiaux, les facteurs de risque cardiovasculaire (hypertension artérielle, dyslipidémie, diabète et surcharge pondérale), et les facteurs environnementaux (tabagisme, activité physique, consommation d'alcool).

² Examen clinique + ECG :

L'examen clinique sera pratiqué par une infirmière diplômée d'état (IDE) et comprendra une mesure du poids, de la taille, du tour de taille et de hanches, de la fréquence cardiaque, de la pression sanguine artérielle, de l'indice de pression artérielle systolique, un électrocardiogramme et une mesure de la masse grasse grâce à une balance à impédancemétrie.

³ Tests psychométriques et cognitifs :

Il s'agit des tests précédemment présentés (critère principal d'intérêt) : test de mémorisation et de restitution de mots, WAIS-DSST (Wechsler Adult Intelligence Survey – Digit Symbol Substitution Subtest), test de Stroop, test de fluence verbale, et du Mini Mental State Examination (MMSE, version consensuelle établie par le Groupe de Recherche et d'Evaluation sur la Cognition).

⁴ Syndrome de fragilité :

La fragilité sera définie selon les critères de Fried (définie précédemment).

⁵ Bilan biologique :

Un prélèvement sanguin à jeun d'environ 40 ml (au moins dix heures écoulées depuis la dernière prise alimentaire) sera réalisé par l'IDE pour mesurer la glycémie à jeun, l'hémoglobine A1c, la créatininémie, et pour réaliser l'exploration d'une anomalie lipidique.

⁶ Collections biologiques (Mona Lisa – PREDOR) :

Une collection biologique est constituée dans le cadre de l'étude Mona Lisa – PREDOR (plasma, sérum et ADN), conservée à -80°C à l'Institut Fédératif de Biologie du CHU de Toulouse, et est déclarée à l'Autorité compétente (ANSM) en même temps que la demande d'autorisation de réalisation de l'étude.

⁷ Examen bucco-dentaire, prélèvements de poche parodontale et de fluide gingival, collection biologique (PERIOCODE) :

Il s'agit des données spécifiquement recueillies dans le cadre du projet PERIOCODE. Comme indiqué plus haut, l'examen aura notamment pour but de définir la profondeur des poches parodontales (PPD), le niveau d'attache parodontale (CAL), et de rechercher une parodontite, selon plusieurs définitions. Le prélèvement de poche parodontale permettra de définir la composition de la flore bactérienne parodontale. Le prélèvement de fluide gingival permettra un dosage de biomarqueurs de l'inflammation. Toutefois, ces biomarqueurs seront conservés dans un premier temps à -80°C, dans le cadre d'une collection biologique, pour n'être dosés que secondairement, une fois qu'un financement dédié sera obtenu. Le fait que cette analyse soit dépendante de l'obtention d'un financement spécifique ne remet en cause qu'un objectif secondaire de l'étude (le 2.2.5), tous les autres objectifs secondaires et surtout l'objectif principal pourront être étudiés, indépendamment de ce financement. Les tubes de prélèvements seront étiquetés avec le numéro d'anonymat du sujet puis stockés à -80°C à la Faculté de Chirurgie Dentaire de Toulouse (dans un congélateur appartenant au laboratoire L.U.51 « Maladies parodontales, déséquilibres systémiques et biomatériaux » dirigé par le Pr Sixou).

Toutes les données recueillies dans le cadre de l'étude Mona Lisa – PREDOR seront disponibles pour le projet PERIOCODE.

Comme pour l'étude Mona Lisa – PREDOR, le recueil des données spécifiquement dédiées au projet PERIOCODE (examen bucco-dentaire, prélèvements de poche parodontale et de fluide gingival) se fera au Centre de Recherche Clinique du Pôle Gériatrie du CHU de Toulouse (Service de Médecine Interne et Gériatrie Clinique, Hôpital La Grave), dans les suites immédiates du recueil des données Mona Lisa – PREDOR. Cette structure est habilitée à recevoir des personnes âgées, éventuellement dépendante, dans le cadre de protocoles de recherche (N° d'autorisation : 31CHU200905-002). La convocation se fera le matin, les sujets devant être à jeun pour le recueil des données. Après avoir testé les différents questionnaires, nous estimons que l'ensemble du recueil des données (Mona Lisa – PREDOR + PERIOCODE) durera une demi-journée.

La notice d'information et le consentement seront inclus dans ceux de Mona Lisa - PREDOR.

La notice d'information sur le projet PERIOCODE sera envoyée aux participants avec le courrier d'invitation à l'étude Mona Lisa - PREDOR.

La pré-inclusion (recueil du consentement éclairé) précédera l'inclusion mais sera réalisée au cours de la même matinée, les participants potentiels ayant reçu au préalable, par courrier, la notice d'information. Lors de la pré-inclusion, un médecin du centre de recherche clinique présentera de nouveau le projet PERIOCODE, pour s'assurer que tous les termes du courrier ont bien été compris et il répondra à toutes les questions concernant l'objectif, les contraintes, les risques prévisibles et les bénéfices attendus de l'étude. Il précisera également les droits des personnes dans le cadre d'une recherche biomédicale. Le sujet disposera, s'il le souhaite, d'un délai de réflexion supplémentaire.

Un médecin investigateur sera responsable de l'obtention du consentement éclairé écrit du patient. Le formulaire de consentement sera signé avant la réalisation de tout examen clinique ou para clinique nécessité par la recherche. En cas d'accord de participation, le sujet et le médecin inscriront en clair leurs noms et prénoms sur le formulaire de consentement éclairé, le dateront et le signeront. Les différents exemplaires de la notice d'information et du formulaire de consentement seront répartis comme suit :

Un exemplaire de la notice d'information et du consentement signé sera remis au participant.

L'exemplaire original sera conservé par le médecin investigateur principal dans un lieu à accès sécurisé, inaccessible à des tiers.

Un exemplaire sera conservé par le Centre de recherche Clinique du CHU de Toulouse (Service de Médecine Interne et Gériatrie Clinique, Hôpital La Grave).

Un exemplaire sera conservé par la structure de stockage de la biobanque (prélèvement de fluide gingival).

Les personnes sous tutelle ou curatelle ne sont exclues ni de l'étude Mona Lisa – PREDOR, ni du projet PERIOCODE. Une information et un formulaire de consentement spécifiquement dédiés au

représentant légal sont prévus pour répondre à ce cas de figure. De même, une information spécifiquement dédiée aux personnes de confiance sera proposée lorsqu'un participant potentiel sera accompagné d'un proche.

Le médecin investigateur vérifiera les critères de sélection dans l'étude PERIOCODE, en particulier les critères de non inclusion liés au risque infectieux d'endocardite.

L'examen bucco-dentaire, les prélèvements de poche parodontale et de fluide gingival seront réalisés par un chirurgien-dentiste. Un compte rendu écrit de l'examen bucco-dentaire sera adressé au participant, et si nécessaire, le sujet sera orienté vers des soins appropriés. Les résultats de l'analyse du fluide gingival et du prélèvement de poche ne feront pas l'objet d'un compte-rendu spécifique.

• **Gestion des événements indésirables et des faits nouveaux**

○ **Définitions**

Événement indésirable (article R.1123-39 du code de la santé publique) : toute manifestation nocive survenant chez une personne qui se prête à une recherche biomédicale, que cette manifestation soit liée ou non à la recherche ou au produit sur lequel porte cette recherche.

Événement indésirable grave (article R.1123-39 du code de la santé publique et guide ICH E2B) : tout événement indésirable qui :

- entraîne la mort,
- met en danger la vie de la personne qui se prête à la recherche,
- nécessite une hospitalisation ou la prolongation de l'hospitalisation,
- provoque une incapacité ou un handicap important(e) ou durable,
- *se traduit par une anomalie ou une malformation congénitale (non applicable, NA),*
- ou tout événement considéré médicalement grave,

Effet indésirable inattendu (article R.1123-39 du code de la santé publique) : tout effet indésirable dont la nature, la sévérité ou l'évolution ne concorde pas avec les informations relatives aux produits, actes pratiqués, et méthodes utilisées au cours de la recherche. L'évaluation du caractère inattendu d'un effet indésirable se fait sur la base des informations décrites dans le protocole ou la brochure pour l'investigateur, relatives notamment, le cas échéant, aux actes et méthodes pratiqués au cours de la recherche ou aux produits faisant l'objet de la recherche ou utilisés pour les besoins de la recherche.

Fait nouveau (arrêté du 24 mai 2006) : nouvelle donnée de sécurité, pouvant conduire à une réévaluation du rapport des bénéfices et des risques de la recherche, ou qui pourrait être suffisante pour envisager des modifications des documents relatifs à la recherche, de la conduite de la recherche ainsi que, le cas échéant, dans l'utilisation du produit.

○ **Description des événements indésirables attendus**

Il n'existe pas d'événement indésirable grave (EIG) attendu dans le cadre du projet PERIOCODE, qui correspond à une étude observationnelle, sans administration de produit.

Le seul événement indésirable attendu est un possible inconfort ou une douleur légère lors du bilan de sondage parodontal. Des saignements minimes, sans conséquence, sont également possibles.

Bien que le protocole prévoie d'exclure les sujets à risque, il convient néanmoins de signaler qu'il persiste théoriquement un risque d'endocardite infectieuse, inhérent et identique au risque d'un examen dentaire de pratique clinique courante.

- **Conduite à tenir en cas d'évènement indésirable ou de fait nouveau**

L'investigateur principal devra notifier au promoteur (le CHU de Toulouse), par télécopie (05 61 77 84 11), sans délai à partir du jour où il en aura connaissance, tout évènement indésirable grave ou tout fait nouveau, s'il survient :

à partir de la date de signature du consentement,

pendant le mois suivant le recueil des données,

sans limitation de délai, lorsque cet évènement est susceptible d'être dû à la recherche.

La notification se fera selon les modalités suivantes :

TYPE D'EVENEMENT	MODALITES DE NOTIFICATION	DELAI DE NOTIFICATION AU PROMOTEUR
EI non grave	Dans le cahier d'observation	Pas de notification immédiate
EI grave (NA)	Formulaire de déclaration initiale d'EIG + rapport écrit si nécessaire	Notification immédiate au promoteur *
Fait nouveau	Formulaire de déclaration initiale + rapport écrit si nécessaire	Notification immédiate au promoteur *

* Promoteur : CHU de Toulouse, Hôtel Dieu-Saint Jacques, 2 rue Viguerie, 31052 Toulouse Cedex 9 (télécopie : 05 61 77 84 11). Responsable vigilance : Dr Pascale Olivier-Abbal (olivier@cict.fr).

Tous ces événements devront être suivis jusqu'à leur complète résolution. Un complément d'information (fiche de déclaration complémentaire) concernant l'évolution de l'évènement, si celle-ci n'est pas mentionnée dans le premier rapport, sera envoyé au promoteur par l'investigateur.

- **Déclaration et enregistrement des EIG inattendus et des faits nouveaux**

Le promoteur ou l'unité de vigilance du CHU de Toulouse déclarera dans les délais réglementaires les EIG inattendus et les faits nouveaux survenus au cours de la recherche :

- à l'Agence Nationale pour la Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM),
- au Comité de Protection des Personnes compétent. Le comité s'assurera, si nécessaire, que les sujets participant à la recherche ont été informés des effets indésirables et qu'ils confirment leur consentement.

- **Aspects statistiques**

- **Méthodes statistiques employées**

La vérification, le gel, la conservation et la gestion des bases de données du Programme Mona Lisa – PREDOR sont sous la responsabilité du Service d'Epidémiologie, du CHU de Toulouse.

S'agissant du projet PERIOCODE, l'analyse des données sera réalisée conjointement par le Service d'Epidémiologie et le Pôle Odontologie du CHU de Toulouse, sur un fichier anonymisé, selon un plan d'analyse rédigé a priori et approuvé par le Comité scientifique de l'étude. Les analyses seront faites sous la responsabilité d'un épidémiologiste. Dans la majeure partie des cas, elles utiliseront les logiciels SAS® (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) ou STATA® (STATA Corporation, College station, TX, USA).

La description de l'échantillon reposera sur le calcul d'effectifs et de pourcentages pour les variables catégorielles, et d'indicateurs de tendance centrale (moyenne, médiane) et de dispersion (valeurs extrêmes, écarts types, intervalles inter-quartiles) pour les variables continues.

- **Analyse de l'objectif principal :**

La réponse aux tests psychométriques et cognitifs sera traitée sous la forme de variables continues. Une distribution ne s'écartant pas significativement de la normalité est attendue pour l'ensemble des tests (93). Après vérification des conditions d'homoscédasticité et de normalité de

distribution, le test de Student sera utilisé pour comparer le résultat moyen obtenu avec chaque test, en fonction de la présence d'une parodontite.

