UNIVERSITE DE STRASBOURG

FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE

Année 2017 N°19

THESE

Présentée pour le Diplôme d'Etat de Docteur en Chirurgie Dentaire

le 14 mars 2017

par

DESCHAMPS-LENHARDT Sonia
née le 3 / 01/ 1991 à BADEN-BADEN (Allemagne)

ASSOCIATION ENTRE MALADIE RENALE CHRONIQUE ET PARODONTITE: REVUE SYSTEMATIQUE ET META-ANALYSE

Président : Professeur DAVIDEAU Jean-Luc
Assesseurs : Professeur HUCK Olivier
Docteur BAHI-GROSS Sophie
Docteur FIORETTI Florence

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier les membres du Jury de la présente thèse :

A Monsieur le Professeur Jean-Luc DAVIDEAU, pour avoir accepté de présider ce Jury, veuillez recevoir l'expression de ma respectueuse reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Olivier HUCK, pour avoir été mon directeur de thèse, veuillez recevoir ma profonde gratitude. Je vous remercie de votre implication, de votre guidance, de votre écoute lors de la rédaction de ce travail et de bonne humeur durant tout ce travail.

A Madame le Docteur Sophie BAHI-GROSS, pour avoir accepté de siéger dans ce Jury, pour votre sourire et conseils en clinique, veuillez recevoir mes sincères remerciements.

A Madame le Docteur Florence FIORETTI, pour me faire l'honneur de siéger dans ce Jury, veuillez recevoir le témoignage de ma considération. Je vous remercie de votre présence bienveillante et de votre soutien en clinique.

A Rodrigo, mon parrain de thèse, je te remercie de m'avoir parlé de ce sujet, de ton aide, de ta patience, de ta bonne humeur, et de ton amitié constante. Je te remercie de m'avoir fait découvrir la parodontologie et de m'avoir transmis ton enthousiasme pour cette discipline.

A mes anciens Professeurs de Paris et à ceux de Strasbourg, je vous remercie de votre enseignement et de votre bienveillance.

A ma famille, je vous remercie pour votre soutien permanent, votre patience et votre amour.

A mes amis, je vous remercie de m'avoir soutenue, d'avoir été toujours présents et d'avoir été à mon écoute ces nombreuses années.

Je remercie Astrid en particulier qui m'a orientée vers les études médicales et qui a été un soutien psychologique permanent.
Merci à mes amis fidèles Catherine, Jill, Ben, Loudmila, Thérèse et Arielle.
Je remercie également à Claire-Adeline, Daniel, Michael, Tanguy, Viviane, Yousra, avec lesquels j'ai énormément grandi en clinique.
Merci pour tous les bon moments passés avec mes amis de Strasbourg, Catherine, Prune, Eléonore, Maylïs, Adrien…

UNIVERSITE DE STRASBOURG

FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE

Année 2017 N°19

THESE

Présentée pour le Diplôme d'Etat de Docteur en Chirurgie Dentaire

le 14 mars 2017

par

DESCHAMPS-LENHARDT Sonia
née le 3 / 01/ 1991 à BADEN-BADEN (Allemagne)

ASSOCIATION ENTRE MALADIE RENALE CHRONIQUE ET PARODONTITE: REVUE SYSTEMATIQUE ET META-ANALYSE

Président : Professeur DAVIDEAU Jean-Luc
Assesseurs : Professeur HUCK Olivier
Docteur BAHI-GROSS Sophie
Docteur FIORETTI Florence

TABLE DES MATIERES

TABLE DES MATIERES **2**

LISTE DES FIGURES **5**

LISTE DES TABLEAUX **6**

LISTE DES ABBREVIATIONS **7**

I. INTRODUCTION 8

1. Les maladies parodontales *10*

1.1. Définition des maladies parodontales 10

1.2. Classification des maladies parodontales 10

1.3. Prévalence des maladies parodontales 11

1.4. Diagnostic des maladies parodontales 11

1.5. Facteurs de risque des maladies parodontales 13

1.6. Mécanismes pathogéniques des maladies parodontales 14

1.7. Traitements des maladies parodontales et résultats des traitements 16

1.7.1. Elimination ou réduction des facteurs de risque des maladies parodontales 16

1.7.2. Réduction de l'inflammation et de l'indice de plaque entreprise par le patient 16

1.7.3. Traitement étiologique des parodontites 17

1.7.3.1. Traitement non chirurgical de la parodontite 17

1.7.3.2. Traitement chirurgical de la parodontite 19

1.8. Morbidité et mortalité associées à la parodontite 19

1.9. Impact de la parodontite sur les maladies systémiques 20

1.9.1. Parodontite et diabète 20

1.9.2. Parodontite et maladies cardio-vasculaires 21

1.9.3. Association entre parodontite et autres pathologies systémiques 21

2. La maladie rénale chronique *22*

2.1. Définition de la maladie rénale chronique 22

2.2. Classification de la maladie rénale chronique 22

2.3. Prévalence de la maladie rénale chronique 23

2.4. Morbidité et mortalité associées à la maladie rénale chronique 24

2.5. Diagnostic de la maladie rénale chronique 24

2.6. Evaluation du risque de progression de la maladie rénale chronique 26

2.7. Facteurs de risque de la maladie rénale chronique 27

2.7.1. Facteurs de risque liés au développement de la maladie rénale chronique 27

2.7.2. Facteurs de risque liés à la progression de la maladie rénale chronique 29
2.8. Les mécanismes pathogéniques de la maladie rénale chronique 29
2.8.1. Etiologie de la maladie rénale chronique.....29
2.8.2. Mécanismes pathogéniques de la fibrose rénale 30
2.9. Traitements de la maladie rénale chronique 32
II. MATERIEL ET METHODES.....35
1. Protocole et stratégie de recherche 35
2. Screening et sélection des articles inclus.....36
3. Définitions de la parodontite utilisées dans les articles inclus dans la revue systématique.36
4. Définitions de la maladie rénale chronique utilisées dans les articles inclus 37
5. Sélection et analyse des données pour la méta-analyse de l'association entre MRC et parodontite.....38
III. RESULTATS 40
1. Sélection des articles.....40
2. Analyse des articles inclus dans la revue systématique 42
2.1. Description des études inclues.....42
2.2. Résultats des études inclues dans la revue systématique de littérature 47
3. Résultats de la méta-analyse 47
3.1. Description des études inclues.....47
3.2. Risque de biais des études inclues 51
3.3. Association entre maladie rénale chronique et parodontite modérée à sévère 51
3.4. Association entre maladie rénale chronique et parodontite sévère.....52
3.5. Association entre maladie rénale chronique et parodontite modérée à sévère ou sévère après ajustement.....52
3.5.1. Association entre maladie rénale chronique et parodontite modérée à sévère après ajustement pour multiples facteurs.....52
3.5.2. Association entre maladie rénale chronique et parodontite sévère après ajustement pour multiples facteurs.....53
3.5.3. Ajustement pour le diabète, l'hypertension et le tabac 53
3.6. Association entre maladie rénale chronique et parodontite modérée à sévère en tenant compte des études longitudinales.....54
3.7. Association entre maladie rénale chronique et parodontite modérée à sévère et sévère en tenant uniquement compte des études avec un diagnostic « sûr » des deux pathologies.....54

4. Association entre maladie rénale chronique, parodontite et mortalité toutes causes confondues et cardiovasculaire *55*
4.1. Description des études inclues 55
4.2. Résultats concernant la mortalité 56
5. Effet du traitement parodontal sur différents marqueurs chez le patient atteint d'une maladie rénale chronique *59*
5.1. Description des études inclues 59
5.2. Effets du traitement parodontal sur la fonction rénale 59
5.3. Effets du traitement parodontal sur différents marqueurs nutritifs 59
5.4. Effets du traitement parodontal sur différents marqueurs de l'inflammation 60
IV. DISCUSSION 63
1. Magnitude de l'association entre maladie rénale chronique et parodontite *63*
2. Multitude des définitions et critères diagnostiques utilisés *63*
3. Analyse de la direction d'association *64*
4. Complexité et pluralité des mécanismes pouvant lier ces deux maladies *64*
5. Impact de la parodontite associée à la MRC sur la mortalité *69*
6. Effets du traitement parodontal *71*
7. Comparaison avec une méta-analyse précédemment conduite *73*
8. Limitations de l'étude *74*
CONCLUSION **76**
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES **76**
ANNEXES **92**
ANNEXE 1 : ARTICLE SOUMIS POUR REVISION DANS LE JOURNAL « NEPHROLOGY DIALYSIS TRANSPLANTATION » .92

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Patiente atteinte d'une parodontite sévère. 11
Figure 2 : Alvéolyse généralisée. 12
Figure 3 : Mécanismes pathogéniques des maladies parodontales 15
Figure 4 : Profondeur de poche critique 19
Figure 5 : Pronostic de la MRC selon les catégories de DFG et d'albuminurie 27
Figure 6 : Risque cumulé (%) de MRC stratifiée selon les facteurs et le nombre de facteurs de risque présents avant le diagnostic de MRC (hypertension, diabète et obésité) 28
Figure 7 : Représentation de la sclérose glomérulaire 31
Figures 8 : Représentation de la fibrose tubulo-interstitielle 32
Figure 9 : Organigramme de la stratégie de recherche 41
Figure 10 : Forest-plot évaluant la magnitude de l'association entre parodontite et MRC à l'aide d'ORs les plus ajustés possible 51
Figure 11 : Forest-plot évaluant la magnitude de l'association entre MRC et parodontite sévère à l'aide d'ORs les plus ajustés possible 52
Figure 12 : Forest-plot évaluant la magnitude de l'association entre MRC et parodontite modérée à sévère à l'aide d'ORs ajustés 53
Figure 13 : Forest-plot évaluant la magnitude de l'association entre la MRC et la parodontite sévère à l'aide d'ORs ajustés 53
Figure 14 : Forest-plot évaluant la magnitude de l'association entre MRC et parodontite après ajustement pour le diabète, l'hypertension et le tabac 54
Figure 15 : Forest-plot évaluant la magnitude de l'association entre MRC et parodontite en tenant compte uniquement des études longitudinales 54
Figure 16 : Forest-plot évaluant la magnitude de l'association entre MRC et parodontite en tenant compte uniquement des ORs les plus ajustés possible provenant d'études avec un diagnostic « sûr » des deux pathologies 55
Figure 17 : Résumé des mécanismes pouvant expliquer la relation bilatérale entre la maladie rénale chronique et la parodontite 66
Figure 18 : Explications biologiques possibles quant au lien entre la maladie rénale chronique, le diabète et leur facteurs médiateurs 68
Figure 19 : « Hazard ratio » de la mortalité toute cause confondues et cardiovasculaire selon la variation du débit de filtration glomérulaire et du ratio albumine créatinine 69