La prise en compte de facteurs de confusion se fera au travers d'une analyse de variance ou de covariance, selon la nature des covariables explicatives, permettant l'obtention de moyennes ajustées dans chaque groupe de comparaison.

Une modélisation par régression linéaire multiple sera également utilisée, après vérification des conditions d'application (homoscédasticité, normalité de distribution des résidus, résidus en moyenne égaux à 0). Elle définira le changement moyen dans la réponse au test, attribuable à la présence d'une parodontite, indépendamment des facteurs de confusion.

• **Analyse des objectifs secondaires :**

En réponse aux objectifs secondaires 2.2.1 et 2.2.2, les fréquences du syndrome de fragilité et du déclin cognitif seront estimées avec un intervalle de confiance à 95%. A titre exploratoire, ces fréquences seront comparées à l'aide du test du χ^2 (ou du test exact de Fisher en cas d'effectifs théoriques inférieurs à 5). Aucun calcul de puissance n'ayant été réalisé a priori, un test non significatif n'autorisera aucune conclusion.

En réponse à l'objectif secondaire 2.2.3, les analyses décrites pour l'objectif principal seront reconduites pour différentes définitions de la parodontite. Nous cherchons à déterminer par cette analyse de sensibilité, la robustesse des résultats principaux : différentes définitions de la parodontite conduisent-elles à des conclusions significativement différentes ?

En réponse aux objectifs secondaires 2.2.4 et 2.2.5, une variable caractérisant la composition de la flore bactérienne parodontale sera introduite dans les modèles de régression linéaire multiples expliquant la réponse aux tests psychométriques et cognitifs. Une modification significative du lien statistique entre parodontite et performance psychométrique, suite à l'introduction de la variable caractérisant la flore, suggérerait la possibilité d'un rôle de médiation joué par la flore parodontale dans une chaîne de causalité potentielle.

Une analyse identique sera réalisée avec les variables représentant les taux de biomarqueurs inflammatoires dans le fluide gingival (dans un deuxième temps, après obtention d'un financement spécifique).

En réponse au dernier objectif secondaire (2.2.6), la réponse de l'échantillon à chaque test psychométrique sera divisée en quartiles. Les caractéristiques dentaires et parodontales des sujets seront comparées entre les quartiles par un test de tendance (χ^2). Un résultat non significatif n'autorisera aucune conclusion.

○ **Nombre de sujets nécessaire**

Le calcul du nombre de sujets nécessaire vise à assurer une puissance suffisante pour répondre à l'objectif principal.

Il est difficile de retrouver dans la littérature, une notion de « plus petite variation cliniquement significative » pour chaque test psychométrique, car par définition, ces tests sont destinés à la mise en évidence d'altérations infra-cliniques. Nous partons donc de principe, sur une différence attendue standardisée (standardized effect size)* de 0,40, ce qui consensuellement correspond à une différence modérée, comme décrit dans l'ouvrage de Machin D. et al. (0,20 différence considérée comme faible ; 0,50 différence modérée ; 0,80 différence importante)(94).

** Standardize effect size : $(\mu_1 - \mu_2) / \sigma$, avec μ_1 et μ_2 les moyennes dans chaque groupe comparé, et σ l'écart type de la variable comparée entre les groupes.*

Le tableau ci-dessous résume, pour chaque test psychométrique, la moyenne attendue dans le groupe sans parodontite, l'écart type attendu, et la différence à mettre en évidence entre les groupes (sur la base d'une différence attendue standardisée de 0,40). Les calculs sont effectués pour assurer une puissance de 80%, et pour un risque alpha bilatéral de 5%. Les hypothèses sur les moyennes et écarts types attendus sont issues d'analyses préliminaires que nous avons effectuées sur la cohorte Mona Lisa – PREDOR (recueil de données de 2005-2007, comprenant la réponse aux tests psychométriques). Ces données sont partiellement reprises dans l'article de Cournot M. et al. (Neurology, 2006)(85) et Sanz C. et al. (Diabetes Care, 2012)(93).

	Moyenne attendue (groupe sans parodontite)	Ecart type attendu	Différence attendue standardisée à mettre en évidence (0,40 écarts types)
Mémorisation et restitution de mots (somme de 3 rappels, nombre de mots)	24	4	1,6
WAIS-DSST (nombre de réponses correctes)	50	12	4,8
Test de Stroop (secondes)	67	12	4,8
Fluence verbale (nombre de mots)	15	3	1,2

La mise en évidence d'une différence standardisée de 0,40 écarts types nécessite un effectif d'au moins 100 sujets avec parodontite et 100 sujets sans parodontite. L'analyse des données de 2005-2007 de l'étude Mona Lisa – PREDOR indiquent que lorsqu'une différence a été mise en évidence entre différents groupes, elle était de l'ordre de 2 à 3 pour la mémorisation de mots ; 5 pour le test WAIS-DSST et le test de Stroop ; et de 1 à 2 pour la fluence verbale (86). Un calcul du nombre de sujets nécessaire basé sur une hypothèse de différence de 0.40 écarts types entre les groupes est donc réaliste.

Etant donné la définition choisie, nous nous attendons à une prévalence de la parodontite dans l'échantillon de 15% (31). Il sera donc nécessaire d'inclure 670 sujets au total. Pour plus de sécurité, nous majorons cet effectif à 700 (+ 5%). Parmi ces 700 sujets, 105 (15%) devraient être porteurs d'une parodontite et 595 (85%) en être indemnes.

Il est recommandé qu'un modèle multivarié ne contienne pas plus d'une covariable explicative pour 10 événements (95, 96). Nous pourrions ainsi inclure jusqu'à 10 variables explicatives dans les modèles multivariés puisque une centaine de sujets avec parodontite est attendue.

• **Surveillance de la recherche**

Le comité de pilotage de l'étude Mona Lisa – PREDOR est constitué par le Professeur Jean Ferrières, le Docteur Jean-Bernard Ruidavets et le Docteur Vanina Bongard. Il se réunira toutes les semaines pour faire le point sur l'état d'avancement des inclusions et du suivi et sur les problèmes éventuellement rencontrés dans la gestion des convocations, l'accueil des participants et le recueil des données. Le Professeur Cathy Nabet sera associée au comité de pilotage pour tous les aspects relatifs au projet PERIODE. Un point sur l'avancement du projet sera effectué tous les mois.

Le comité scientifique de l'étude Mona Lisa - PREDOR est constitué par le Professeur Jean Ferrières, le Professeur Bruno Vellas, le Professeur Sandrine Andrieu, le Docteur Jean-Bernard Ruidavets, le Docteur Pierre-Jean Ousset, le Docteur Sophie Gillette et le Docteur Vanina Bongard. Il associera le Professeur Cathy Nabet pour tous les aspects relatifs au projet PERIODE. Le comité se réunira tous les trimestres durant la période de réévaluation des sujets. Il aura pour objectif de contrôler l'état d'avancement de l'étude, et l'adéquation vis-à-vis du protocole. Il validera le plan d'analyse des données, proposera et validera les communications et publications scientifiques émanant du projet de recherche.

• **Droits d'accès aux données et documents source**

○ **Accès aux données**

Le promoteur sera chargé d'obtenir l'accord de l'ensemble des parties impliquées dans la recherche afin de garantir l'accès direct à tous les lieux de déroulement de la recherche, aux données source, aux documents source et aux rapports, dans un but de contrôle de qualité et d'audit.

Les investigateurs mettront les documents et données individuelles strictement nécessaires au suivi, au contrôle de qualité et à l'audit de la recherche, à la disposition des personnes ayant un accès à ces documents, conformément aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur.

- **Données source**

Tout document ou objet original permettant de prouver l'existence ou l'exactitude d'une donnée ou d'un fait enregistré au cours de la recherche est défini comme document source.

- **Confidentialité des données**

Conformément aux dispositions législatives en vigueur (articles L.1121-3 et R.5121-13 du code de la santé publique), les personnes ayant un accès direct aux données source prendront toutes les précautions nécessaires en vue d'assurer la confidentialité des informations recueillies dans le cadre de la recherche et relatives aux personnes qui s'y prêtent (notamment en ce qui concerne leur identité) ainsi qu'aux résultats obtenus. Ces personnes, au même titre que les investigateurs eux-mêmes, seront soumises au secret professionnel.

Pendant la recherche ou à son issue, les données recueillies sur les personnes qui s'y prêtent et transmises au promoteur par les investigateurs (ou tout autre intervenant spécialisé) seront rendues anonymes. Elles ne doivent en aucun cas faire apparaître en clair les noms des personnes concernées ni leur adresse.

Le promoteur s'assurera que chaque personne qui se prête à la recherche a donné son accord par écrit pour l'accès aux données individuelles la concernant et aux données strictement nécessaires au contrôle de qualité de la recherche.

- **Contrôle et assurance qualité**

- **Consignes pour le recueil des données**

Toutes les informations requises par le protocole seront consignées sur les cahiers d'observation et une explication sera apportée pour chaque donnée manquante. Les données devront être recueillies au fur et à mesure qu'elles seront obtenues, et transcrites dans ces cahiers de façon nette et lisible.

Les données erronées relevées sur les cahiers d'observation seront clairement barrées et les nouvelles données seront copiées, à côté de l'information barrée, accompagnées des initiales, de la date et éventuellement d'une justification par l'investigateur ou la personne autorisée ayant fait la correction.

- **Suivi de la recherche**

Le suivi de la recherche sera effectué par la personne chargée de la gestion et de la coordination du projet, qui assurera en collaboration avec l'investigateur principal :

- la logistique et la surveillance de la recherche,
- l'établissement des rapports concernant son état d'avancement,
- la vérification de la mise à jour du cahier d'observation (demande d'informations complémentaires, corrections...),
- l'envoi des prélèvements,
- la transmission des EIG au promoteur.

Elle travaillera conformément aux procédures opératoires standardisées, en collaboration avec l'attaché de recherche clinique délégué par le promoteur.

- **Contrôle de Qualité**

Un attaché de recherche clinique mandaté par le promoteur visitera de façon régulière le centre de recueil des données, lors de la mise en place de la recherche, une ou plusieurs fois en cours de recherche, selon le rythme des inclusions, et en fin de recherche. Lors de ces visites, les éléments suivants seront vérifiés :

- consentement éclairé,
- respect du protocole de la recherche et des procédures qui y sont définies,

- qualité des données recueillies dans le cahier d'observation : exactitude, données manquantes, cohérence des données avec les documents source.

Toute visite fera l'objet d'un rapport de monitoring par compte-rendu écrit.

○ **Gestion des données**

Les données recueillies dans le cadre du projet PERIODE seront vérifiées et saisies par le Pôle Odontologie du CHU de Toulouse au fur et à mesure du recueil. Le fichier de données sera sauvegardé sur un disque dur externe, en fin de journée, chaque fois que de nouvelles données auront été saisies. Ce disque dur externe sera conservé dans un lieu à accès contrôlé. Une seconde sauvegarde sera effectuée mensuellement sur un second ordinateur, n'étant pas en réseau, et situé dans un lieu à accès protégé.

A la fin de la phase de recueil, la base de données anonymisée sera transmise au Service d'Epidémiologie du CHU de Toulouse ayant en charge la gestion des bases de données Mona Lisa – PREDOR. Le service d'Epidémiologie procédera au gel de la base de données et aux fusions requises par le plan d'analyse, après réalisation des vérifications logiques. Les contrôles de cohérence suivront un plan de validation établi a priori et programmé par le coordinateur d'enquête. Ce document sera soumis à l'approbation du comité de pilotage.

○ **Audit et inspection**

Un audit pourra être réalisé à tout moment par des personnes mandatées par le promoteur et indépendantes des responsables de la recherche. Il aura pour objectif de s'assurer de la qualité de la recherche, de la validité de ses résultats et du respect de la loi et des réglementations en vigueur.

Les investigateurs accepteront de se conformer aux exigences du promoteur et à l'autorité compétente en ce qui concerne un audit ou une inspection de la recherche.

L'audit pourra s'appliquer à tous les stades de la recherche, du développement du protocole à la publication des résultats et au classement des données utilisées ou produites dans le cadre de la recherche.

● **Considérations éthiques et réglementaires**

Le promoteur et les investigateurs s'engagent à ce que cette recherche soit réalisée en conformité avec la loi n°2004-806 du 9 août 2004, ainsi qu'en accord avec les Bonnes Pratiques Cliniques (Décision du 24 novembre 2006) et avec la Déclaration d'Helsinki (Principes éthiques applicables aux recherches médicales sur des sujets humains, Tokyo 2004). La recherche sera conduite conformément au présent protocole. Hormis dans les situations d'urgence nécessitant la mise en place d'actes thérapeutiques précis, les investigateurs s'engagent à respecter le protocole en tous points, en particulier en ce qui concerne le recueil du consentement et la notification et le suivi des événements indésirables graves.