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Modification de la profondeur de poche et du niveau d'attache après détartrage-curetage selon la profondeur de poche initiale 17
Tableau 2 : Bénéfice supplémentaire du détartrage-curetage associé à l'utilisation systémique d'antibiotiques, par rapport au détartrage-curetage seul 18
Tableau 3 : Stade de DFG et leur classification 23
Tableau 4 : Catégories d'albuminurie 23
Tableau 5 : Caractéristiques des études inclues dans la revue systématique de littérature portant sur l'association entre maladie rénale chronique et parodontite 46
Tableau 6 : ORs des études inclues dans la méta-analyse 50
Tableau 7 : Caractéristiques des études portant sur l'association entre MRC, parodontite et mortalité toutes causes confondues et cardio-vasculaire 58
Tableau 8 : Caractéristiques des études portant sur les effets du traitement parodontal sur la fonction rénale 62

LISTE DES ABBREVIATIONS

ACR : Ratio albumine/créatinine
ADMA : Asymmetric dimethylarginine
AER : Taux d'excrétion de l'albumine
AVC : Accident vasculaire cérébral
CDC/AAP : Center for Disease Control and Prevention/American Academy of Periodontology
CKD-EPI : Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation
CPI : Community Periodontal Index
CPITN : Community Periodontal Index of Treatment Needs
CRP : Protéine C- réactive
DFG : Débit de filtration glomérulaire
DFGe : Débit de filtration glomérulaire estimé
HbA1c : Hémoglobine glyquée
HDL-cholestérol : High density lipoprotein cholestérol
HR : Hazard ratio
IC : Intervalle de confiance
IL-6 : Interleukine-6
IRR : Incidence rate ratio
KDIGO : Kidney Disease | Improving Global Outcomes
LDL-cholestérol : Low density lipoprotein cholestérol
MDRD : Modified of Diet in Renal Disease
MMP : Matrix métallo-protéinases
MRC : Maladie rénale chronique
NHANES : National Health and Nutrition Examination Survey
OR : Odd Ratio
Pg : Porphyromonas gingivalis
PISA : Periodontal Inflamed Surface Area
PMN : Neutrophile polymorphonucléaire
TGF-B1 : Facteur de croissance transformant béta-1
TNF-a : Facteur de nécrose tumorale alpha
VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

I. Introduction

Le nombre de décès associé à la maladie rénale chronique (MRC) a doublé depuis 1990, la MRC devenant la 18e cause de mortalité au monde. Les patients présentant cette maladie ont jusqu'à 10 fois plus de risque de mourir de manière prématurée que d'atteindre le stade de l'insuffisance rénale terminale. Le nombre de comorbidités associées à celle-ci, en particulier les maladies cardiovasculaires, le diabète et l'hypertension, est considérable et diminue fortement la qualité et l'espérance de vie des patients.
Il y a un besoin urgent d'identifier les facteurs de risques et les pathologies associés à la MRC dans le but de diminuer son incidence et sa progression. Ainsi, certaines études mettent en évidence une potentielle association entre parodontite et MRC. Cependant, du fait de nombreuses données contradictoires, aucun consensus n'a pu être établi à l'heure actuelle.

Le but de ce travail est d'analyser l'impact de l'association entre MRC et parodontite à travers une évaluation systématique de la littérature et une méta-analyse et de définir les profils pathologiques les plus à risque.
L'impact de l'association entre MRC et parodontite sur la mortalité associée sera évalué, tout comme l'effet du traitement parodontal sur l'évolution de certains marqueurs associés à la fonction rénale.

Après avoir défini les différents types de parodontite et MRC, leurs caractéristiques épidémiologiques, critères diagnostiques, facteurs de risques et mécanismes pathologiques seront décrits.

Dans un deuxième temps, le protocole de recherche et la méthodologie de l'analyse utilisés seront exposés. En particulier, une classification des critères diagnostiques de la parodontite et de la MRC sera donnée dans le but d'entreprendre une sous-analyse se basant uniquement sur les études appliquant les critères les plus stringents.

La méta-analyse portant sur l'association entre MRC et parodontite sera stratifiée selon l'ajustement à différents facteurs de risques, la sévérité de la parodontite, les critères diagnostiques et le type d'étude. Les résultats des deux revues systématiques portant sur la mortalité et les effets du traitement seront présentés.

Les résultats seront ensuite examinés et comparés à ceux obtenus par une méta-analyse entreprise en 2013. Les mécanismes pathogéniques expliquant l'association entre MRC et parodontite seront présentés, avec une attention particulière apportée aux facteurs communs entre ces deux pathologies (l'hypertension, le diabète et les maladies cardio-vasculaires). Des explications biologiques plausibles quant aux effets du traitement parodontal sur la MRC seront proposées.

1. Les maladies parodontales

1.1. Définition des maladies parodontales

Les maladies parodontales sont des maladies inflammatoires multifactorielles d'origine infectieuse. Elles regroupent principalement les gingivites et les parodontites.

La gingivite est une inflammation réversible localisée au niveau des tissus mous, sans propagation aux tissus parodontaux profonds.

Contrairement à la gingivite, la parodontite chronique est une maladie irréversible qui se caractérise par une inflammation qui touche l'ensemble des constituants du parodonte, la gencive, l'os alvéolaire, le ligament alvéolo-dentaire et le cément (Pihlstrom et al. 2005). A terme, cette inflammation va entrainer une destruction des tissus de soutien entrainant l'apparition d'une mobilité et, dans les cas ultimes, à la perte de la dent. La parodontite est une pathologie à évolution chronique cyclique lente, avec des pics d'exacerbation et de rémission. Globalement, la perte d'attache, en cas d'absence de traitement, augmente progressivement de 0.2 mm/ an (Armitage & Cullinan, 2010).

1.2. Classification des maladies parodontales

Les maladies parodontales sont classées en gingivite et en parodontite (Armitage, 1999). Il existe deux principales formes de parodontite, les formes chroniques et les formes agressives (Armitage & Cullinan, 2010).

La parodontite chronique est également définie en fonction de sa sévérité et ceci selon 3 stades (légère, modérée et sévère) selon la perte d'attache et la profondeur de poche (Eke et al. 2012).

Elle sera également caractérisée en fonction de sa localisation, localisée si elle atteint moins de 30% des sites ou généralisée si elle en atteint plus (Armitage & Cullinan, 2010).

1.3. Prévalence des maladies parodontales

La gingivite est la forme la plus commune des maladies parodontales, avec une prévalence mondiale allant de 50 à 90% de la population (Pihlstrom et al. 2005). La parodontite affecte 46% de la population américaine (Eke et al. 2015) dont 11% de formes sévères, faisant de celle-ci la sixième maladie la plus prévalente (Kassebaum et al. 2014). La prévalence de la maladie parodontale sévère augmente graduellement avec l'âge, présentant une augmentation brutale entre la troisième et la quatrième décennie et atteignant son plateau vers 50-60 ans (Kassebaum et al. 2014).

1.4. Diagnostic des maladies parodontales

Le diagnostic des maladies parodontales repose à la fois sur des mesures cliniques et radiographiques mais également sur l'évaluation de symptômes pouvant être ressentis par le patient. La profondeur de poche et la perte d'attache sont les principaux critères diagnostic et sont mesurés pour 4 à 6 sites par dent (Pihlstrom et al. 2005). L'aspect inflammatoire de la gencive (œdème, rougeur), les saignements, les mobilités, les migrations secondaires, la quantité de plaque, la présence de tartre et de suppurations sont examinés (Pihlstrom et al. 2005 ; Heitz Mayfield & Lang, 2010). L'utilisation d'indices, comme les indices de plaque ou de saignement, aide au diagnostic (Heitz Mayfield & Lang, 2010).

Figure 1 : Patiente atteinte d'une parodontite sévère. Des dépôts de plaque sont visibles, tout comme une inflammation gingivale et une perte d'attache généralisée.

Un examen radiographique permet d'évaluer la perte osseuse, la densité osseuse et le type de défaut osseux.

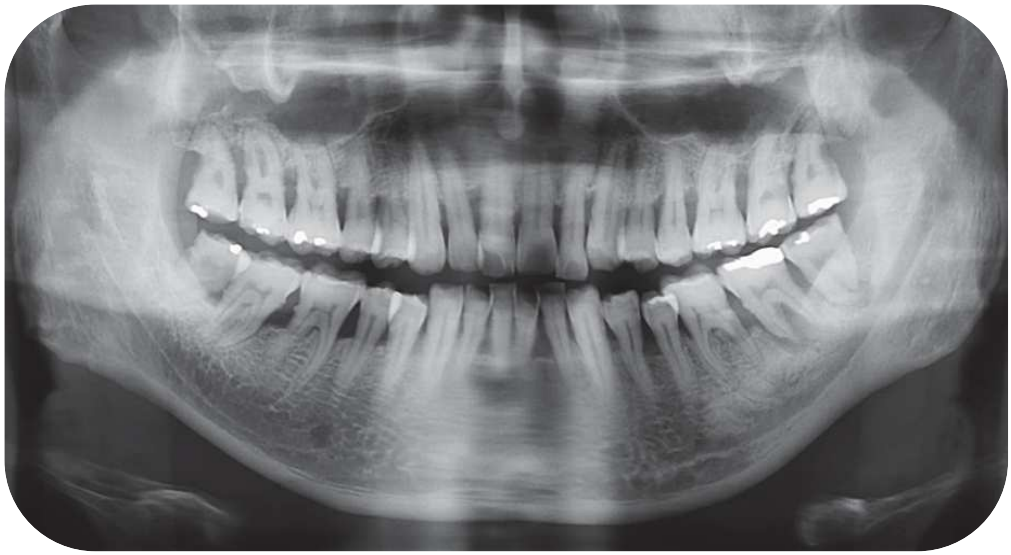


Figure 2 : Alvéolyse généralisée. Présence d'une alvéolyse horizontale, verticale et inter-radiculaire.