Une demande de modification substantielle du protocole de l'étude Mona Lisa – PREDOR sera soumise au CPP Sud-Ouest et Outre-Mer II et à l'ANSM pour intégrer le recueil des données prévu par le protocole du projet PERIODE.

L'information et le consentement de PERIODE ne seront pas séparés de celui de Mona Lisa - PREDOR. En effet, un paragraphe spécifique à PERIODE sera ajouté sur la notice d'information globale. De même, une partie spécifique à PERIODE sera ajoutée au consentement global. Le sujet est bien sûr libre de ne pas participer à PERIODE indépendamment de sa participation à Mona Lisa - PREDOR.

La collection d'échantillons biologiques (fluide gingival) réalisée dans le cadre de cette recherche sera déclarée à l'ANSM lors de la demande d'autorisation de la recherche. L'avis du CPP serait sollicité si un changement apparaissait dans la finalité de l'utilisation de la collection.

Le CHU de Toulouse, promoteur de cette recherche, souscrira un contrat d'assurance en responsabilité civile auprès de la société d'assurance GERLING.

Les données enregistrées à l'occasion de cette recherche feront l'objet d'un traitement informatisé dans le Service d'Epidémiologie du CHU de Toulouse, dans le respect de la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, modifiée par la loi 2004-801 du 6 août 2004. Cette recherche entre dans le cadre de la « Méthodologie de référence » (MR-001) en

application des dispositions de l'article 54 alinéa 5 de la loi du 6 janvier 1978 modifiée, relative à l'information, aux fichiers et aux libertés. Ce changement a été homologué par décision du 5 janvier 2006. Le CHU de Toulouse a signé un engagement de conformité à cette « Méthodologie de référence ».

AMENDEMENT AU PROTOCOLE :

Toute modification substantielle, c'est à dire toute modification de nature à avoir un impact significatif sur la protection des personnes, sur les conditions de validité et sur les résultats de la recherche, sur l'interprétation des documents scientifiques qui viennent appuyer le déroulement de la recherche ou sur les modalités de conduite de celle-ci, fera l'objet d'un amendement écrit qui sera soumis au promoteur. Celui-ci devra obtenir, préalablement à sa mise en œuvre, un avis favorable du CPP et une autorisation de l'ANSM.

Les modifications non substantielles, c'est à dire celles n'ayant pas d'impact significatif sur quelque aspect de la recherche que ce soit, seront communiquées au CPP à titre d'information.

Tous les amendements au protocole devront être portés à la connaissance de tous les investigateurs qui participeront à la recherche. Les investigateurs s'engageront à en respecter le contenu.

Tout amendement qui modifiera la prise en charge des sujets ou les bénéficiaires, risques et contraintes de la recherche fera l'objet d'une nouvelle note d'information et d'un nouveau formulaire de consentement dont le recueil suivra la même procédure que celle précitée.

• Conservation des documents et des données relatives à la recherche

Les documents suivants relatifs à cette recherche seront archivés conformément aux Bonnes Pratiques Cliniques pour une durée de 15 ans suivant la fin de la recherche :

Par les médecins investigateurs :

- Le protocole et les amendements éventuels au protocole,
- Les cahiers d'observation,
- Les dossiers source des participants ayant signé un consentement,
- Tous les autres documents et courriers relatifs à la recherche.
- L'exemplaire original des consentements éclairés signés des participants.

Tous ces documents sont sous la responsabilité de l'investigateur principal pendant la durée réglementaire d'archivage.

Par le promoteur :

- Le protocole et les amendements éventuels au protocole
- L'original des cahiers d'observation
- Tous les autres documents et courriers relatifs à la recherche
- Un exemplaire des consentements éclairés signés des participants
- Les documents relatifs aux événements indésirables graves

Tous ces documents sont sous la responsabilité du promoteur pendant la durée réglementaire d'archivage.

Aucun déplacement et aucune destruction ne pourront être effectués sans l'accord du promoteur. Au terme de la durée réglementaire d'archivage, le promoteur sera consulté pour destruction. Toutes les données, tous les documents et rapports pourront faire l'objet d'audit ou d'inspection.

- **Règles relatives à la publication**

- **Communications scientifiques**

L'analyse des données donnera lieu à un rapport écrit qui sera soumis au promoteur en fin d'étude, qui transmettra au Comité de Protection des Personnes et à l'autorité compétente.

Toute communication écrite ou orale des résultats de la recherche devra recevoir l'accord préalable du comité scientifique.

La publication des résultats principaux mentionnera le nom du promoteur, des investigateurs impliqués significativement dans le recueil, l'analyse ou l'interprétation des données à publier, des biostatisticiens et data managers ayant participé à la recherche, des membres des comités constitués pour la recherche. Il précisera l'origine de tous les financements publics ou privés obtenus pour la recherche. La publication tiendra compte des règles internationales d'écriture et de publication (Convention de Vancouver, février 2006).

- **Communication des résultats aux participants**

Conformément à la loi n°2002-303 du 4 mars 2002, les participants seront informés, à leur demande, des résultats globaux de la recherche.

- **Cession des données**

Le recueil et la gestion des données seront assurés par le Service d'Epidémiologie du CHU de Toulouse. Les conditions de cession de tout ou partie de la base de données de la recherche seront décidées par le promoteur de la recherche et feront l'objet d'un contrat écrit.

- **Références bibliographiques**

1. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2001;56(3):M146-56.
2. Gill TM, Gahbauer EA, Allore HG, Han L. Transitions between frailty states among community-living older persons. *Arch Intern Med.* 166. 2006. p. 418-23.
3. Bandeen-Roche K, Xue QL, Ferrucci L, Walston J, Guralnik JM, Chaves P, et al. Phenotype of frailty: characterization in the women's health and aging studies. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 61. 2006. p. 262-6.
4. Woods NF, LaCroix AZ, Gray SL, Aragaki A, Cochrane BB, Brunner RL, et al. Frailty: emergence and consequences in women aged 65 and older in the Women's Health Initiative Observational Study. *J Am Geriatr Soc.* 53. 2005. p. 1321-30.
5. Ensrud KE, Ewing SK, Taylor BC, Fink HA, Stone KL, Cauley JA, et al. Frailty and risk of falls, fracture, and mortality in older women: the study of osteoporotic fractures. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 62. 2007. p. 744-51.
6. Ensrud KE, Ewing SK, Taylor BC, Fink HA, Cawthon PM, Stone KL, et al. Comparison of 2 frailty indexes for prediction of falls, disability, fractures, and death in older women. *Arch Intern Med.* 168. 2008. p. 382-9.
7. Cawthon PM, Marshall LM, Michael Y, Dam TT, Ensrud KE, Barrett-Connor E, et al. Frailty in older men: prevalence, progression, and relationship with mortality. *J Am Geriatr Soc.* 55. 2007. p. 1216-23.
8. Mohr BA, Bhasin S, Kupelian V, Araujo AB, O'Donnell AB, McKinlay JB. Testosterone, sex hormone-binding globulin, and frailty in older men. *J Am Geriatr Soc.* 55. 2007. p. 548-55.
9. Avila-Funes JA, Helmer C, Amieva H, Barberger-Gateau P, Le Goff M, Ritchie K, et al. Frailty among community-dwelling elderly people in France: the three-city study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 63. 2008. p. 1089-96.
10. Santos-Eggimann B, Cuenoud P, Spagnoli J, Junod J. Prevalence of frailty in middle-aged and older community-dwelling Europeans living in 10 countries. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 64. 2009. p. 675-81.
11. Avila-Funes JA, Amieva H, Barberger-Gateau P, Le Goff M, Raoux N, Ritchie K, et al. Cognitive impairment improves the predictive validity of the phenotype of frailty for adverse health outcomes: the three-city study. *J Am Geriatr Soc.* 2009;57(3):453-61.
12. Samper-Ternent R, Al Snih S, Raji MA, Markides KS, Ottenbacher KJ. Relationship between frailty and cognitive decline in older Mexican Americans. *J Am Geriatr Soc.* 2008;56(10):1845-52.

13. Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med*. 256. 2004. p. 183-94.
14. Gauthier S, Reisberg B, Zaudig M, Petersen RC, Ritchie K, Broich K, et al. Mild cognitive impairment. *Lancet*. 367. 2006. p. 1262-70.
15. The three stages of Alzheimer's disease. *Lancet*. 2011;377(9776):1465.
16. Ramarosan H, Helmer C, Barberger-Gateau P, Letenneur L, Dartigues JF. [Prevalence of dementia and Alzheimer's disease among subjects aged 75 years or over: updated results of the PAQUID cohort]. *Rev Neurol (Paris)*. 159. 2003. p. 405-11.
17. Blennow K, de Leon MJ, Zetterberg H. Alzheimer's disease. *Lancet*. 2006;368(9533):387-403.
18. Blessed G, Tomlinson BE, Roth M. The association between quantitative measures of dementia and of senile change in the cerebral grey matter of elderly subjects. *Br J Psychiatry*. 1968;114(512):797-811.
19. Raine CS. Inflammation in Alzheimer's disease: a view from the periphery. *Neurobiol Aging*. 2000;21(3):437-40; discussion 51-3.
20. Akiyama H, Barger S, Barnum S, Bradt B, Bauer J, Cole GM, et al. Inflammation and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 21. 2000. p. 383-421.
21. Mayeux R. Epidemiology of neurodegeneration. *Annu Rev Neurosci*. 2003;26:81-104.
22. Gupta A, Watkins A, Thomas P, Majer R, Habubi N, Morris G, et al. Coagulation and inflammatory markers in Alzheimer's and vascular dementia. *Int J Clin Pract*. 59. 2005. p. 52-7.
23. Bermejo P, Martín-Aragón S, Benedí J, Susín C, Felici E, Gil P, et al. Differences of peripheral inflammatory markers between mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Immunol Lett*. 2008;117(2):198-202.
24. Ke ZJ, Bowen WM, Gibson GE. Peripheral inflammatory mechanisms modulate microglial activation in response to mild impairment of oxidative metabolism. *Neurochem Int*. 2006;49(5):548-56.
25. Wilson CJ, Finch CE, Cohen HJ. Cytokines and cognition--the case for a head-to-toe inflammatory paradigm. *J Am Geriatr Soc*. 2002;50(12):2041-56.
26. Pihlstrom BL, Michalowicz BS, Johnson NW. Periodontal diseases. *Lancet*. 2005;366(9499):1809-20.
27. Darveau RP. Periodontitis: a polymicrobial disruption of host homeostasis. *Nat Rev Microbiol*. 2010;8(7):481-90.
28. Savage A, Eaton KA, Moles DR, Needleman I. A systematic review of definitions of periodontitis and methods that have been used to identify this disease. *J Clin Periodontol*. 2009;36(6):458-67.
29. Leroy R, Eaton KA, Savage A. Methodological issues in epidemiological studies of periodontitis - how can it be improved? *BMC Oral Health*. 2010;10:8.
30. Bourgeois D, Llodra J, Nordblad A, Pitts N. Health surveillance in Europe - a selection of essential oral health indicators. Technical report, European Global Oral Health Development Project (EGOHID), 2005.
31. Oliver RC, Brown LJ, Loe H. Periodontal diseases in the United States population. *J Periodontol*. 1998;69(2):269-78.
32. Stabholz A, Soslone WA, Shapira L. Genetic and environmental risk factors for chronic periodontitis and aggressive periodontitis. *Periodontol 2000*. 2010;53:138-53.
33. Janket SJ, Baird AE, Chuang SK, Jones JA. Meta-analysis of periodontal disease and risk of coronary heart disease and stroke. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2003;95(5):559-69.
34. Zadik Y, Bechor R, Galor S, Justo D, Heruti RJ. Erectile dysfunction might be associated with chronic periodontal disease: two ends of the cardiovascular spectrum. *J Sex Med*. 2009;6(4):1111-6.
35. Darré L, Vergnes JN, Gourdy P, Sixou M. Efficacy of periodontal treatment on glycaemic control in diabetic patients: A meta-analysis of interventional studies. *Diabetes & Metabolism*. 2008;34(5):497-506.
36. Rosenstein ED, Greenwald RA, Kushner LJ, Weissmann G. Hypothesis: the humoral immune response to oral bacteria provides a stimulus for the development of rheumatoid arthritis. *Inflammation*. 2004;28(6):311-8.
37. de Pablo P, Dietrich T, McAlindon TE. Association of periodontal disease and tooth loss with rheumatoid arthritis in the US population. *J Rheumatol*. 2008;35(1):70-6.
38. Vergnes JN, Sixou M. Preterm low birth weight and maternal periodontal status: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;196(2):135-7.