L'ensemble de ces valeurs est nécessaire en vue de poser un diagnostic, déterminer le pronostic de chaque dent et de suivre la progression de la maladie (Pihlstrom et al. 2005). Le diagnostic de la parodontite ne peut être posé que s'il y a conjointement une augmentation de la perte d'attache, un approfondissement pathologique des poches parodontales et une inflammation. En cas d'absence d'inflammation ou de poches approfondies, la perte d'attache peut constituer un antécédent de parodontite ou de récession (Heitz Mayfield & Lang, 2010).

De nouveaux instruments diagnostiques se développent afin de déterminer le risque parodontal du patient, diagnostiquer la maladie parodontale, sa sévérité et d'évaluer la réponse au traitement parodontal.
Plusieurs biomarqueurs présents dans le sulcus ou la salive peuvent être quantifiés. Certains biomarqueurs salivaires sont associés à l'inflammation parodontale (Interleukin-1 beta, Interleukine-6 (IL-6), macrophage inflammatory protein 1 alpha, facteur de nécrose tumorale alpha (TNF alpha)), la destruction du tissu conjonctif (matrix métallo-protéinases (MMP) -8, 9, aspartate aminotransferase) et au renouvellement osseux (osteoprotegerin) (Korte et al. 2016).

Les concentrations salivaires de bactéries du complexe rouge, fortement associée à la parodontite, (*Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola*, *Tannerella forsythia*) pourraient être utile à la prédiction de l'évolution de la maladie parodontale (Korte et al. 2016).

1.5. Facteurs de risque des maladies parodontales

De nombreuses études ont montré le rôle essentiel du facteur bactérien dans la parodontite, mais les bactéries sont insuffisantes pour expliquer à elles seules le développement et la progression de celle-ci. La parodontite est influencée par plusieurs facteurs de risques, tels le tabac et le diabète. Ce sont les deux facteurs de risques principaux de la maladie parodontale.
Le diabète est un facteur de risque modifiable de la parodontite (Cullinan & Seymour, 2013), de même que le pré-diabète (Genco & Borgnakke, 2013). Il sera abordé plus loin dans la sous-partie traitant de l'association entre parodontite et maladies systémiques.

Le tabac est associé à la maladie parodontale et à la perte dentaire (Genco & Borgnakke, 2013). La magnitude de l'association entre tabac et parodontite augmente avec le nombre de cigarettes fumées (Han et al. 2012). Il existe une relation entre le nombre de cigarettes fumées et la sévérité de la perte d'attache, tout comme entre le nombre de cigarettes et la perte d'os alvéolaire (Genco & Borgnakke, 2013).

Le sexe, l'obésité et le syndrome métabolique sont également des facteurs de risque de la parodontite, tout comme les pathologies entraînant une immunodépression (Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH)), les défauts nutritionnels (vitamine C ou D par exemple), certaines médications (inhibiteur calcique, cyclosporine), les facteurs génétiques, certains facteurs locaux (défauts locaux de l'os alvéolaire), le stress (Preshaw et al. 2012 ; Philstrom et al. 2005 ; Genco & Borgnakke, 2013) ou encore l'ostéoporose/ostéopénie (Chang et al. 2014 ; Genco & Borgnakke, 2013).

1.6. Mécanismes pathogéniques des maladies parodontales

La bactérie est le facteur étiologique principal des maladies parodontales, mais n'est pas suffisante pour expliquer la progression des maladies parodontales : un hôte susceptible est nécessaire (Meyle & Chapple, 2015 ; Pihlstrom et al. 2005 ; Bartold & Van Dyke, 2013). Ce sont des maladies complexes multifactorielles dépendantes de facteurs environnementaux, comportementaux, génétiques et épigénétiques (Meyle & Chapple, 2015 ; Bartold & Van Dyke, 2013) (Figure 3).

En cas de parodonte sain, le biofilm bactérien est en symbiose avec l'hôte. Les bactéries protègent l'hôte en occupant les niches bactériennes et créent un environnement favorable au maintien d'un parodonte sain. La réponse de l'hôte au biofilm bactérien est adaptée et suffisante, et se caractérise par un infiltrat leucocytaire constant constituant une surveillance immune permanente.

En cas de gingivite, la masse bactérienne augmente et certaines espèces bactériennes vont être amplifiées et vont par la suite influencer leur environnement à l'aide de signaux chimiques (quorum sensing). C'est le cas de *Fusobacterium nucleatum* par exemple. Une dysbiose entre le biofilm et l'hôte se crée. Celle-ci suscite une réponse de l'hôte plus importante, qui entraîne le développement d'une inflammation gingivale et une augmentation des apports nutritifs qui favorisent la prolifération de certains pathogènes, tels *Porphyromonas gingivalis (Pg)*. Chez l'hôte non susceptible, la réponse reste appropriée et il y a une résolution chronique de l'inflammation. Chez l'hôte susceptible, la gingivite peut évoluer en parodontite.

La parodontite est *le continuum* de la gingivite (Kinane & Attström, 2005). Elle est causée par une flore pathogène organisée en biofilm vivant en dysbiose avec un hôte susceptible (Meyle & Chapple, 2015). La relation circulaire entre le biofilm parodontal pathogénique et la réponse immunitaire inflammatoire de l'hôte devient disproportionnée et non résolutive. La réponse de l'hôte face à la présence des bactéries entraîne une augmentation des molécules impliquées dans le stress oxydatif, des cytokines pro-inflammatoires et des MMPs, qui sont associées à la destruction des tissus parodontaux.

L'hôte et les bactéries parodontopathogènes produisent des facteurs chimiotactiques qui recrutent des polynucléaires neutrophiles (PNMs) dans les tissus. Ceux-ci seront activés par des cytokines pro-inflammatoires et des bactéries parodontopathogènes, telles *Pg*. Ces PNMs libèrent diverses enzymes qui augmentent la destruction tissulaire. Des peptides moléculaires associés aux lésions tissulaires sont libérés et entretiennent la réponse hyper-inflammatoire chronique de l'hôte.

L'état inflammatoire chronique est un environnement nutritionnel riche qui maintient la dysbiose et le biofilm pathogénique.

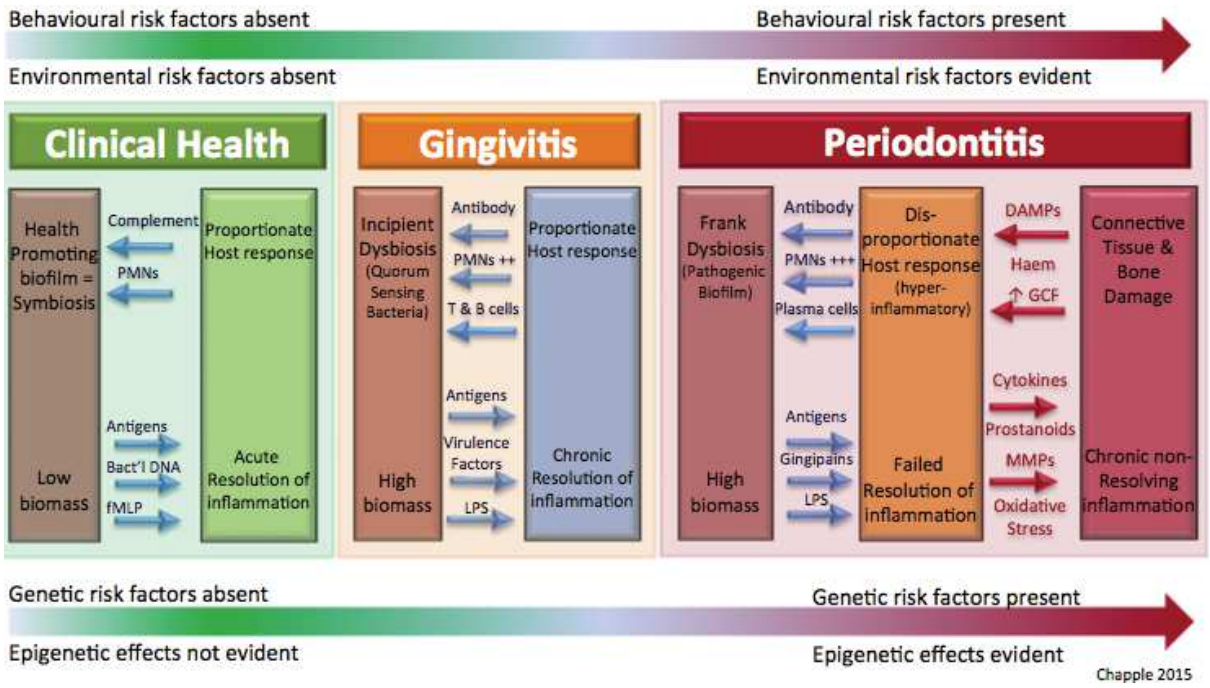


Figure 3 : Mécanismes pathogéniques des maladies parodontales (Meyle & Chapple, 2015)

PMN: polymorphonuclear neutrophils, fMLP: N-formylmethionyl-leucyl-phenylalanine, LPS: lipopolysaccharide, DAMPs: damage-associated molecular pattern, GCF: gingival crevicular fluid, MMP: matrix metalloproteinases

1.7. Traitements des maladies parodontales et résultats des traitements

1.7.1. Elimination ou réduction des facteurs de risque des maladies parodontales

Il est primordial d'agir sur les facteurs de risque modifiables de la maladie parodontale, tel supprimer la consommation tabagique ou encore stabiliser le diabète.

L'arrêt du tabac permet de réduire le taux d'incidence et de progression de la maladie parodontale (Fiorini et al. 2014). La suppression totale du risque de perte dentaire peut être atteinte dix ans après arrêt du tabac (Dietrich et al. 2015). Une étude récente a mis en évidence qu'après arrêt du tabac, les patients anciennement fumeurs répondent mieux au traitement non chirurgical parodontal par rapport aux patients fumeurs. Ils présentent une réduction significative de la profondeur de poche et une diminution du nombre de sites présentant une perte d'attache ≥ 3 mm par rapport aux patients fumeurs (Rosa et al. 2014).

Le pré-diabète (glycémie à jeun perturbée, tolérance au glucose perturbée, et hémoglobine glyquée élevée) est un facteur de risque de la parodontite qui doit être diagnostiqué le plus tôt possible et pris en charge (Genco & Borgnakke, 2013). Une stabilisation du diabète de type 1 et 2 doit être recherchée, puisque les patients avec un mauvais contrôle glycémique (hémoglobine glyquée ≥7%) présentent une progression accélérée de la parodontite par rapport aux personnes avec un bon contrôle glycémique (Genco & Borgnakke, 2013 ; Bandyopadhyay et al. 2010).

1.7.2. Réduction de l'inflammation et de l'indice de plaque entreprise par le patient

Le traitement des maladies parodontales commence par une réduction de l'indice de plaque du patient. Un enseignement à l'hygiène orale rigoureux doit être réalisé en instaurant un matériel d'hygiène adapté au patient et à son biotype parodontal (Axelsson et al. 2002 ; Chapple et al. 2015).

Des dentifrices et bains de bouche contenant des agents antibactériens peuvent être utilisés et permettent de diminuer la gingivite (de 26% pour la chlorhexidine contenue dans les bains de bouche) et l'indice de plaque (de 33% pour la chlorhexidine contenue dans les bains de bouche) (Van Strydonck et al. 2012), mais leurs effets

sur le traitement ou la prévention de la parodontite n'a pas encore été établi (Chapple et al. 2015).

1.7.3. Traitement étiologique des parodontites

1.7.3.1. Traitement non chirurgical de la parodontite

L'objectif du traitement parodontal est la réduction de l'inflammation, de la profondeur de poches et une augmentation du niveau d'attache parodontale. Le détartrage supra et sous-gingival permet d'éliminer le tartre, facteur de rétention majeur de biofilms bactériens et de désorganiser la flore au sein de la poche (Heitz-Mayfield & Lang, 2013).

Le détartrage-surfaçage des poches induit des résultats fonction de la situation initiale. Ainsi, pour les poches moyennement profondes (4-6 mm), une réduction approximative de 1 mm de la poche et un gain d'attache de 0.5 mm sont attendus. La diminution de la profondeur de poche et le gain d'attache sont maximaux pour le détartrage-surfaçage des poches les plus profondes (≥7 mm) (Jepsen & Jepsen, 2016) (Tableau 1).

Profondeur de poche initiale	**Suivi (mois)**	**Réduction de la profondeur de poche (mm)**	**Gain d'attache (mm)**
Poches moyennement profondes (4-6 mm)	6	1.07	0.60
	12	1.16	0.52
	24	1.16	0.33
Poches profondes (>6 mm)	6	1.97	1.21
	12	2.20	1.42
	24	2.20	1.17

Tableau 1 : Modification de la profondeur de poche et du niveau d'attache après détartrage-curetage selon la profondeur de poche initiale (Jepsen & Jepsen, 2016, adapté de Hung & Douglass)

Les antibiotiques systémiques peuvent être utilisés en cas de parodontite chronique sévère et active, mais leur prescription doit être adaptée à chaque patient (Sanz et al. 2008).

L'utilisation combinée d'antibiotiques systémiques avec le détartrage-surfaçage permet une amélioration supplémentaire de la profondeur de poche (réduction de 0.25 mm pour les poches initialement de 4-6 mm, à 0.74 pour les poches > 6 mm) et du gain d'attache (gain de 0.29 mm pour les poches initialement de 4-6 mm à 0.61 pour les poches > 6 mm) par rapport au détartrage-surfaçage seul (Tableau 2, Keestra et al. 2014).

Profondeur de poche initiale	**Suivi (mois)**	**Réduction de la profondeur de poche (mm) en plus**	**Gain d'attache (mm) en plus**
Poches moyennement profondes (4-6 mm)	6	0.23	0.17
	12	0.25	0.29
Poches profondes (>6 mm)	6	0.58	0.42
	12	0.74	0.61

Tableau 2 : Bénéfice supplémentaire du détartrage-curetage associé à l'utilisation systémique d'antibiotiques, par rapport au détartrage-curetage seul (Keestra et al. 2014)

De nombreuses études ont été conduites dans le but d'évaluer quel antibiotique ou quelle association d'antibiotique, en particulier l'amoxicilline et le métronidazole, apportent un bénéfice parodontal. Si le détartrage-surfaçage est réalisé conjointement à l'administration systémique de l'amoxicilline et métronidazole, une réduction supplémentaire de la profondeur de poche de 0.4 mm et un gain d'attache supplémentaire de 0.2 mm sont obtenus (Jepsen & Jepsen, 2016).

L'élimination de tous les facteurs aggravants de la parodontite, telles les restaurations débordantes ou les prothèses défectueuses, font également partie intégrante du traitement parodontal (Pihlstrom et al. 2005).

1.7.3.2. Traitement chirurgical de la parodontite

Dans certains cas, le recours à la chirurgie peut être requis. C'est le cas notamment pour les poches profondes résiduelles (>5mm) persistantes après thérapeutique non-chirurgicale. Ainsi, pour ce type de poche, un gain d'attache peut être obtenu après intervention chirurgicale (lambeau et débridement) (Figure 4).

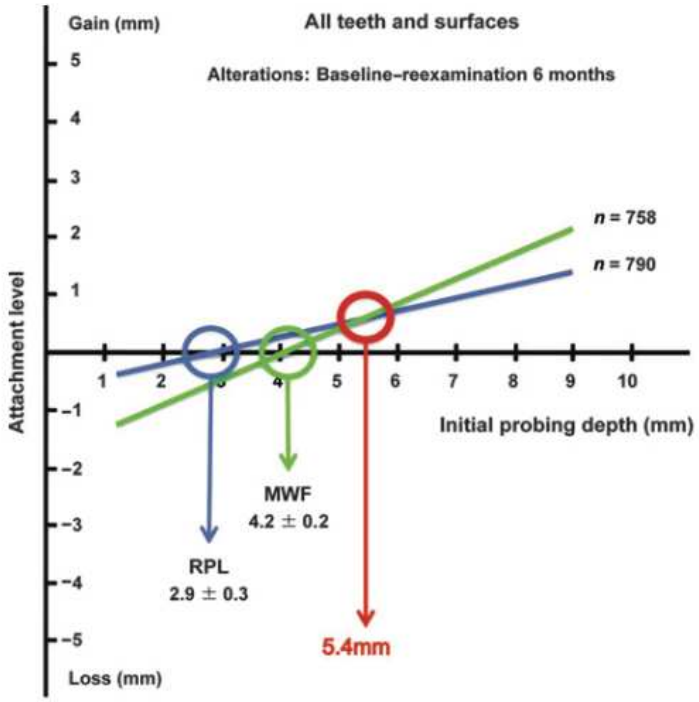


Figure 4 : Profondeur de poche critique (Lindhe et al. 1982 ; adapté de Heitz-Mayfield & Lang, 2013)
RPL : scaling and root planing (détartrage-surfaçage) ; MWF : modified Widman flap (lambeau modifié de Widman)

1.8. Morbidité et mortalité associées à la parodontite

La parodontite est associée à un risque élevé de morbidité cardiovasculaire (Dietrich et al. 2013) (Incidence rate ratio (IRR) 1.55, 1.47-1.65), de mortalité cardio-vasculaire (IRR ajusté : 2.02, 1.87-2.18) et toutes causes confondues (IRR ajusté : 2.70, 2.60-2.81) (Hansen et al. 2016). Une étude prospective portant sur une large cohorte d'hommes de 60-70 ans a mis en évidence que les hommes atteint de pertes d'attache parodontale sévères (>2.6 mm) présentaient 57% plus de risque de mourir

prématurément en comparaison aux individus avec de faibles niveaux de perte d'attache (<1.8 mm) (Linden et al. 2012).

1.9. Impact de la parodontite sur les maladies systémiques

La parodontite, associée à une bactériémie et à une dissémination chronique de médiateurs inflammatoires (cytokines, chémokines,…), peut provoquer des complications systémiques. Les parodontites sont ainsi considérées comme des facteurs de risque pour différentes pathologies inflammatoires à fort impact sur la santé générale et la mortalité telle les accidents vasculaires cérébraux (AVC, certaines pathologies vasculaires, le diabète ou le syndrome métabolique.

1.9.1. Parodontite et diabète

L'association entre parodontite et diabète est bidirectionnelle (Scannapieco & Cantos, 2016). Le risque de parodontite est augmenté de trois fois chez les patients diabétiques (type 1 et 2) comparés aux non-diabétiques (Preshaw et al. 2012).

Il est admis que la parodontite est la sixième complication du diabète (Cullinan & Seymour, 2013). Une méta-analyse conduite en 2006 montre que la parodontite est plus sévère et plus fréquente chez les patients diabétiques comparée aux non-diabétiques (Khader et al. 2006).

Le mauvais contrôle glycémique semble être un facteur contribuant au développement de la parodontite (Cullinan & Seymour, 2013) et à sa progression plus rapide par rapport aux sujets avec un diabète équilibré (Genco & Borgnakke, 2013). Le mauvais contrôle glycémique est également un facteur de risque associé à l'augmentation de la sévérité de la parodontite. En cas de glycémie non équilibrée, la sévérité de la maladie parodontale est plus importante, contrairement aux sujets ayant un bon contrôle glycémique qui ne présentent pas une augmentation de la sévérité ou de l'étendue de la parodontite.