39. Nabet C, Lelong N, Colombier ML, Sixou M, Musset AM, Goffinet F, et al. Maternal periodontitis and the causes of preterm birth: the case-control Epipap study. *J Clin Periodontol*. 2010;37(1):37-45.
40. Otomo-Corgel J, Pucher JJ, Rethman MP, Reynolds MA. State of the science: chronic periodontitis and systemic health. *J Evid Based Dent Pract*. 2012;12(3 Suppl):20-8.
41. Tonetti MS, D'Aiuto F, Nibali L, Donald A, Storry C, Parkar M, et al. Treatment of periodontitis and endothelial function. *N Engl J Med*. 2007;356(9):911-20.
42. Stewart R, Sabbah W, Tsakos G, D'Aiuto F, Watt RG. Oral health and cognitive function in the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Psychosom Med*. 2008;70(8):936-41.
43. Stewart R, Hirani V. Dental health and cognitive impairment in an English national survey population. *J Am Geriatr Soc*. 55. 2007. p. 1410-4.
44. Syrjala AM, Ylostalo P, Sulkava R, Knuuttila M. Relationship between cognitive impairment and oral health: results of the Health 2000 Health Examination Survey in Finland. *Acta Odontol Scand*. 65. 2007. p. 103-8.
45. Paganini-Hill A, White SC, Atchison KA. Dentition, dental health habits, and dementia: the Leisure World Cohort Study. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60(8):1556-63.
46. Lexomboon D, Trulsson M, Wardh I, Parker MG. Chewing ability and tooth loss: association with cognitive impairment in an elderly population study. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60(10):1951-6.
47. Kamer AR, Morse DE, Holm-Pedersen P, Mortensen EL, Avlund K. Periodontal inflammation in relation to cognitive function in an older adult Danish population. *J Alzheimers Dis*. 2012;28(3):613-24.
48. Kaye EK, Valencia A, Baba N, Spiro A, 3rd, Dietrich T, Garcia RI. Tooth loss and periodontal disease predict poor cognitive function in older men. *J Am Geriatr Soc*. 58. 2010. p. 713-8.
49. Batty GD, Li Q, Huxley R, Zoungas S, Taylor BA, Neal B, et al. Oral disease in relation to future risk of dementia and cognitive decline: prospective cohort study based on the Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified-Release Controlled Evaluation (ADVANCE) trial. *Eur Psychiatry*. 2013;28(1):49-52.
50. Okamoto N, Morikawa M, Okamoto K, Habu N, Hazaki K, Harano A, et al. Tooth loss is associated with mild memory impairment in the elderly: the Fujiwara-kyo study. *Brain Res*. 1349. 2010. p. 68-75.
51. Grabe HJ, Schwahn C, Volzke H, Spitzer C, Freyberger HJ, John U, et al. Tooth loss and cognitive impairment. *J Clin Periodontol*. 36. 2009. p. 550-7.
52. Stein PS, Desrosiers M, Donegan SJ, Yepes JF, Kryscio RJ. Tooth loss, dementia and neuropathology in the Nun study. *J Am Dent Assoc*. 138. 2007. p. 1314-22; quiz 81-2.
53. Yamamoto T, Kondo K, Hirai H, Nakade M, Aida J, Hirata Y. Association between self-reported dental health status and onset of dementia: a 4-year prospective cohort study of older Japanese adults from the Aichi Gerontological Evaluation Study (AGES) Project. *Psychosom Med*. 74. 2012. p. 241-8.
54. Arrive E, Letenneur L, Matharan F, Laporte C, Helmer C, Barberger-Gateau P, et al. Oral health condition of French elderly and risk of dementia: a longitudinal cohort study. *Community Dent Oral Epidemiol*. 2012;40(3):230-8.
55. Yu YH, Kuo HK. Association between cognitive function and periodontal disease in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2008;56(9):1693-7.
56. Sparks Stein P, Steffen MJ, Smith C, Jicha G, Ebersole JL, Abner E, et al. Serum antibodies to periodontal pathogens are a risk factor for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 8. 2012. p. 196-203.
57. Noble JM, Borrell LN, Papapanou PN, Elkind MS, Scarmeas N, Wright CB. Periodontitis is associated with cognitive impairment among older adults: analysis of NHANES-III. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 80. 2009. p. 1206-11.
58. Miklossy J. Alzheimer's disease - a neurospirochetosis. Analysis of the evidence following Koch's and Hill's criteria. *J Neuroinflammation*. 8. 2011. p. 90.
59. Miklossy J. Emerging roles of pathogens in Alzheimer disease. *Expert Rev Mol Med*. 13. 2011. p. e30.
60. Lombardi VR, García M, Rey L, Cacabelos R. Characterization of cytokine production, screening of lymphocyte subset patterns and in vitro apoptosis in healthy and Alzheimer's Disease (AD) individuals. *J Neuroimmunol*. 1999;97(1-2):163-71.
61. Selkoe DJ. Alzheimer's disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2011;3(7).

62. Ferrieres J, Bongard V, Dallongeville J, Arveiler D, Cotel D, Haas B, et al. Trends in plasma lipids, lipoproteins and dyslipidaemias in French adults, 1996-2007. *Arch Cardiovasc Dis.* 2009;102(4):293-301.
63. Benguigui C, Bongard V, Ruidavets JB, Sixou M, Chamontin B, Ferrieres J, et al. Evaluation of oral health related to body mass index. *Oral Dis.* 2012;18(8):748-55.
64. Tilloy E, Cotel D, Ruidavets JB, Arveiler D, Ducimetiere P, Bongard V, et al. Characteristics of current smokers, former smokers, and second-hand exposure and evolution between 1985 and 2007. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2010;17(6):730-6.
65. Pigeure M, Dauchet L, Simon C, Bongard V, Bingham A, Arveiler D, et al. Effects of occupational and educational changes on obesity trends in France: the results of the MONICA-France survey 1986-2006. *Prev Med.* 2011;52(5):305-9.
66. Wagner A, Sadoun A, Dallongeville J, Ferrieres J, Amouyel P, Ruidavets JB, et al. High blood pressure prevalence and control in a middle-aged French population and their associated factors: the MONA LISA study. *J Hypertens.* 2011;29(1):43-50.
67. Wyndels K, Dallongeville J, Simon C, Bongard V, Wagner A, Ruidavets JB, et al. Regional factors interact with educational and income tax levels to influence food intake in France. *Eur J Clin Nutr.* 2011;65(9):1067-75.
68. Bongard V, Dallongeville J, Arveiler D, Ruidavets JB, Cotel D, Wagner A, et al. [Assessment and characteristics of chronic renal insufficiency in France]. *Ann Cardiol Angeiol (Paris).* 2012;61(4):239-44.
69. Benguigui C, Bongard V, Ruidavets JB, Chamontin B, Sixou M, Ferrieres J, et al. Metabolic syndrome, insulin resistance, and periodontitis: a cross-sectional study in a middle-aged French population. *J Clin Periodontol.* 2010;37(7):601-8.
70. WHO. Oral health surveys basic method. Technical report, World Health Organisation, 1997.
71. Ueno M, Yanagisawa T, Shinada K, Ohara S, Kawaguchi Y. Masticatory ability and functional tooth units in Japanese adults. *J Oral Rehabil.* 2008;35(5):337-44.
72. Kassab P, Colombier ML, Kaminski M, Lelong N, Sixou M, Nabet C. Impact of periodontitis definition in epidemiological research. Results from the EPIPAP study in postpartum women. *Eur J Oral Sci.* 2011;119(2):156-62.
73. Lakhssassi N, Elhajoui N, Lodter JP, Pineill JL, Sixou M. Antimicrobial susceptibility variation of 50 anaerobic periopathogens in aggressive periodontitis: an interindividual variability study. *Oral Microbiol Immunol.* 2005;20(4):244-52.
74. Marquié J. Aging, health, work: overview and methodology of the VISAT prospective study. *Le Travail Humain.* 2002;65:243-60.
75. Mitrushina M, Satz P, Chervinsky A, D'Elia L. Performance of four age groups of normal elderly on the Rey Auditory-Verbal Learning Test. *J Clin Psychol.* 1991;47(3):351-7.
76. Salthouse TA. What do adult age differences in the Digit Symbol Substitution Test reflect? *J Gerontol.* 1992;47(3):P121-8.
77. MacDonald SW, Hultsch DF, Strauss E, Dixon RA. Age-related slowing of digit symbol substitution revisited: what do longitudinal age changes reflect? *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci.* 2003;58(3):P187-94.
78. Hoyer WJ, Stawski RS, Wasylyshyn C, Verhaeghen P. Adult age and digit symbol substitution performance: a meta-analysis. *Psychol Aging.* 2004;19(1):211-4.
79. Golden CJ. The identification of brain damage by an abbreviated form of the Halstead-Reitan Neuropsychological Battery. *J Clin Psychol.* 1976;32(4):821-6.
80. Lezak MD. Recovery of memory and learning functions following traumatic brain injury. *Cortex.* 1979;15(1):63-72.
81. Tan ZS, Beiser AS, Fox CS, Au R, Himali JJ, Debette S, et al. Association of metabolic dysregulation with volumetric brain magnetic resonance imaging and cognitive markers of subclinical brain aging in middle-aged adults: the Framingham Offspring Study. *Diabetes Care.* 2011;34(8):1766-70.
82. Knopman DS, Mosley TH, Catellier DJ, Coker LH. Fourteen-year longitudinal study of vascular risk factors, APOE genotype, and cognition: the ARIC MRI Study. *Alzheimers Dement.* 2009;5(3):207-14.
83. Young SE, Mainous AG, 3rd, Carnemolla M. Hyperinsulinemia and cognitive decline in a middle-aged cohort. *Diabetes Care.* 2006;29(12):2688-93.
84. Euser SM, Sattar N, Witteman JC, Bollen EL, Sijbrands EJ, Hofman A, et al. A prospective analysis of elevated fasting glucose levels and cognitive function in older people: results from PROSPER and the Rotterdam Study. *Diabetes.* 2010;59(7):1601-7.

85. Cournot M, Marquie JC, Ansiau D, Martinaud C, Fonds H, Ferrieres J, et al. Relation between body mass index and cognitive function in healthy middle-aged men and women. *Neurology*. 2006;67(7):1208-14.
86. Orme JG, Reis J, Herz EJ. Factorial and discriminant validity of the Center for Epidemiological Studies Depression (CES-D) scale. *J Clin Psychol*. 1986;42(1):28-33.
87. Pereira MA, FitzerGerald SJ, Gregg EW, Joswiak ML, Ryan WJ, Suminski RR, et al. A collection of Physical Activity Questionnaires for health-related research. *Med Sci Sports Exerc*. 1997;29(6 Suppl):S1-205.
88. Roeykens J, Magnus L, Rogers R, Meeusen R, De Meirleir K. Blood ammonia--heart rate relationship during graded exercise is not influenced by glycogen depletion. *Int J Sports Med*. 1998;19(1):26-31.
89. Derouesne C, Poitreneau J, Hugonot L, Kalafat M, Dubois B, Laurent B. [Mini-Mental State Examination:a useful method for the evaluation of the cognitive status of patients by the clinician. Consensual French version]. 1999;28(21):1141-8.
90. Kalafat M, Hugonot-Diener I, Poitreneau J. Etalonnage français du MMS version GRECO. *Rev Neuropsychol*. 2003;13:209-36.
91. Page R, Eke I. Case Definitions for Use in Population-Based Surveillance of Periodontitis. *Journal of Periodontology*. 2007;78(7s):1387-99.
92. Tonetti MS, Claffey N. Advances in the progression of periodontitis and proposal of definitions of a periodontitis case and disease progression for use in risk factor research: Group C Consensus report of the 5th European workshop in periodontology. *Journal of Clinical Periodontology*. 2005;32:210-3.
93. Sanz CM, Ruidavets JB, Bongard V, Marquie JC, Hanaire H, Ferrieres J, et al. Relationship Between Markers of Insulin Resistance, Markers of Adiposity, HbA1c, and Cognitive Functions in a Middle-Aged Population-Based Sample: the MONA LISA study: Adiposity and cognitive functions. *Diabetes Care*. 2012.
94. Machin D, Campbell M, Bengtan S, Huey Tan S. *Sample Size Table For Clinical Studies*: Wiley-Blackwell 2009.
95. Concato J, Feinstein AR, Holford TR. The risk of determining risk with multivariable models. *Ann Intern Med*. 1993;118(3):201-10.
96. Harrell FE, Jr., Lee KL, Matchar DB, Reichert TA. Regression models for prognostic prediction: advantages, problems, and suggested solutions. *Cancer Treat Rep*. 1985;69(10):1071-77.