Leurs conditions parodontales sont similaires aux sujets non-diabétiques, et leur réponse au traitement parodontal est également comparable (Kinane & Bouchard, 2008).

1.9.2. Parodontite et maladies cardio-vasculaires

La parodontite et les maladies cardio-vasculaires partagent de nombreux facteurs de risque (tabac, diabète, hypertension, l'obésité, la dyslipidémie) et semblent être associées (Friedewald et al. 2009).
Les maladies cardiovasculaires regroupent les maladies cardiaques coronaires (angine de poitrine, infarctus du myocarde), les maladies cérébro-vasculaires ischémiques (AVC) et les maladies artérielles périphériques (Friedewald et al. 2009 ; Tonetti & Van Dyke, 2013).

La pénétration et la dissémination dans la circulation sanguine de bactéries parodonto-pathogènes et de leurs produits est responsable d'une bactériémie qui déclenche une réponse inflammatoire de l'hôte (Tonetti & Van Dyke, 2013). L'inflammation et bactériémie causées par la parodontite pourraient être les causes reliant ces deux pathologies par leur initiation de la lésion endothéliale, contribution au développement de l'inflammation dans la paroi artérielle et à la formation de la plaque d'athérome (Huck et al. 2011).

1.9.3. Association entre parodontite et autres pathologies systémiques

La parodontite est associée à d'autres maladies systémiques, tels le syndrome métabolique, la maladie pulmonaire obstructive chronique, la pneumonie, l'arthrite rhumatoïde ou encore la MRC (Linden et al. 2013).

2. La maladie rénale chronique

2.1. Définition de la maladie rénale chronique

La MRC est définie par la présence d'un ou des deux critères suivants durant au moins trois mois (KDIGO, 2013):

- Réduction de la fonction rénale, caractérisée par un débit de filtration glomérulaire <60 mL/min per 1·73m2. Le débit de filtration glomérulaire normal chez l'adulte jeune est de 125 mL/min per 1·73m2 (Levey & Coresh, 2012).
- Présence d'un ou de plusieurs marqueurs de lésion rénale, indépendamment de la cause
    - Albuminurie : ratio albumine créatinine (ACR) ≥ 30mg/g ou taux d'excrétion de l'albumine (AER ≥ 30mg/24H). Le taux normal d'ACR chez les jeunes adultes est <10 mg/g.
    - Modifications de la concentration de sédiments urinaires
    - Electrolytes ou autres anomalies dues à des désordres tubulaires
    - Modifications histologiques
    - Modifications structurelles objectivées par imagerie
    - Antécédent de transplantation rénale

2.2. Classification de la maladie rénale chronique

La MRC est classée en 5 stades selon la sévérité de la réduction du débit de filtration glomérulaire (DFG) et de la présence d'une albuminurie (tableau 3 et 4), DGF ≥ 90 + ACR > 30mg/g (stade 1), DGF de 60-89 + ACR > 30mg/g (stade 2) de 30-59 (stade 3), 15-29 (stade 4) et <15 ml/min/1.73 m2 (stade 5). Le stade 5 constitue une insuffisance rénale terminale, stade auquel la fonction rénale n'est plus suffisante pour maintenir la vie sur le long terme (James et al. 2010 ; Webster et al. 2016).

En cas d'absence de marqueurs de lésions tissulaires rénales, les stades 1 et 2 ne sont pas associés à la MRC (KDIGO, 2013).

Stades de DFG	DFG (ml/min/1.73 m2)	Classification
G1	≥ 90	Normale
G2	60-89	Réduction légère
G3	30-59	Réduction modérée
G4	15-29	Réduction sévère
G5	<15	Réduction terminale

Tableau 3 : Stade de DFG et leur classification (KDIGO, 2013)

DFG : débit de filtration glomérulaire

Catégories d'albuminurie	AER (mg/24H)	ACR (mg/g)	Classification
A1	< 30	< 30	Normale à légèrement élevée
A2	30-300	30-300	Elévation modérée
A3	> 300	> 300	Elévation sévère

Tableau 4 : Catégories d'albuminurie (KDIGO, 2013)

AER (albumin excretion rate) : taux d'excrétion de l'albumine ; ACR (albumin-to-creatinine ratio): ratio albumine-créatine

2.3. Prévalence de la maladie rénale chronique

La MRC est un problème de santé publique majeur dû à sa forte prévalence et à sa mortalité globale et cardiovasculaire élevée.

Sa prévalence dans le monde est d'environ 11% (Webster et al. 2016). Sa prévalence selon les stades est pour le stade 1 (DFG > 90 ml/min/1.73 m2 + ACR > 30mg/g): 3.5%; stade 2 (DFG : 60–89 ml/min/1.73 m2 + ACR > 30mg/g): 3.9%; stade 3 (DFG : 30–59 ml/min/1.73 m2): 7.6% ; stade 4 (29-15 ml/min/1.73 m2): 0.4%; et stade 5 (DFG <15 ml/min/1.73 m2): 0.1%. Celle-ci augmente progressivement avec l'âge, présentant une nette progression entre 50 et 60 ans (Hill et al. 2016).

2.4. Morbidité et mortalité associées à la maladie rénale chronique

La MRC est considérée comme une source majeure de morbidité et un prédicteur indépendant de la mortalité cardio-vasculaire et toutes causes confondues. Selon l'étude Global Burden of Disease, en 2010, la MRC est classée 18ème sur la liste des causes de mortalité mondiale toutes causes confondues, augmentant de presque 10 places par rapport à 1990 (27ème) (Lozano et al. 2012).

Les deux marqueurs diagnostiques de la MRC, le DFG et le ratio créatinine-albumine, sont associés à la mortalité toutes causes confondues et cardiovasculaire (Matshushita et al. 2010).

2.5. Diagnostic de la maladie rénale chronique

La MRC est une maladie hétérogène affectant la structure et la fonction du rein. Une revue de littérature récente a mis en place un guide de détection et d'évaluation de la MRC en 5 étapes (Levey & Coresh, 2012):

La première étape est l'évaluation du risque du patient à MRC. Elle met en évidence une susceptibilité à la MRC selon les facteurs associés (âge élevé, antécédent familial, antécédent de blessure rénale aiguë, masse rénale réduite) et évalue l'exposition du patient à des maladies et conditions associées, comme l'hypertension, le diabète, l'obésité, les maladies cardiovasculaires, des infections bactériennes ou virales (hépatites B, C, VIH) ou la prise de médicaments toxiques pour le rein.

La seconde étape correspond aux différents examens entrepris pour diagnostiquer la MRC.
Le débit de filtration glomérulaire doit être mesuré. Il peut l'être de manière indirecte comme clairance rénale plasmatique et/ou urinaire après injection d'un bolus unique du marqueur de filtration exogène. L'inuline, marqueur référent du DFG, est peu utilisée pour des raisons économiques. Il peut aussi être calculé à l'aide de marqueurs de filtration endogène, telle la créatinine.

Une méthode plus simple et moins onéreuse permettant de monitorer la fonction rénale est la mesure de la filtration de marqueurs endogènes sériques, tels la créatinine ou la cystatine C (Webster et al. 2016) et d'estimer un débit de filtration glomérulaire à l'aide d'un algorithme utilisant à la fois des caractéristiques démographiques (âge, sexe et origine ethnique) et le taux de créatinine sérique à l'aide de l'équation de Cockcroft-Gault/ MDRD (Modified of Diet in Renal Disease) (James et al. 2010). Cette équation présente des limites, en particulier pour des DFG ≥ 60 ml/min/1.73 m2 ou chez des individus avec une masse musculaire réduite, et de nouvelles équations plus précises pour des DFG ≥ 60 ml/min/1.73 m2 émergent telle la CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation) qui utilise les mêmes quatre variables que l'équation MDRD (KDIGO, 2013).
Une confirmation du débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) à l'aide du DFG doit être entreprise si des décisions demandent un diagnostic précis de la MRC, comme la confirmation de l'éligibilité pour le don d'organe, ou encore l'adaptation du dosage de certains médicaments toxiques à élimination rénale.
La créatinine est un produit secondaire du métabolisme musculaire dont la concentration augmente avec la baisse du DFG. Il est recommandé d'utiliser comme première mesure une équation se basant sur la créatinine plutôt que sur la cystatine. Cette dernière peut être calculée pour confirmer la première valeur de DFG dans des situations où le débit de filtration glomérulaire est moins exact.

De plus, la protéinurie et l'albuminurie urinaire doivent être mesurées, comme indicateurs de lésion rénale. Les adultes en bonne santé perdent moins de 150 mg de protéines et moins de 30 mg d'albumine par jour. En cas de lésion tissulaire, la perméabilité glomérulaire est augmentée et un plus grand nombre de macromolécules sont filtrées et excrétées, qui normalement devraient rester dans la circulation sanguine (Webster et al. 2016).
D'autres marqueurs de lésions tissulaires seront recherchés, en particulier les sédiments urinaires. Une augmentation du nombre de cellules et de cristaux peut aider à l'identification de la cause de la MRC.
Enfin l'imagerie médicale, en particulier l'échographie, imagerie de référence, ou encore l'IRM avec ou sans utilisation de produits de contraste, la scintigraphie ou l'angiographie, peut objectiver une anomalie structurelle, vasculaire et/ou des systèmes collecteurs (KDIGO, 2013).

Une biopsie rénale percutanée peut être prescrite pour identifier des modifications du parenchyme rénal, mais les risques de cette intervention ne sont pas négligeables (Webster et al. 2016) et ne peut être réalisée que chez une minorité de patients atteints de MRC (KDIGO, 2013).

Les dernières étapes sont la détection de la MRC répondant aux critères KDIGO, suivi d'une évaluation du caractère diabétique ou non de la MRC et enfin la classification de la MRC selon les stades DFG et de l'albuminurie.

Après avoir posé le diagnostic de MRC, il est essentiel d'évaluer le risque de progression (déclin du DFG de 25% de sa valeur initiale) (Webster et al. 2016) et de complications pour pouvoir adapter le traitement et établir un calendrier de suivi du patient. Pour cela, il faut prendre en compte à la fois le DFG et le taux d'albuminurie (James et al. 2010).

2.6. Evaluation du risque de progression de la maladie rénale chronique

Le risque de progression de la MRC est faible pour les patients présentant un stade 4/5 de DFG (rouge sur la figure 5). Pour les patients de stade 3, le risque de progression de la MRC va de modéré (jaune) à très fort (rouge), selon le taux d'albuminurie. En cas de classe 1 et 2 du DFG sans albuminurie, il y a un faible risque (vert) de progression de la pathologie ; avec albuminurie modérée, il y a un risque de progression de la maladie modéré (jaune), et en cas d'albuminurie fortement augmentée, le risque devient fort (KDIGO, 2013).

Prognosis of CKD by GFR and Albuminuria Categories: KDIGO 2012				Persistent albuminuria categories Description and range		
				A1	A2	A3
				Normal to mildly increased	Moderately increased	Severely increased
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
GFR categories (ml/min/ 1.73 m²) Description and range	G1	Normal or high	≥90			
	G2	Mildly decreased	60-89			
	G3a	Mildly to moderately decreased	45-59			
	G3b	Moderately to severely decreased	30-44			
	G4	Severely decreased	15-29			
	G5	Kidney failure	<15			

Figure 5 : Pronostic de la MRC selon les catégories de DFG et d'albuminurie (KDIGO, 2013)
Vert : faible risque, jaune : risque modérée, orange : risque élevé, rouge : risque très élevé

2.7. Facteurs de risque de la maladie rénale chronique

Les facteurs de risque associés au développement de la MRC sont multiples. Ils peuvent être classifiés en facteurs de risque liés au développement ou à la progression de la MRC.

2.7.1. Facteurs de risque liés au développement de la maladie rénale chronique

Une étude prospective récente étudiant les facteurs de risques présents jusqu'à 30 ans avant le diagnostic de la MRC a permis de mettre en évidence plusieurs facteurs de risque fortement associés, tels l'hypertension (pression sanguine > 140/90 mm Hg), le diabète (glycémie à jeun ≥126 mg/dl), l'obésité (BMI ≥ 30 kg/m2)

et une dyslipidémie (taux plus élevé de triglycéride, un taux plus faible de high density lipoprotein cholestérol (HDL- cholestérol)) (McMahon et al. 2014).
La présence d'une hypertension double le risque de développer une MRC 30 ans plus tard (McMahon et al. 2014). L'hypertension et la pré-hypertension (pression sanguine systolique 120-139 et/ou diastolique 80-89 mm Hg) sont des facteurs de risque indépendants de la baisse du débit de filtration glomérulaire, en particulier chez le sujet âgé. De plus, le risque de réduction du DFG augmente de 10% concomitamment à chaque augmentation de 10mmHg de pression systolique ou diastolique (Garofalo et al. 2016).
Le diabète est approximativement 3 fois plus prévalent chez des patients développant une MRC 20 ans plus tard (McMahon et al. 2014).

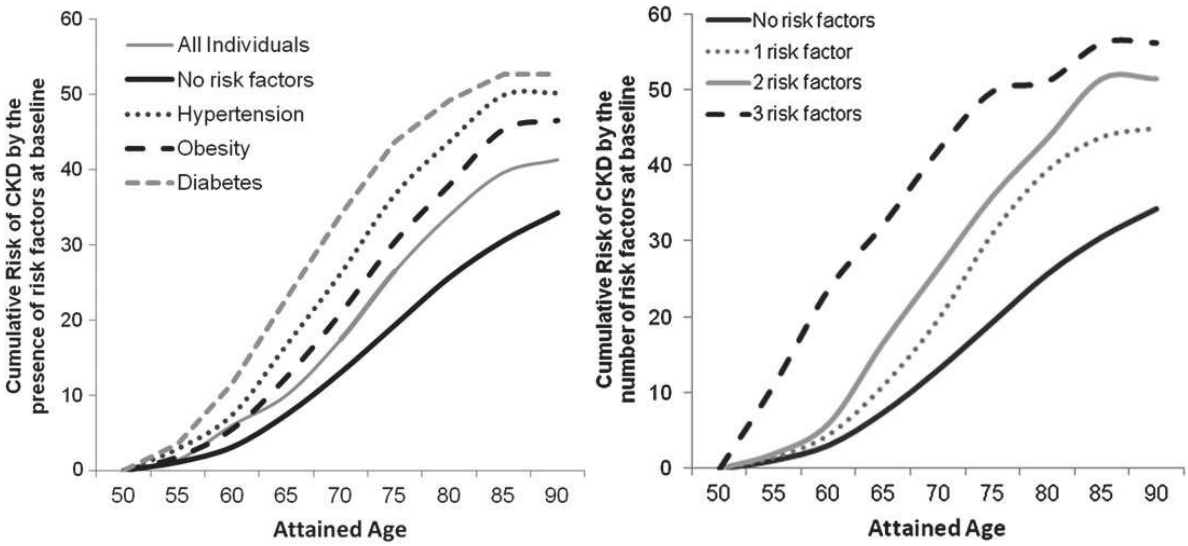


Figure 6 : Risque cumulé (%) de MRC stratifiée selon les facteurs et le nombre de facteurs de risque présents avant le diagnostic de MRC (hypertension, diabète et obésité) (Mc Mahon et al. 2016)

Le premier graphique montre que le risque cumulé (%) de développer une MRC est plus important chez des patients présentant une hypertension, une obésité ou un diabète par rapport à ceux ne présentant aucun facteur de risque (Figure 6).
L'association de plusieurs facteurs de risque résulte en une augmentation graduelle du risque de développement de MRC. Comme présenté sur le deuxième graphique, le risque cumulé de développer une MRC augmente progressivement avec le nombre de facteurs de risque (hypertension, diabète et obésité) (Mc Mahon et al. 2016).

D'autres facteurs de risque augmentent la susceptibilité de la MRC, tels la protéinurie, le tabac (McMahon et al. 2014), l'âge, les antécédents familiaux de MRC (Levey, Stevens & Coresh, 2009). Certains facteurs de risque ont un impact direct sur l'initiation de la MRC, tels les maladies auto-immunes, certaines infections ou les calculs rénaux.

2.7.2. Facteurs de risque liés à la progression de la maladie rénale chronique

Il existe des facteurs de risque de progression de la MRC tels l'hypertension artérielle non contrôlée, la protéinurie, l'augmentation du phosphate (Cozzolino et al. 2013), le tabac, le diabète non équilibré (James et al. 2010), l'âge, le sexe masculin (Levin et al. 2008), l'hyperlipidémie et l'obésité (Meguid El Nahas & Bello, 2005).

2.8. Les mécanismes pathogéniques de la maladie rénale chronique

2.8.1. Etiologie de la maladie rénale chronique

L'étiologie de la MRC est multifactorielle. Les causes principales de la MRC sont le diabète et l'hypertension (Jha et al. 2013). Le diabète touche 30-50% des patients présentant une MRC (Webster et al. 2016). La prévalence de l'hypertension augmente avec les stades DFGe allant de 71.8% à 82.1% pour les stades 3 et 4/5 respectivement (KDIGO, 2013).

Des maladies infectieuses, bactériennes (tuberculose, infection streptococcale), virales (VIH, hépatite B et C) et parasitaires (malaria) peuvent causer une insuffisance rénale (James et al. 2010 ; Meguid El Nahas & Bello, 2005). De même certains traitements antiviraux peuvent être néphrotoxiques (Webster et al. 2016).

Des facteurs génétiques et épigénétiques peuvent influencer l'apparition de la MRC, mais ne touchent qu'un faible nombre de sujets atteints de MRC. Certaines modifications congénitales du rein et de l'urètre sont présentes dès la naissance ou l'enfance, alors que d'autres peuvent apparaître plus tard dans la vie, comme la maladie rénale polycystique autosomale dominante. Les facteurs épigénétiques semblent plutôt avoir un impact lors du développement *in-utero* et de l'enfance

(utilisation de drogues par la mère lors de la grossesse, malnutrition pendant l'enfance) (Webster et al. 2016).
L'exposition à des facteurs environnementaux semble également influencer l'apparition de la MRC, tels la pollution de l'eau par des métaux lourds ou des produits chimiques (Jha et al. 2013).

2.8.2. Mécanismes pathogéniques de la fibrose rénale

La fibrose rénale représente la manifestation pathologique commune finale à de nombreuses pathologies rénales chroniques. Celle-ci se définit par une impossibilité de cicatrisation après une lésion chronique des tissus rénaux. Elle est caractérisée par une sclérose glomérulaire, une atrophie tubulaire et une fibrose interstitielle.

La sclérose glomérulaire (Figure 7) débute par une lésion ou une dysfonction endothéliale qui conduit à une activation des cellules endothéliales entrainant une microinflammation glomérulaire. Les cellules inflammatoires activent les cellules des muscles lisses et les cellules mésangiales qui prolifèrent.
Sous l'influence de différents facteurs de croissance, les cellules mésangiales régressent en mésangioblastes. Ceux-ci produisent une quantité trop importante de matrice extracellulaire. De plus, il s'opère une expansion des podocytes qui tapissent la membrane glomérulaire, créant des brèches dans la membrane capsulaire. Des adhésions entre les podocytes et la capsule rénale se créent, conduisant à la sclérose glomérulaire.
En cas de lésion tissulaire persistante, l'activation continue de l'axe glomérulaire endothélial-mésangial-épithélial conduit à l'apoptose cellulaire et au remplacement des cellules par de la matrice extracellulaire. La sclérose glomérulaire devient irréversible.