Annexe B : Financement

- APPEL A PROJETS AOL 2013

DRCI : CHU de Toulouse

PROJET :

Mona Lisa – PERIODE

Nom des investigateurs principaux :

Cathy NABET

Vanina BONGARD

Nombre de patients : **700**

NATURE DE LA DEPENSE	DETAIL	Coût TTC (€)
DEPENSES DE PERSONNEL		
Personnel non médical	Gestion d'enquête, data management (0,1 ETP)	6 000
Personnel médical	Analyse des données	3 000
Sous-total (1)		9 000
FONCTIONNEMENT		
Pharmacie	Compresses	200
Pharmacie	Eau stérile	100
Petit matériel médical	1 Florida Probe	6 000
Petit matériel médical	Autre matériel d'examen bucco-dentaire	1 000
Biologie	Analyses microbiologiques	4 600
Maintenance à caractère médical	Maintenance du matériel odontologique	2 000
Coût conservation collection biologique (fluide gingival)	Hébergement à -80°C à titre gracieux par le LU-51 (Pr Sixou)	0
Sous-total (2)		13 900
DEPENSES HOTELIERES ET GENERALES		
Petit hôtelier	Déplacements	400
Papeterie	Cahiers d'observation	300
Petit matériel	Classeurs-papeterie	200
Fournitures de bureau et informatique	1 ordinateur portable	800
Services extérieurs	Frais de publication dans une revue Open Acces	3 000
Sous-total (3)		4 700
DEPENSES FINANCIERES		
Frais de promotion DIRC 8%	Coûts assurance, CPP et gestion du projet par le promoteur	2 208
Sous-total (4)		2 208
TOTAL (1)+(2)+(3)+(4)		29 808

Annexe C : Notice d'information

NOTICE D'INFORMATION (1)

ETUDE MONA LISA – PREDOR (PREdiction of Damage to ORgans)

Etude de cohorte prospective en population générale sur le vieillissement cérébral et cardiovasculaire

Promoteur de la recherche :

Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Toulouse, Hôtel Dieu-St Jacques, 2 rue Viguerie, 31059 TOULOUSE Cedex 9.

Investigateur principal :

Docteur Vanina BONGARD

Service d'Epidémiologie

Faculté de Médecine, 37 allées Jules Guesde, 31062 Toulouse Cedex 9

Tél : 05 61 14 59 49

Fax : 05 62 26 42 40

Courriel : bongard.v@chu-toulouse.fr

Madame, Monsieur,

Nous vous proposons de participer à une recherche biomédicale sur le vieillissement cérébral et cardiovasculaire en population générale française, l'étude Mona Lisa - PREDOR. Cette étude s'adresse à des personnes âgées de plus de 42 ans, résidant en Haute Garonne. Elle s'inscrit dans la continuité de l'étude Mona Lisa, réalisée il y a sept ans (2005-2007), à laquelle vous avez peut-être participé.

Le Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Toulouse est le promoteur de cette recherche. L'investigateur principal est le Dr Vanina Bongard, médecin praticien hospitalier dans le service d'épidémiologie du CHU de Toulouse. Votre participation est entièrement volontaire. Avant de décider de participer, il est nécessaire que vous lisiez attentivement ces pages qui vous apporteront des informations importantes sur les différents aspects de la recherche que nous vous proposons. N'hésitez pas à poser toutes les questions que vous jugerez utiles aux médecins investigateurs de l'étude. Vous pouvez également, si vous le souhaitez, communiquer cette notice d'information à votre médecin traitant, pour avis.

Pourquoi réalise-t-on cette recherche ?

Nous pensons qu'il existe des liens étroits entre les facteurs déterminant les maladies cardiovasculaires et ceux déterminant les maladies neuro-dégénératives, comme la maladie d'Alzheimer. C'est la raison pour laquelle, nous souhaitons étudier ces pathologies et leurs facteurs de risque, au sein d'une même étude, l'étude Mona Lisa – PREDOR. Le vieillissement est un processus lent, se développant progressivement sur plusieurs organes et fonctions, et il est vraisemblable que les premiers signes se manifestent dès le milieu de la vie. Pour cette raison, nous avons choisi d'inclure dans l'étude Mona Lisa – PREDOR, des sujets dès l'âge de 42 ans, pour permettre des comparaisons avec les personnes plus âgées. Les maladies cardiovasculaires constituent la seconde cause de mortalité en France (la première chez la femme) et les maladies neuro-dégénératives, comme la maladie d'Alzheimer, sont en constante progression, notamment du fait du vieillissement de la population. Augmenter l'espérance de vie sans augmenter les pathologies liées à l'âge et sans accroître la dépendance est le défi que doit relever notre société au cours des prochaines années.

Quel est l'objectif de cette recherche et quels sont les bénéfices attendus ?

Nous attendons de l'étude Mona Lisa – PREDOR qu'elle nous permette de mieux comprendre les mécanismes conduisant au développement des maladies liées à l'âge, en particulier les maladies cardiovasculaires et neuro-dégénératives. Nous souhaitons identifier des facteurs de risque qui permettraient de repérer les personnes les plus susceptibles d'évoluer vers un vieillissement pathologique, afin de renforcer, dans ces populations, les mesures de prévention.

Comment la recherche se déroulera-t-elle ?

En cas d'accord, votre participation à l'étude durera une demi-journée (au maximum trois heures, le matin). Un rendez-vous vous sera donné pour effectuer le recueil des données au Centre de Recherche Clinique de l'Hôpital La Grave (Place Lange, TSA 60033, 31059 Toulouse Cedex 9). Ce recueil des données sera effectué par un médecin, un(e) infirmier(e), et un(e) technicien(ne) d'étude clinique. Il comprendra successivement :

- Un examen médical comprenant une mesure du poids, de la taille, des tours de taille et de hanches, de la pression sanguine artérielle (au bras et à la cheville), une mesure de la masse grasse à partir d'une balance, une évaluation de la vitesse de marche, et une mesure de la force des mains,
- Un électrocardiogramme,
- Un prélèvement sanguin à jeun (40 ml de sang environ), pour effectuer un bilan biologique standard et constituer une biobanque,
- La réponse à des questionnaires portant sur les facteurs de risque cardiovasculaire, les antécédents médicaux personnels et familiaux (proches parents), les habitudes de vie (conditions de travail, activité physique, tabagisme, consommation d'alcool) et sur quelques données socio-économiques,
- La réponse à des tests psychométriques et cognitifs (tests d'attention, de mémorisation, d'apprentissage, d'orientation, d'évaluation d'une éventuelle dépendance).

Vous devrez être à jeun à votre arrivée. Une collation vous sera servie après le prélèvement sanguin.

Avec votre accord, nous conserverons des échantillons de sang (4 ml de plasma et 4 ml de sérum) afin de nous permettre d'effectuer secondairement des analyses sur des marqueurs sanguins impliqués dans les maladies cardiovasculaires et neuro-dégénératives. Si vous n'avez pas participé à l'étude Mona Lisa en 2005-2007, nous vous demanderons également votre accord pour conserver de l'ADN (extrait à partir de 3 ml du prélèvement sanguin). La conservation d'ADN a pour but de nous permettre d'identifier et d'étudier secondairement les gènes impliqués dans les maladies cardiovasculaires et neuro-dégénératives. Toute analyse s'écartant de cette finalité ferait l'objet de la signature d'un nouveau consentement.

Les échantillons biologiques (plasma, sérum et ADN) seront conservés à l'Institut Fédératif de Biologie du CHU de Toulouse, conformément à la législation en vigueur sur les collections biologiques dans le domaine de la recherche. La collection a été déclarée auprès de l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé (ANSM). Les échantillons ne pourront servir qu'à des fins de recherche biomédicale. Ils pourront être conservés pendant une durée de 20 ans après la fin de l'étude. Le seul identifiant figurant sur les tubes est un numéro et votre nom n'apparaîtra en aucune façon sur les échantillons. Bien sûr, vous êtes libre de refuser la conservation de ces échantillons.

Par ailleurs, nous souhaitons mettre en place un suivi des personnes participant à l'étude Mona Lisa – PREDOR. Pour cela, un questionnaire de suivi vous sera envoyé tous les ans pendant cinq ans, vous interrogeant sur la survenue d'événements de santé majeurs au cours de l'année écoulée. Il est également possible, que nous vous sollicitons pour participer à une nouvelle évaluation dans cinq ans, comportant les

mêmes questionnaires et examens que ceux qui vous sont proposés aujourd'hui. Bien sûr vous garderez pleinement le droit de refuser la participation à cette nouvelle évaluation.

Enfin, le projet Mona Lisa – PREDOR prévoit la réalisation d'études satellites sur différents aspects du vieillissement. Il est possible que nous vous propositions ultérieurement de participer à l'une de ces études. Ces études feront l'objet d'une nouvelle notice d'information et de la signature d'un nouveau formulaire de consentement. Vous serez totalement libre de refuser la participation à ces études.

Si vous acceptez de participer, que vous demandera-t-on ?

Si vous acceptez de participer à cette recherche biomédicale, vous devrez :

- Vous rendre à jeun au Centre de Recherche Clinique de l'Hôpital La Grave (CHU de Toulouse), Place Lange, TSA 60033, 31059 Toulouse Cedex 9 pour le recueil des données,
- Apporter avec vous vos ordonnances en cours,
- Accepter d'être joint par courrier ($\pm$ par téléphone), une fois par an pour le questionnaire de suivi.
- Accepter qu'en l'absence de réponse de votre part au questionnaire de suivi, nous contactions votre médecin traitant, pour savoir s'il a connaissance d'événements de santé majeurs vous concernant au cours de l'année écoulée.

Vous devez être affilié à un régime de sécurité sociale ou équivalent pour participer à l'étude Mona Lisa – PREDOR.

Si vous le jugez utile, une personne de votre entourage peut vous accompagner et être présente lors du recueil des données. Par ailleurs, si vous rencontrez des difficultés à répondre aux questions sur votre état de santé, nous vous demanderons votre accord pour contacter une personne de votre entourage, que vous nous désignerez, et qui serait en mesure de vous aider à répondre. Bien sûr, si vous ne souhaitez solliciter personne de votre entourage, personne ne sera contacté.

Quels sont les inconvénients possibles ?

Aucune substance ne vous sera administrée dans le cadre de cette recherche. Le prélèvement sanguin correspond à une simple prise de sang, pouvant, comme toute prise de sang, provoquer un léger hématome et une douleur au point de ponction. Il n'y a pas d'autre effet indésirable prévisible lié à la réalisation de cette étude.

Quels résultats vous seront remis au décours de votre participation ?

Les résultats de l'examen médical, de l'électrocardiogramme et du bilan biologique (bilan lipidique, fonction rénale et glycémie) pratiqués dans le cadre de l'étude Mona Lisa – PREDOR, seront interprétés et commentés par un médecin, puis vous seront communiqués par courrier, et, si vous le désirez, seront adressés au(x) médecin(s) de votre choix. En revanche, les analyses biologiques que nous pourrions pratiquer pour répondre à la problématique de cette recherche, mais ne faisant pas partie des mesures couramment réalisées en pratique clinique, ne seront exploitées qu'à des fins de recherche, et les résultats relatifs à ces analyses ne seront pas communiqués à titre individuel. En particulier, les résultats des analyses sur l'ADN ne seront pas communiqués à titre individuel.

Si vous le souhaitez, les résultats globaux des travaux de recherche pourront vous être communiqués sur demande, une fois la recherche terminée, conformément à l'article L.1122-1 du code de la santé publique.

Quels sont vos droits ?

L'accord de participation à cette étude est totalement volontaire.

Tous les frais liés à la recherche seront pris en charge par le promoteur de l'étude.

Le médecin investigateur qui vous suit dans le cadre de cette étude doit vous fournir toutes les explications nécessaires concernant cette recherche. Vous avez la possibilité de vous retirer de la recherche, à quelque

moment que ce soit, et pour quelque motif que ce soit, sans aucune conséquence de quelque nature que ce soit, en particulier, sans aucune conséquence sur une prise en charge ou surveillance médicale.

Dans le cadre de cette recherche, un traitement informatique de vos données personnelles sera mis en œuvre par le Service d'Epidémiologie du CHU de Toulouse, de façon à analyser les données recueillies, au regard de l'objectif de la recherche, tel qu'il vous a été présenté dans cette notice. A cette fin, les données médicales vous concernant seront transmises au promoteur de la recherche (CHU de Toulouse), ou éventuellement aux personnes ou sociétés agissant pour son compte, en France ou à l'étranger. L'utilisation de l'ensemble des données vous concernant se fera uniquement à des fins de recherche médicale. Les données ne seront identifiées que par un numéro. Elles pourront éventuellement être transmises, dans des conditions assurant leur confidentialité, aux autorités de santé françaises ou étrangères. Toutes les informations seront couvertes par le secret médical le plus absolu.

Conformément aux dispositions de la loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, vous disposez à tout moment d'un droit d'accès et de rectification des données informatisées vous concernant (loi n° 2004-801 du 6 août 2004 modifiant la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés). Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission et à l'utilisation des données couvertes par le secret professionnel, susceptibles d'être utilisées et traitées dans le cadre de cette recherche. Vous pouvez également accéder directement ou par l'intermédiaire du médecin de votre choix à l'ensemble de vos données médicales, en application des dispositions de l'article L1111-7 du code de la santé publique. Ces droits s'exercent auprès du médecin investigateur principal de l'étude Mona Lisa – PREDOR (Dr Vanina BONGARD), qui connaît votre identité, et dont les coordonnées figurent au début de cette notice.

Conformément à la loi n°2004-806 du 9 août 2004, relative à la politique de santé publique, cette recherche a obtenu l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes (CPP) Sud-Ouest et Outre-Mer II, le 8/11/2012 et l'autorisation de l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé (ANSM), le 31/10/2012.

Le promoteur de l'étude (CHU de Toulouse) a souscrit une assurance de responsabilité civile auprès de la société GERLING (N° de contrat d'assurance 100664820122012) pour couvrir les préjudices pouvant être liés à la recherche.

Après avoir lu cette notice d'information, n'hésitez pas à poser aux médecins investigateurs de l'étude toutes les questions que vous désirez. Après avoir disposé d'un temps de réflexion suffisant, si vous acceptez de participer à cette étude, vous devrez compléter et signer un formulaire de consentement de participation. Un exemplaire du document complet vous sera remis.

Nous vous remercions du temps que vous avez accordé à la lecture de ce document.

Coordonnées du médecin investigateur principal de l'étude Mona Lisa – PREDOR :

Docteur Vanina BONGARD
Service d'Epidémiologie, CHU de Toulouse
Faculté de Médecine, 37 allées Jules Guesde
31062 Toulouse Cedex 9
Tél : 05 61 14 59 49
Télécopie : 05 62 26 42 40
Courriel : bongard.v@chu-toulouse.fr

Annexe D : Formulaire de consentement

FORMULAIRE DE CONSENTEMENT (1)
ETUDE MONA LISA – PREDOR (PREdiction of Damage to ORgans)
Etude de cohorte prospective en population générale sur le vieillissement cérébral et cardiovasculaire

Je soussigné(e) (*nom, prénom*) certifie avoir lu et compris la notice d'information qui m'a été remise.

J'ai eu la possibilité de poser toutes les questions que je souhaitais au Dr qui m'a expliqué la nature, les objectifs, les risques potentiels et les contraintes liées à ma participation à cette recherche.

Je connais la possibilité qui m'est réservée d'interrompre ma participation à cette recherche à tout moment, sans avoir à justifier ma décision. Cela n'aura aucune conséquence sur une prise en charge ou une surveillance médicale ultérieure.

J'ai pris connaissance que cette recherche a reçu l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes Sud-Ouest et Outre-Mer II en date du 8/11/2012 et l'autorisation de l'ANSM en date du 31/10/2012.

Le promoteur de la recherche, le CHU Toulouse, a souscrit une assurance de responsabilité civile en cas de préjudice auprès de la société GERLING (N° de contrat d'assurance 100664820122012).

J'accepte que les personnes qui collaborent à cette recherche, et elles seules, ou qui sont mandatées par le promoteur, ainsi qu'éventuellement le représentant des Autorités de Santé, aient accès à l'information me concernant, dans le respect le plus strict de la confidentialité.

J'accepte que les données me concernant, enregistrées à l'occasion de cette recherche, puissent faire l'objet d'un traitement informatisé par le promoteur ou pour son compte.

J'ai bien noté que, conformément aux dispositions de la loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, je dispose d'un droit d'accès et de rectification des données me concernant. Je dispose également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel, susceptibles d'être utilisées et traitées dans le cadre de cette recherche. Ces droits s'exercent auprès du médecin investigateur principal de l'étude (Dr Vanina BONGARD), qui connaît mon identité, et dont les coordonnées figurent à la fin de ce document.

Mon consentement ne décharge en rien l'investigateur et le promoteur de la recherche de leurs responsabilités à mon égard. Je conserve tous les droits garantis par la loi.

Les résultats globaux de la recherche me seront communiqués directement, si je le demande, conformément à l'article L.1122-1 du code de la santé publique.

Ayant disposé d'un temps de réflexion suffisant avant de prendre ma décision, j'accepte librement et volontairement de participer à cette recherche dans les conditions établies par la loi et telles que précisées dans la notice d'information qui m'a été remise :

☐ ***oui***

☐ ***non***

Je donne mon accord pour qu'un questionnaire de suivi sur mon état de santé me soit adressé par les investigateurs de l'étude Mona Lisa – PREDOR, chaque année pendant 5 ans. Si nécessaire mon médecin traitant pourra être contacté pour répondre au questionnaire de suivi. Je donne mon accord pour que ces données de suivi soient enregistrées et puissent faire l'objet d'un traitement informatisé par le promoteur ou pour son compte :

☐ *oui*

☐ *non*

Je donne mon accord pour participer à la constitution de la collection d'échantillons biologiques (sérum et plasma), et pour que les données biologiques me concernant, enregistrées à l'occasion de cette recherche puissent faire l'objet d'un traitement informatisé par le promoteur ou pour son compte :

☐ *oui*

☐ *non*

SUJETS N'AYANT PAS PARTICIPE A L'ETUDE MONA LISA EN 2005-2007 :

Je donne mon accord pour participer à la constitution de la collection d'ADN, et pour que les données génétiques me concernant, enregistrées à l'occasion de cette recherche puissent faire l'objet d'un traitement informatisé par le promoteur ou pour son compte :

☐ *oui*

☐ *non*

J'atteste ne pas être sous sauvegarde de justice, sous tutelle ou sous curatelle.

Je pourrai à tout moment demander des informations complémentaires au Docteur Vanina BONGARD, investigateur principal de l'étude Mona Lisa – PREDOR, dont les coordonnées figurent au bas de ce document.

Fait à Toulouse, le

Fait à Toulouse, le

Signature du sujet :

Signature du médecin :

Coordonnées du médecin investigateur principal de l'étude Mona Lisa – PREDOR :

Docteur Vanina BONGARD

Service d'Epidémiologie, CHU de Toulouse

Faculté de Médecine, 37 allées Jules Guesde

31062 Toulouse Cedex 9

Tél : 05 61 14 59 49

Télécopie : 05 62 26 42 40

Courriel : bongard.v@chu-toulouse.fr

Addendum à la notice d'information : Participation au projet PERIOCODE

Madame, Monsieur,

Dans le cadre de l'étude Mona Lisa – PREDOR nous vous proposons de participer à un recueil de données complémentaires visant, d'une part, à connaître la fréquence des pathologies bucco-dentaires en fonction de l'âge, et d'autre part, à déterminer s'il existe un lien entre l'état de santé bucco-dentaire et des signes précoces d'altération de la mémoire. Nous souhaitons également identifier les composants du fluide gingival (bactéries ou molécules inflammatoires présentes dans le fluide gingival) pouvant être associés aux maladies bucco-dentaires. Ce recueil de données complémentaires s'appelle le projet PERIOCODE.

Qui peut participer à la recherche ?

Le projet PERIOCODE s'adresse aux participants de l'étude Mona Lisa – PREDOR, âgés de plus de 60 ans, ayant au moins 6 dents naturelles, acceptant de participer.

En revanche, les personnes immuno-déprimées, celles ayant présenté une maladie cardiaque infectieuse appelée endocardite, ou ayant subi une intervention sur une valve cardiaque, ou souffrant d'une maladie cardiaque congénitale ne peuvent pas participer.

Si vous acceptez de participer, que vous demandera-t-on ?

Le recueil de données complémentaires aura lieu lors de votre venue pour l'étude Mona Lisa – PREDOR, au Centre de Recherche Clinique de l'Hôpital La Grave (Place Lange, TSA 60033, 31059 Toulouse Cedex 9). Il prendra environ une vingtaine de minutes, et correspondra à **un examen bucco-dentaire** effectué par un chirurgien dentiste.

L'examen sera fait à l'aide de gants et de kits stériles, à usage unique. Il comprendra un examen au miroir de l'état de la langue, des dents, et des gencives. Une mesure de la qualité des tissus qui soutiennent les dents (parodonte) sera effectuée à l'aide d'une sonde positionnée entre la gencive et la dent. Cet examen est en général indolore mais vous pourrez ressentir un léger picotement. Aucun instrument rotatif (fraise par exemple) ne sera utilisé.

Un prélèvement sera effectué à l'aide d'une pointe de papier buvard (placée entre la gencive et la dent) pour rechercher la présence de bactéries et de molécules inflammatoires. Ce prélèvement sera conservé à l'Institut Fédératif de Biologie du CHU de Toulouse, au sein de la collection biologique de l'étude Mona Lisa – PREDOR. Conformément à la législation en vigueur sur les collections biologiques dans le domaine de la recherche, la collection a été déclarée auprès de l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé (ANSM). Les échantillons ainsi conservés ne pourront servir qu'à des fins de recherche biomédicale, pour étudier le retentissement du vieillissement sur les maladies bucco-dentaires. Ils pourront être conservés pendant une durée de 20 ans après la fin de l'étude. Le seul identifiant figurant sur votre échantillon sera un numéro. Votre nom n'apparaîtra en aucune façon sur l'échantillon.

Quels résultats vous seront remis au décours de votre participation ?

Le chirurgien dentiste qui vous aura examiné fera un compte-rendu de l'examen, que nous vous adresserons. En particulier nous vous indiquerons l'existence de pathologie bucco-dentaire dépistée nécessitant un traitement spécifique. Si vous le souhaitez, nous pourrions vous adresser vers une structure de soin pouvant assurer une prise en charge.

Les résultats des analyses effectuées sur le prélèvement ne vous seront pas communiqués car il s'agit de données de recherche n'ayant pas actuellement d'application clinique en termes de soin ou de prise en charge.

Si vous le souhaitez, les résultats globaux des travaux de recherche pourront vous être communiqués sur demande, une fois la recherche terminée, conformément à l'article L.1122-1 du code de la santé publique.

Quels sont vos droits ?

Vos droits concernant ce recueil de données complémentaires sont identiques à ceux listés pour l'ensemble de l'étude Mona Lisa – PREDOR (pages 3 et 4).

Conformément à la loi n°2004-806 du 9 août 2004, relative à la politique de santé publique, cette recherche a obtenu l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes (CPP) Sud-Ouest et Outre-Mer II, le xx/xx/xxxx, et l'autorisation de l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé (ANSM), le xx/xx/xxxx.

Le promoteur de l'étude (CHU de Toulouse) a souscrit une assurance de responsabilité civile auprès de la société GERLING (N° de contrat d'assurance 100664820122012) pour couvrir les préjudices pouvant être liés à la recherche.

Après avoir lu cette notice d'information, n'hésitez pas à poser aux médecins investigateurs de l'étude toutes les questions que vous désirez. Après avoir disposé d'un temps de réflexion suffisant, si vous acceptez de participer à cette recherche, vous devrez compléter et signer le formulaire de consentement de participation. Un exemplaire du document complet vous sera remis.

Formulaire de consentement : Participation au projet PERIOCODE

Je soussigné(e) (nom, prénom) certifie avoir lu et compris la notice d'information qui m'a été remise. J'ai eu la possibilité de poser toutes les questions que je souhaitais au Dr qui m'a expliqué la nature, les objectifs, les risques potentiels et les contraintes liées à ma participation à cette recherche.

Je connais la possibilité qui m'est réservée d'interrompre ma participation à cette recherche à tout moment, sans avoir à justifier ma décision. Cela n'aura aucune conséquence sur une prise en charge ou une surveillance médicale ultérieure.

J'ai pris connaissance que cette recherche a reçu l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes Sud-Ouest et Outre-Mer II en date du xx/xx/xxxx et l'autorisation de l'ANSM en date du xx/xx/xxxx. Le promoteur de la recherche, le CHU Toulouse, a souscrit une assurance de responsabilité civile en cas de préjudice auprès de la société GERLING (N° de contrat d'assurance 100664820122012).

J'accepte que les personnes qui collaborent à cette recherche, et elles seules, ou qui sont mandatées par le promoteur, ainsi qu'éventuellement le représentant des Autorités de Santé, aient accès à l'information me concernant, dans le respect le plus strict de la confidentialité.

J'accepte que les données me concernant, enregistrées à l'occasion de cette recherche, puissent faire l'objet d'un traitement informatisé par le promoteur ou pour son compte.

J'ai bien noté que, conformément aux dispositions de la loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, je dispose d'un droit d'accès et de rectification des données me concernant. Je dispose également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel, susceptibles d'être utilisées et traitées dans le cadre de cette recherche. Ces droits s'exercent auprès du médecin investigateur principal de l'étude (Dr Vanina BONGARD), qui connaît mon identité, et dont les coordonnées figurent à la fin de ce document.

Mon consentement ne décharge en rien l'investigateur et le promoteur de la recherche de leurs responsabilités à mon égard. Je conserve tous les droits garantis par la loi.

Les résultats globaux de la recherche me seront communiqués directement, si je le demande, conformément à l'article L.1122-1 du code de la santé publique.