La fibrose tubulo-interstitielle (Figure 8) implique, comme la sclérose glomérulaire, une inflammation, prolifération, apoptose et fibrose.
Une absorption excessive d'albumine par les cellules tubulaires proximales stimule la libération de nombreux facteurs de l'inflammation. Ceux-ci attirent des cellules inflammatoires dans l'interstitium rénal qui initient des interactions avec les fibroblastes interstitiels. Les fibroblastes et myofibroblastes activés prolifèrent et

sécrètent excessivement de la matrice extracellulaire, conduisant à la fibrose interstitielle. L'épithélium tubulaire lésé perd ses capacités régénératives et ses cellules subissent une apoptose conduisant à une atrophie tubulaire et à la formation de glomérules atubulaires.

Les cellules tubulaires peuvent sous l'influence de facteurs de croissance tels le TGF- β1 se transformer et acquérir des propriétés mésenchymales similaires à celles des fibroblastes et myo-fibroblastes. Elles pourraient donc également contribuer directement à la fibrose rénale (Meguid El Nahas & Bello, 2005, Lancet ; Webster et al. 2016).

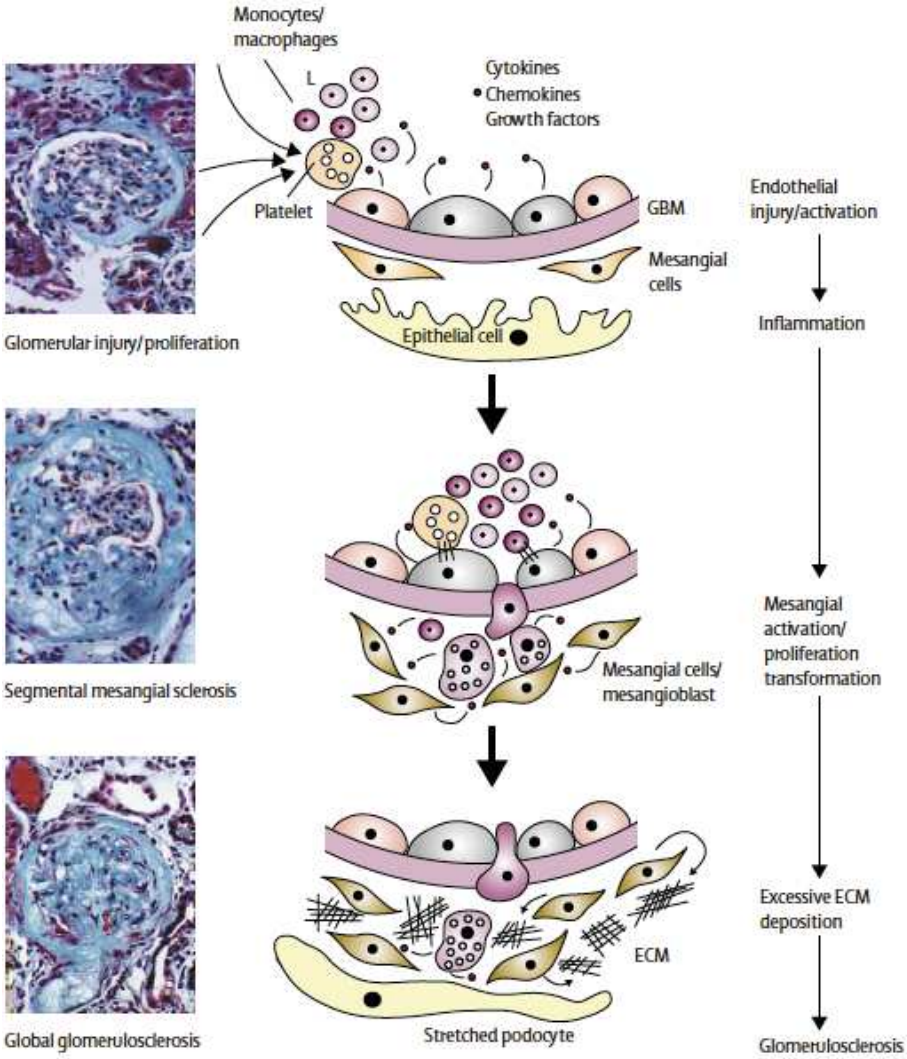
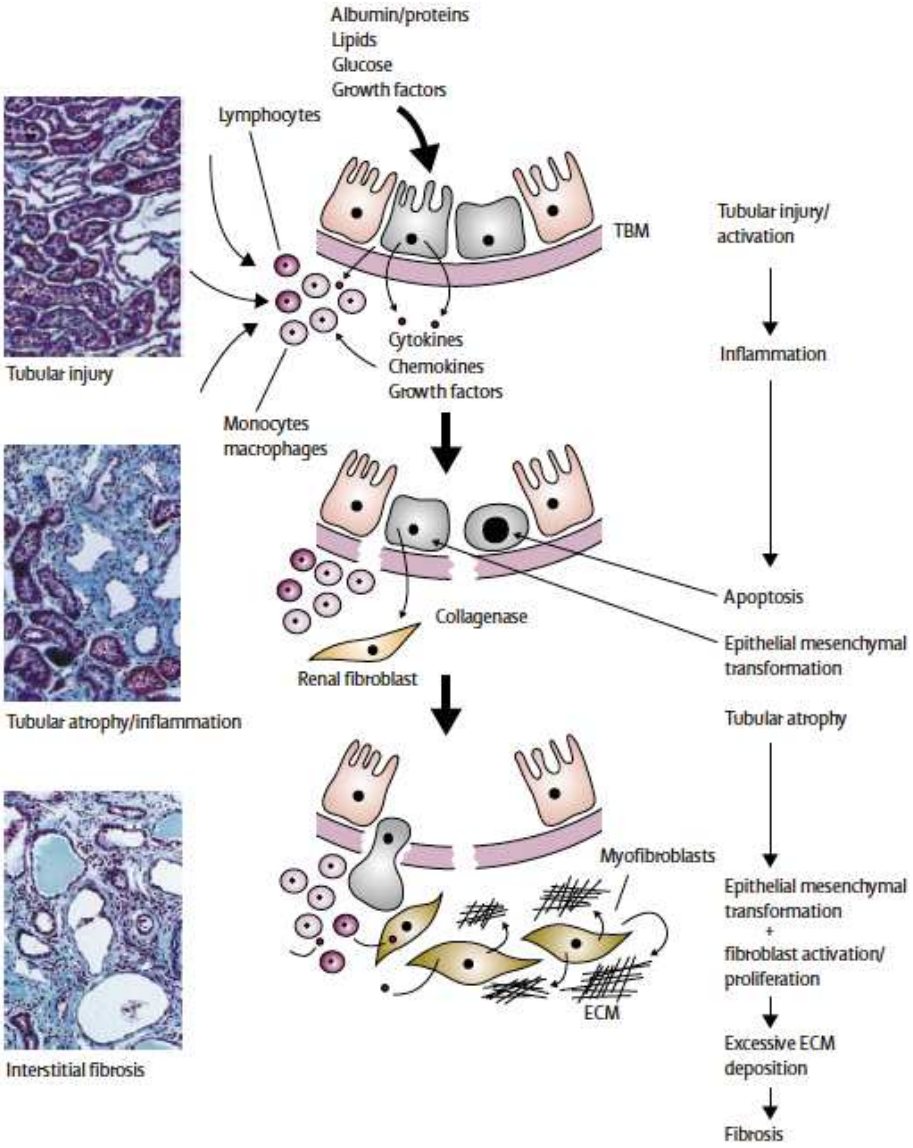


Figure 7 : Représentation de la sclérose glomérulaire (Meguid El Nahas & Bello, 2005)



Figures 8 : Représentation de la fibrose tubulo-interstitielle (Meguid El Nahas & Bello, 2005)

2.9. Traitements de la maladie rénale chronique

Selon les recommandations KDIGO (2013), la gestion de la MRC et de ses pathologies associées, doit être globale et multidisciplinaire. Elle reste un défi, malgré une plus grande connaissance de la pathologie.

Le traitement non pharmacologique de la MRC repose sur des modifications du style de vie. Un arrêt du tabac est prôné, de même qu'une diminution du poids et une augmentation de l'exercice physique dans le but de réduire l'obésité associée. Les habitudes alimentaires doivent être modifiées, en particulier à l'aide d'une restriction

de la consommation de sel pour prévenir ou contrôler l'hypertension et d'une diminution de la consommation de protéines. Celle-ci a été associée à une diminution du risque d'insuffisance rénale et de décès du patient (James et al. 2010).

Le traitement pharmacologique de la MRC diabétique et non diabétique inclus un traitement de l'hypertension (bloqueurs du récepteur de l'angiotensine, inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine…), avec comme objectif de maintenir une tension <125-130/75-80 mm Hg. Ceci permet de réduire pour la MRC non diabétique le risque cardiovasculaire et la progression de la pathologie. Pour la MRC diabétique (type 1 et 2), le traitement antihypertenseur permet de réduire les facteurs précédents, la mortalité associée au diabète et le risque de microangiopathies.
Des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine permettent de réduire de 40% le risque d'insuffisance rénale et le risque de doublement de la concentration de créatinine par rapport à d'autres classes d'antihypertenseur chez le patient présentant une MRC non diabétique avec protéinurie > 0.5g.
Pour la MRC, le traitement par inhibiteurs du récepteur de l'angiotensine résulte en une réduction de 16-20% du risque de doublement du taux de la créatinine, de l'insuffisance rénale ou de décès (James et al, 2010).

En cas de MRC diabétique, un contrôle glycémique médicamenteux doit être instauré dans le but de maintenir le taux d'hémoglobine glyquée <7%, mais peut être >7%, en cas de comorbidités associées, d'espérance de vie limitée ou de risque d'hypoglycémie (KDIGO, 2013). Lorsque la fonction rénale est diminuée, l'insuline et certains médicaments hypoglycémiants ayant une élimination rénale, augmentent le risque d'hypoglycémie.