J'atteste ne pas être sous sauvegarde de justice, tutelle ou curatelle.

Ayant disposé d'un temps de réflexion suffisant avant de prendre ma décision, j'accepte librement et volontairement de participer à cette recherche dans les conditions établies par la loi et telles que précisées dans la notice d'information qui m'a été remise :

☐ **oui**

☐ **non**

Fait à Toulouse, le ____/____/____

Fait à Toulouse, le ____/____/____

Signature du sujet :

Signature du médecin :

Coordonnées du médecin investigateur principal de l'étude

Mona Lisa – PREDOR :

Docteur Vanina BONGARD

Service d'Epidémiologie, CHU de Toulouse

Faculté de Médecine, 37 allées Jules Guesde

31062 Toulouse Cedex 9

Tél : 05 61 14 59 49

Télécopie : 05 62 26 42 40

Courriel : bongard.v@chu-toulouse.fr

Coordonnées de l'investigateur principal du projet

PERIOCODE :

Professeur Cathy NABET

Pôle Odontologie, CHU de Toulouse

Département de Santé Publique et d'Epidémiologie

Faculté de Chirurgie Dentaire

UMR 1027, INSERM – Université Toulouse III

3 chemin des Maraîchers, 31062 Toulouse Cedex 09

Tél : 05.62.17.29.61

Courriel : nabet.c@chu-toulouse.fr

Annexe E : Résumé de l'étude Mona Lisa – PREDOR

INVESTIGATEUR COORDONNATEUR	Docteur Vanina BONGARD Service d'Epidémiologie, CHU de Toulouse
TITRE	Etude Mona Lisa – PREDOR (PREdiction of Damage to ORgans) Etude de cohorte prospective en population générale sur le vieillissement cérébral et cardiovasculaire
JUSTIFICATION / CONTEXTE	De nombreuses données de la littérature suggèrent l'existence de liens étroits entre les déterminants des maladies cardiovasculaires et les déterminants des troubles cognitifs. Ces liens existent également avec le syndrome de fragilité, état intermédiaire entre vieillissement en bonne santé et dépendance, à l'origine d'une vulnérabilité accrue vis-à-vis des maladies et de la mortalité. Par ailleurs, il est vraisemblable que les premières manifestations du vieillissement, en particulier du vieillissement cognitif, apparaissent dès le milieu de la vie, bien qu'à ce stade, ils ne soient détectables que par des tests psychométriques spécifiques. Notre hypothèse de recherche est qu'il existe des facteurs de risque communs à la démence et aux maladies cardiovasculaires, et de façon correspondante, des déterminants communs impliqués dans l'altération des fonctions cognitives et l'altération du niveau de risque cardiovasculaire. Outre cette approche multi-organes, l'originalité du projet Mona Lisa – PREDOR repose sur le recrutement d'une population ne se limitant pas, comme les précédentes cohortes françaises sur le vieillissement, aux personnes de plus de 60 ans.
OBJECTIFS	Objectifs principaux : - Identifier les facteurs prédictifs d'une altération de la réponse aux tests psychométriques et cognitifs et d'une altération du niveau de risque cardiovasculaire, sur une période de sept ans. - Développer des formules de prédiction du risque correspondantes. Objectifs secondaires : - Comparer la réponse aux tests psychométriques et cognitifs en fonction de l'âge. - Estimer la prévalence du syndrome de fragilité en fonction de l'âge. - Estimer l'incidence du syndrome de fragilité et de la dépendance. - Identifier les facteurs prédictifs de l'apparition d'un syndrome de fragilité ou d'une dépendance.
SCHEMA DE LA RECHERCHE	Etude épidémiologique mono-centrique, observationnelle, de type cohorte prospective, en population générale. A l'exception de la tranche d'âge la plus élevée (80-89 ans), les sujets ont été évalués une première fois il y a sept ans (2005-2007). L'enquête prévoit de réévaluer ces sujets en 2012-2014, puis de les suivre pendant cinq ans, pour enregistrer les maladies et symptômes liés au vieillissement.
CRITERES D'INCLUSION	Sujets âgés de 42 à 79 ans, résidant en Haute Garonne, ayant participé à l'enquête Mona Lisa en 2005-2007, c'est-à-dire ayant été tirés au sort sur listes électorales. Sujets âgés de 80 à 89 ans, résidant en Haute Garonne, tirés au sort sur listes électorales.
CRITERES DE NON INCLUSION	Refus du sujet de participer à l'enquête. Participation à une autre recherche biomédicale comprenant une période d'exclusion toujours en cours.

TRAITEMENTS	Sans objet : étude épidémiologique sans traitement, stratégie ou procédure à l'étude.
CRITERES DE JUGEMENT	Critères de jugement principaux : - Altération de la réponse aux tests psychométriques et cognitifs sur une période de sept ans. - Altération du niveau de risque cardiovasculaire sur une période de sept ans. Critères de jugement secondaires : - Syndrome de fragilité défini selon les critères de Fried. - Dépendance définie selon le score obtenu aux échelles ADL (basic Activities of Daily Living) et IADL (Instrumental Activities of Daily living).
TAILLE D'ETUDE	1500 sujets âgés de 42 à 89 ans (150 par sexe et par tranche d'âge de 10 ans).
NOMBRE PREVU DE CENTRES	Etude mono-centrique.
DUREE DE LA RECHERCHE	Cinq ans de suivi à partir de 2012-2014.
ANALYSE STATISTIQUE DES DONNEES	L'altération de la réponse aux tests psychométriques et cognitifs et l'altération du niveau de risque cardiovasculaire seront définies en comparant l'évaluation faite en 2012-2014 par rapport à celle de 2005- 2007. Les sujets ayant l'évolution la plus péjorative seront comparés aux autres sujets par les tests d'association classiques. Les facteurs prédictifs d'une évolution péjorative seront identifiés grâce à la construction de modèles multivariés de régression logistique. Le pouvoir discriminant des modèles sera étudié par la construction de courbes ROC (Receiver Operative Curve) et le calcul de la C-statistique correspondante (aire sous la courbe). La calibration des modèles sera appréciée par le test de Hosmer et Lemeshow. Le meilleur modèle sera celui ayant la C- statistique la plus élevée, et/ou permettant la meilleure reclassification des sujets par les méthodes classiques (NRI : Net Reclassification Index et IDI : Integrated Discrimination Index). Ce modèle fournira une formule de prédiction du risque de présenter une altération de la réponse aux tests psychométriques et cognitifs ou altération du niveau de risque cardiovasculaire, au cours de temps. Une validation interne de chaque formule de risque sera réalisée par méthode bootstrap. Les prévalences et incidences calculées seront redressées en appliquant la structure d'âge de la population française âgée de 40 à 90 ans, pour tenir compte du plan de sondage.
RETOMBEES ATTENDUES	Le développement de formules et d'algorithmes de prédiction du risque d'altération des fonctions cognitive et cardiovasculaire dans les années à venir, est une étape indispensable au repérage de sujets ou de groupes de sujets susceptibles d'évoluer vers un vieillissement pathologique. Ces sujets ou groupes de sujets seraient particulièrement éligibles à des actions de prévention. Plus généralement, nous attendons du projet Mona Lisa – PREDOR, la mise en place d'une cohorte bénéficiant des standards actuels d'accès aux soins et à la prévention, et autorisant l'étude d'un large spectre d'expositions et de maladies, grâce à la caractérisation détaillée des sujets à l'inclusion et à la constitution de banques de données cliniques et biologiques.

Annexe F : Cahier d'observation

CAHIER D'OBSERVATION

Etiquette ANONYMAT

Etude Mona Lisa – PREDOR (PREdiction of Damage to ORgans)

Etude de cohorte prospective en population générale sur le vieillissement cérébral et cardiovasculaire

Etude ancillaire Mona Lisa – PERIOCODE (PERIOdontitis and Cognitive DEcline)



Promoteur

CHU de Toulouse, Hôtel-Dieu, 2 rue Viguerie, 31052 Toulouse Cedex 9

Investigateurs principaux PERIOCODE

Professeur Cathy NABET

Service Odontologie, CHU de Toulouse

Département de Santé Publique et d'Epidémiologie, Faculté de Chirurgie Dentaire,
Université Toulouse III - Paul Sabatier

UMR 1027, INSERM – Université Toulouse III

3 chemin des Maraîchers, 31062 Toulouse Cedex 09

Tél : 05.62.17.29.61

Courriel : nabet.c@chu-toulouse.fr ; cathy.nabet@univ-tlse3.fr

Docteur Vanina BONGARD

Service d'Epidémiologie, CHU de Toulouse

Département d'Epidémiologie, Economie de la Santé et Santé Publique, Université
Toulouse III - Paul Sabatier

UMR 1027, INSERM – Université Toulouse III

37 allées Jules Guesde, 31062 Toulouse Cedex 9

Tél : 05.61.14.59.19 – 05.61.14.59.49 - Télécopie : 05.62.26.42.40

Courriel : bongard.v@chu-toulouse.fr ; vanina.bongard@univ-tlse3.fr

VERIFIER SIGNATURE DU CONSENTEMENT PERIODE ET CRITERES
D'INCLUSION ET DE NON INCLUSION PERIODE

Etiquette NOM - PRENOM

PARTIE EXAMEN PARODONTAL

A – Sondage parodontal

Noter :

- si la dent est absente
- si la dent est couronnée
- si la dent est remplacée par un implant
- bridge

Réaliser le sondage à l'aide de la sonde à pression constante Florida Probe®, sur 6 sites par dent sur toutes les dents. Renseigner également la présence de saignements au sondage. Ce bilan sera réalisé à l'aide du logiciel propriétaire.

Un dossier par patient sera créé et devra renseigner obligatoirement le numéro d'anonymat du patient en lieu et place du nom de famille, ainsi que le nom du praticien ayant effectué ce sondage.

Imprimer et archiver le bilan parodontal.

B – Prélèvements de poche parodontale

Les prélèvements de poche parodontale sont réalisés sur les 4 sites présentant la plus importante profondeur de poche. Les deux prélèvements sont réalisés sur des sites différents (2 sites par prélèvement).

Les surfaces dentaires sont tout d'abord nettoyées à l'aide d'une compresse stérile imbibée d'eau stérile puis séchée à l'aide d'une autre compresse.

Une pointe de papier n°20 (Henry Schein, France) est insérée dans le sulcus puis laissée en place 20 secondes.

B.1. Prélèvement de fluide gingival

Les prélèvements sont mis dans un tube de centrifugation de 1,5mL puis congelés à -80°C au CRC puis à l'IFB jusqu'à analyse. Archiver les résultats dès réception.

B.2. Prélèvement bactérien

Les prélèvements bactériens sont placés dans un milieu de transport gélosé (AMIES) et analysés à la Faculté de Chirurgie dentaire, Université Toulouse III, dans le **PLateau Technique de Recherche en Odontologie (PLTRO, Dr S. Laurencin)**.

Archiver les résultats dès réception.

PARTIE EXAMEN BUCCO-DENTAIRE

A - Examen dentaire

Maxillaire	18	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	28
COURONNE																
Saine																
Carie coronaire																
Obturation																
Couronne absente																
Dent non examinée																
RACINE																
Carie radiculaire																

Mandibule	48	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37	38
COURONNE																
Saine																
Carie coronaire																
Obturation																
Couronne absente																
Dent non examinée																
RACINE																
Carie radiculaire																

B - Couples dentaires

Cocher les cases lorsque les dents forment un couple

Haut droit	18	17	16	15	14	13	12	11	Haut gauche	21	22	23	24	25	26	27	28
Bas droit	48	47	46	45	44	43	42	41	Bas gauche	31	32	33	34	35	36	37	38

C – Statut prothétique

	Absence de prothèse	Bridge (nombre)	Prothèse amovible (nombre)	Bridge et prothèse amovible	Prothèse amovible complète	Non relevé
Max						
Mand						

Si arrêt de l'examen parodontal ou bucco-dentaire, préciser la raison :

Annexe G : Grille OHAT

	<i>Sain=0</i>	<i>Modification=1</i>	<i>Non sain=2</i>	<i>Total</i>
Lèvres	Lisse, rose, humide	Sèche, gercée, rougeur angulaire	Morsure, gonflée, ulcération ; saignement angulaire	
Langue	Normale, humide, rugueuse, rose	Irrégulière, fissurée, rouge, dépôts	Ulcérations, gonflée	
Gencives, Muqueuses	Lisse, rose, humide, aucun saignement	Sèche, brillante rugueuse, gonflée, blessure ou ulcère sous prothétique	Gonflée, saignement, ulcération, zones rouges ou blanches, érythème sous prothétique	
Salive	Tissus humides, flux correct	Peu de salive, collante, sensation de bouche sèche exprimée par le patient	Muqueuse parcheminée et rouges peu ou pas de salive, salive épaisse, sensation de bouche sèche exprimée par le patient	
Dents naturelles	Aucune carie, racine, dent cassée	1-3 caries, racines ou dents cassées dents usées, abrasées	+ de 4 caries, racines ou dents cassées. Dents usées, abrasées - de 4 dents présentes	
Prothèses	Prothèse adaptée, portée	Prothèse partiellement inadaptée, portée 1-2 heures par jour, prothèses perdues	Prothèse inadaptée, prothèse non portée, utilisation de colle	
Hygiène buccale	Propre, aucun dépôt, tartre sur les dents et les prothèses	Présence partielle de plaque, de dépôts, tartre sur les dents ou les prothèses, halitose	Présence de plaque, dépôts, tartre sur la totalité des dents ou des prothèses, halitose importante	
Douleur	Aucun signe de douleur	Signes douloureux exprimés et/ou comportementaux (mimique, mâchonnement, agressivité, refus de manger)	Signes douloureux objectifs (morsure, gonflement, dents cassées)+ signes douloureux exprimés et/ou comportementaux (mimique, mâchonnement, agressivité, refus de manger)	
				/16

Annexe H : Questionnaire GOHAI

<i>Ces trois derniers mois,</i>	Jamais	Rarement	Parfois	Souvent	Toujours
Avez-vous limité la quantité ou le genre d'aliments que vous mangez en raison de problèmes avec vos dents ou vos appareils dentaires?					
Avez-vous eu des difficultés pour mordre ou mastiquer certains aliments durs tels que de la viande ou une pomme?					
Avez-vous pu avaler confortablement?					
Vos dents ou vos appareils dentaires vous ont-ils empêché(e) de parler comme vous le vouliez?					
Avez-vous pu manger de tout (sans ressentir une sensation d'inconfort)?					
Avez-vous limité vos contacts avec les gens à cause de l'état de vos dents ou de vos appareils dentaires?					
Avez-vous été satisfait(e) ou content(e) de l'aspect de vos dents, de vos gencives ou de vos appareils dentaires?					
Avez vous pris un (des) médicament(s) pour soulager la douleur ou une sensation d'inconfort dans votre bouche?					
Vos problèmes de dent, de gencive ou d'appareil dentaire vous ont-ils inquiété(e) ou préoccupé(e)?					
Vous êtes vous senti(e) gêné(e) ou mal à l'aise à cause de problèmes avec vos dents, vos gencives ou vos appareils dentaires?					
Avez vous éprouvé de l'embarras pour manger devant les autres à cause de problèmes avec vos dents ou vos appareils dentaires?					
Vos dents ou vos gencives ont-elles été sensibles au froid, au chaud ou aux aliments sucrés?					

Annexe I : Tableau des études prouvant une relation entre maladie parodontale et déclin cognitif

Référence de l'article	Echantillon	Examen parodontal	Examen cognitif	Résultats	Associations ou probabilités d'associations
Yu Y-H, Kuo H-K. Association Between Cognitive Function and Periodontal Disease in Older Adults. J Am Geriatr Soc. 2008;56(9):1693-7.	803 participants dentés âgés de 60 ans et plus	Profondeur de sondage et perte d'attache.	Test de substitution de symboles numériques (DSST)	Chaque augmentation du score DSST est associée à une probabilité de 31% moins de maladie parodontale. Les scores moyens au DSST pour les participants avec et sans maladie parodontale sont de 42,2 et 45,5 (P = 0,02), respectivement.	Une fonction cognitive plus élevée est associée à une moindre probabilité de maladie parodontale chez les personnes âgées non institutionnalisées.
Kamer AR, Morse DE, Holm-Pedersen P, Mortensen EL, Avlund K. Periodontal Inflammation in Relation to Cognitive Function in an Older Adult Danish Population. J Alzheimers Dis. 1 janv 2012;28(3):613-24.	Sujets danois de 70 ans.	Inflammation parodontale et perte des dents	Tests Digit Symbol (DST) Block Design (BDT)	Les sujets avec une inflammation parodontale ont obtenu des scores DST moyens inférieurs par rapport aux sujets sans inflammation parodontale (p <0,05). Les sujets avec de nombreuses dents manquantes avaient des scores moyens DST et BDT inférieurs par rapport aux sujets avec peu de dents manquantes (p <0,05) L'association de l'inflammation parodontale avec les scores DST et BDT dépendait du nombre de dents manquantes (interaction: p = 0,03 et p = 0,06).	L'inflammation parodontale peut affecter la cognition.

Kaye EK, Valencia A, Baba N, Spiro A, Dietrich T, Garcia RI. Tooth Loss and Periodontal Disease Predict Poor Cognitive Function in Older Men. J Am Geriatr Soc. 2010;58(4):713-8.	597 hommes dentés âgés de 28 à 70 ans	Sondage de la profondeur de la poche et la hauteur radiographique de l'os alvéolaire.	MMSE Tâche de copie	Chaque dent perdue par décennie depuis l'examen dentaire de base a augmenté les risques de faible score MMSE et de faible score de copie spatiale. Les risques étaient plus importants par dent supplémentaire avec progression de la perte osseuse alvéolaire, profondeur de la poche de sondage et caries. Les risques étaient systématiquement plus élevés chez les hommes âgés de plus de 45,5 ans au départ que chez les hommes plus jeunes.	Le risque de déclin cognitif chez les hommes plus âgés augmente à mesure que davantage de dents sont perdues. Les maladies parodontales et les caries (cause de perte dentaire) sont également liées au déclin cognitif.
Iwasaki M, Kimura Y, Yoshihara A, Ogawa H, Yamaga T, Sato M, et al. Oral health status in relation to cognitive function among older Japanese. Clin Exp Dent Res. 2015;1(1):3-9.	291 Japonais (101 hommes et 190 femmes, âge moyen: 80,9 ans)	Perte d'attache et nombre de dents	MMSEHasegawa Dementia Scale - Revised (HDS - R).	Les maladies parodontales et édentées sont significativement associées à une plus grande probabilité de faible performance cognitive après contrôle des facteurs de confusion potentiels. Les odds ratios ajustés multivariés (OR) (intervalles de confiance à 95% [IC]) pour un score MMSE faible associé à la maladie parodontale et à l'édentation étaient de 2,21 (1,01–4,84) et 2,28 (1,06–4,90), respectivement. Les OR ajustés multivariés (IC à 95%) pour un faible score HDS - R associé à la maladie parodontale et à l'édentation étaient de 4,85 (1,29 à 18,15) et de 3,86 (1,05 à 14,20), respectivement.	Un mauvais état de santé bucco-dentaire est significativement associé à une déficience cognitive chez les Japonais âgés vivant dans la communauté.

Iwasaki M, Yoshihara A, Kimura Y, Sato M, Wada T, Sakamoto R, et al. Longitudinal relationship of severe periodontitis with cognitive decline in older Japanese. J Periodontal Res. 2016;51(5):681-8.	85 participants japonais vivant dans la communauté (âge moyen : 79,3 ans)	Parodontite sévère (Centers for Disease Control and Prevention / American Academy of Periodontology)	MMSE	Une parodontite sévère est significativement associée à un risque accru de déclin cognitif [risque relatif ajusté = 2,2; Intervalle de confiance à 95% (IC à 95%): 1,1-4,5]. Les participants atteints de parodontite sévère ont une diminution de 1,8 point plus élevée (IC à 95%: -3,3 à -0,2) du score MMSE que ceux sans parodontite sévère.	Une parodontite sévère est significativement associée à un déclin futur de la fonction cognitive chez les sujets japonais plus âgés vivant dans la communauté.
Tzeng N-S, Chung C-H, Yeh C-B, Huang R-Y, Yuh D-Y, Huang S-Y, et al. Are Chronic Periodontitis and Gingivitis Associated with Dementia? A Nationwide, Retrospective, Matched-Cohort Study in Taiwan. Neuroepidemiology. 2016;47(2):82-93.	2207 patients présentant une parodontite chronique et une gingivite et 6621 témoins. Suivi sur 10 ans.	<i>Pas de donnée</i>	<i>Pas de donnée</i>	Les sujets patients présentant une parodontite chronique et une gingivite étaient plus susceptibles de développer une démence (OR 2,085, IC à 95% 1,552-4,156, p <0,001). Après ajustement pour le sexe, l'âge, le revenu mensuel, le niveau d'urbanisation, la région géographique et les comorbidités, le OR pour la démence était de 2,54 (IC à 95% 1,297-3,352, p = 0,002).	Les patients atteints de parodontite chronique et de gingivite ont un risque plus élevé de développer une démence.
Lee Y-T, Lee H-C, Hu C-J, Huang L-K, Chao S-P, Lin C-P, et al. Periodontitis as a Modifiable Risk Factor for Dementia: A Nationwide Population-Based Cohort Study. J Am Geriatr Soc. 2017;65(2):301-5.	Personnes âgées de 65 ans et plus atteintes de parodontite (n = 3 028) et groupe témoin apparié par âge et sexe (n = 3 028).	Perte d'attache et profondeur de sondage	<i>Pas de donnée</i>	Le risque de développer une démence a été calculé comme étant plus élevé pour les participants atteints de parodontite (HR = 1,16, intervalle de confiance à 95% = 1,01-1,32, p = 0,03) que pour ceux sans.	La parodontite est associée à un risque accru de développer une démence.

Chen C-K, Wu Y-T, Chang Y-C. Association between chronic periodontitis and the risk of Alzheimer's disease: a retrospective, population-based, matched-cohort study. <i>Alzheimers Res Ther.</i> 8 août 2017;9(1):56.	9291 patients diagnostiqués avec une parodontite chronique. 18 672 patients sans parodontite chronique.	<i>Pas de donnée</i>	Maladie d'Alzheimer	Les patients atteints de parodontite chronique avaient une prévalence plus élevée d'hyperlipidémie, de dépression, de traumatisme crânien et de comorbidités, ainsi que des niveaux d'urbanisation plus élevés, que ceux de la cohorte non exposée (tous $p < 0,01$). Au dernier suivi, un total de 115 (1,24%) et 208 (1,11%) individus dans les groupes exposés et non exposés à la parodontite chronique, respectivement, avaient développé la maladie d'Alzheimer. Les patients avec 10 ans d'exposition à une parodontite chronique ont présenté un risque plus élevé de développer la maladie d'Alzheimer que les groupes non exposés (HR ajusté 1,707, IC à 95% 1,152–2,528, $p = 0,0077$).	Une exposition de 10 ans à une parodontite chronique était associée à une multiplication par 1,707 du risque de développer la maladie d'Alzheimer.
---	---	----------------------	---------------------	--	--

NOM : FAUX Cindy

Thèse N°2020 TOU3 3060

TITRE : SANTE ORALE ET DECLIN COGNITIF : Etude Pilote : Mona Lisa

PERIOCODE.

RESUME EN FRANÇAIS :

Nous avons analysé l'étude Mona Lisa – PERIOCODE (PERIOdontitis and COgnitive DEcline). Il s'agit d'une étude ancillaire de Mona Lisa PREDOR, réalisée entre 2013 à 2016 au sein du CHU de Toulouse. C'est une étude pilote incluant 19 sujets (9 hommes et 10 femmes) avec une moyenne d'âge de 73 ans. L'objectif principal de cette étude est d'étudier la relation entre la parodontite et les capacités psychométriques et cognitives de sujets âgés de plus de 60 ans dans la région toulousaine. Les caractéristiques dentaires et parodontales de notre échantillon seront décrites ainsi que leurs réponses aux tests psychométriques et cognitifs. Des relations seront mises en évidence entre la maladie parodontale et la présence ou non d'un déclin cognitif. Le bilan parodontal montre que 11% des sujets de notre échantillon souffre de maladie parodontale. Les résultats du MMSE (Mini Mental State Examination) montrent qu'aucun des sujets ayant la maladie parodontale n'a de déclin cognitif contre 12% des sujets sans maladie parodontale. Grâce à cette étude pilote, nous pouvons dire que le lien entre la santé orale et le déclin cognitif semble se dessiner. Diagnostiquer et traiter la maladie parodontale permettraient aux personnes âgées d'avoir une meilleure qualité de vie orale et de favoriser un meilleur vieillissement, en éliminant un des facteurs de risque du développement d'une démence.

TITRE EN ANGLAIS : ORAL HEALTH AND COGNITIVE DECLINE: Pilot Study:
Mona Lisa PERIOCODE (PERIOdontitis and COgnitive DEcline).

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : CHIRURGIE DENTAIRE

MOTS-CLES : parodontologie, Alzheimer, démence, santé bucco-dentaire, santé orale, déclin cognitif

INTITULE ET ADRESSE DE L'U.F.R OU DU LABORATOIRE :

FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE

3, Chemin des Maraîchers

31062 Toulouse Cedex 09

DIRECTEUR DE THESE : Docteur Sara LAURENCIN-DALICIEUX