La plupart des patients présentant une insuffisance rénale terminale sont soit traités par hémodialyse, dialyse péritonéale ou encore par transplantation rénale. La survie à 5 ans de patients avec insuffisance rénale chronique sous dialyse est entre 13 et 60%. Environ 56% des patients sous dialyse sont en attente d'une transplantation rénale, mais les demandes sont plus importantes que les transplants disponibles. Seulement 25% reçoivent un rein et 6% meurent chaque année en attendant un transplant (Webster et al. 2016).

La MRC, dont l'incidence ne cesse de croître, est associée à une qualité de vie dégradée, un plus grand nombre de complications cardio-vasculaires et une mortalité fortement augmentée. Dans le but d'essayer de diminuer son incidence et sa progression, il est essentiel d'identifier les facteurs de risques et les pathologies associés à celle-ci.

Différentes études mettent en évidence une possible association entre parodontite et MRC. Le but de ce travail est d'analyser l'impact de l'association entre ces deux pathologies à travers une évaluation systématique de la littérature et une méta-analyse afin de définir s'il existe des profils de patients particuliers notamment en fonction de la sévérité de l'atteinte parodontale.
L'impact de l'association entre MRC et parodontite sur la mortalité toutes causes confondues et cardio-vasculaire sera évalué, tout comme les effets du traitement sur le statut systémique de la MRC.

II. Matériels et méthodes

1. Protocole et stratégie de recherche

Les recommandations PRISMA (Preferred Reported Items for Systematic Reviews and Meta-analyses) ont été suivies pour l'élaboration de la revue systématique de la littérature et la méta-analyse (Moher et al. 2009).

Quatre bases de données ont été utilisées pour identifier les études pertinentes, publiées entre janvier 2000 et octobre 2016 : MEDLINE, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Science Direct and Web of Science. Les références bibliographiques des études inclues et des revues systématiques identifiées ont été contrôlées. Des stratégies de recherche indépendantes ont été employées pour chacun des objectifs : association entre MRC et parodontite, impact de l'association entre MRC et parodontite sur la mortalité toutes causes confondues et cardio-vasculaire et effets du traitement parodontal sur la fonction rénale.

Une stratégie de recherche, employant des opérateurs Boolean *(and, or)* et un symbole astérisque (*) comme troncature, a été utilisée pour identifier les articles à l'aide de mots clés MesH et d'autres termes adaptés (voir encadré ci-dessous). La recherche a été limitée à des articles écrits en anglais.

Stratégies de recherche:

Association entre maladie rénale chronique et parodontite:

((“Periodontitis” OR “Periodontal disease” OR “Periodont*” OR “probing pocket depth” OR “periodontal pocket” OR “gingivitis”) AND (“chronic kidney disease” OR “CKD” OR “glomerular filtration rate” OR "renal function" OR "chronic renal failure"))

Effets du traitement parodontal:

((“Periodontitis” OR “Periodontal disease” OR “Periodont*” OR “probing pocket depth” OR “periodontal pocket” OR “gingivitis”) AND (Intervention OR Therapy OR Treatment)) OR (Scaling and root planning OR SRP OR non-surgical periodontal therapy OR non-surgical therapy OR Periodontal treatment OR Periodontal therapy) AND (“chronic kidney disease” OR “CKD” OR “glomerular filtration rate” OR "renal function" OR "chronic renal failure"))

Association entre parodontite, maladie rénale chronique et mortalité toutes causes confondues et cardio-vasculaire :

((“Periodontitis” OR “Periodontal disease” OR “Periodont*” OR “probing pocket depth” OR “periodontal pocket” OR “gingivitis”) AND (“chronic kidney disease” OR “CKD” OR “glomerular filtration rate” OR "renal function" OR "chronic renal failure") AND mortality)

2. Screening et sélection des articles inclus

Pour pouvoir être inclues dans la revue systématique, les études devaient être des publications de recherche originales, publiées dans des journaux à comité de lecture.

Les études devaient être conduites chez l'homme et répondre aux critères suivants : (1) être une étude longitudinale, cas-témoin ou transversale, (2) inclure à la fois l'exposition et le résultat (comme le statut parodontal ou la fonction rénale).

Les études ont été exclues si : (1) portaient sur des sous-groupes médicaux, (2) étaient basées sur la perte dentaire par an, (3) portaient sur des patients hémodialysés, (4) étaient des études doublons. Les revues systématiques ont été exclues après vérification des références.

3. Définitions de la parodontite utilisées dans les articles inclus dans la revue systématique

En absence de consensus sur la définition de parodontite, les critères diagnostiques suivants ont été mis en place dans le but d'évaluer la qualité méthodologique et la validité externe des études inclues. Ceux-ci ont été adaptés des méta-analyses de Nibali et al (2013) et Martin-Cabezas et al (2016).

Parodontite modérée :

- Au moins 2 sites sur différentes dents avec une perte d'attache ≥ 4mm ou 1 site avec une profondeur de sondage ≥ 4 mm (Page & Eke, 2007)
- Diagnostic de la parodontite chronique généralisée (au moins 30% des sites avec perte d'attache ≥ 4mm) (Armitage, 1999)
- Score du community periodontal index (CPI) de 3 dans au moins 1 quadrant
- Profondeur de poche ≥ 4mm ou perte d'attache ≥ 3 mm et < 5 mm (Holtfreter et al. 2015)

Parodontite sévère :

- Au moins 2 sites sur différentes dents avec perte d'attache ≥ 6 mm et au moins 1 site avec profondeur de poche ≥ 4 mm (Page & Eke, 2007)
- Au moins 5 sites avec perte d'attache ≥ 6 mm (Preshaw et al. 2009)
- Score du CPI de 4 au moins dans 1 quadrant
- Profondeur de poches ≥ 6 mm ou perte d'attache ≥ 5 mm

Diagnostic « sûr » de la parodontite :

- Définition de la Center for Disease Control and Prevention/American Academy of Periodontology (CDC/AAP) (Page & Eke, 2007)
- Diagnostic de la parodontite chronique généralisée (au moins 30% des sites avec perte d'attache ≥ 4 mm) (Armitage, 1999)
- Au moins 5 sites avec perte d'attache ≥ 6 mm (Preshaw et al. 2009)
- Dans les cas où il n'y avait pas de profondeur de poche disponible ou de perte d'attache, perte d'os alvéolaire visible à la radiographie ≥30% de la hauteur de la racine ou ≥ 5 mm pour au moins 2 dents
- Score du CPI de 4 dans au moins 1 quadrant

Diagnostic « incertain » de la parodontite :

- Perte d'os alvéolaire pas clairement définie ou inférieure à la valeur définie ci-dessus
- Score CPI de 3 dans au moins 1 quadrant
- Critère diagnostique incertain de la parodontite, absence d'utilisation d'un des critères établis précédemment ou en cas d'auto-déclaration

4. Définitions de la maladie rénale chronique utilisées dans les articles inclus

La classification des critères diagnostiques de la MRC a été basée sur des définitions issues du consensus de la KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) reconnue au niveau mondial (KDIGO, 2013).

MRC modérée :

- Stade 3 de la MRC: DFGe 60-30 mL/min/1.73 m2

MRC sévère :

- Stade 4 de la MRC: DFGe 29-15 mL/min/1.73 m2
- Stade 5 de la MRC: DFGe < 15 mL/min/1.73 m2

Diagnostic « sûr » de la MRC:

- Présence d'une lésion ou d'une fonction rénale diminuée (DFGe < 60 mL/min/1.73 m2) pendant au moins 3 mois (KDIGO, 2013)
- Dossier médical attestant de la pathologie
- Evaluation de la fonction rénale d'après les stades KDIGO

Diagnostic « incertain » de la MRC:

- Diagnostic incertain de la MRC, absence d'utilisation de critère diagnostique précédemment établi ou auto-déclaration de la maladie

5. Sélection et analyse des données pour la méta-analyse de l'association entre MRC et parodontite

Pour être inclus dans la méta-analyse, les études devaient évaluer, comme objectif principal ou secondaire, l'Odd Ratio (OR) entre la maladie parodontale et la fonction rénale.

Les ORs les plus ajustés pour des facteurs confondants (âge, sexe, tabac, éducation, etc.) ont été inclus dans une première analyse. Différentes sous-analyses ont été entreprises selon la sévérité de la maladie, selon l'ajustement aux facteurs de risque majeurs (hypertension, diabète, tabac) et selon les critères diagnostiques employés (« sûrs » vs « incertains »). Les études longitudinales ont été analysées séparément. Dans le cas d'ORs non rapportés, ils n'ont été calculés que si les données concernant la prévalence de la maladie et la taille de la population étaient disponibles.

L'analyse de l'hétérogénéité entre les études fait partie de l'évaluation qualitative de l'étude. Celle-ci a été évaluée à l'aide d'un test Q (Chi2) et I^2. Le test Q (Chi2) est défini comme indicateur d'hétérogénéité, avec une hétérogénéité présente si la valeur du Chi2 > df (« degree of freedom » = nombre d'étude - 1). Si *p* de la statistique Q était inférieure à 0.1, le test Q était statistiquement significatif. Les données ont été considérées hétérogènes pour des valeurs I^2 supérieures à 40%. L'inverse de la variance pour le log ORs a été utilisée pour évaluer le poids de chaque étude. Les modèles à effets fixes ou aléatoires ont été appliqués en conséquence pour évaluer les ORs. Les analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel Review Manager (Version 5.2., The Cochrane Collaboration, 2013, Oxford, UK).

III. Résultats

1. Sélection des articles

Un total de 473 articles potentiellement pertinents sur l'association entre MRC et parodontite a été identifié. Après lecture des titres et résumés, 60 articles ont été gardés et 413 exclus. Suite à la lecture complète des articles, un total de 30 articles a contribué à la revue systématique dont 17 à la méta-analyse.

Soixante-sept articles répondant aux critères de recherche sur l'association entre MRC, parodontite et mortalité ont été identifiés. Après exclusion des articles inappropriés, 3 articles ont été retenus.

Concernant l'effet du traitement parodontal sur la fonction rénale, 445 articles ont été trouvés initialement et 7 articles ont été inclus dans la revue systématique après lecture des titres, résumés et articles complets (Figure 9).

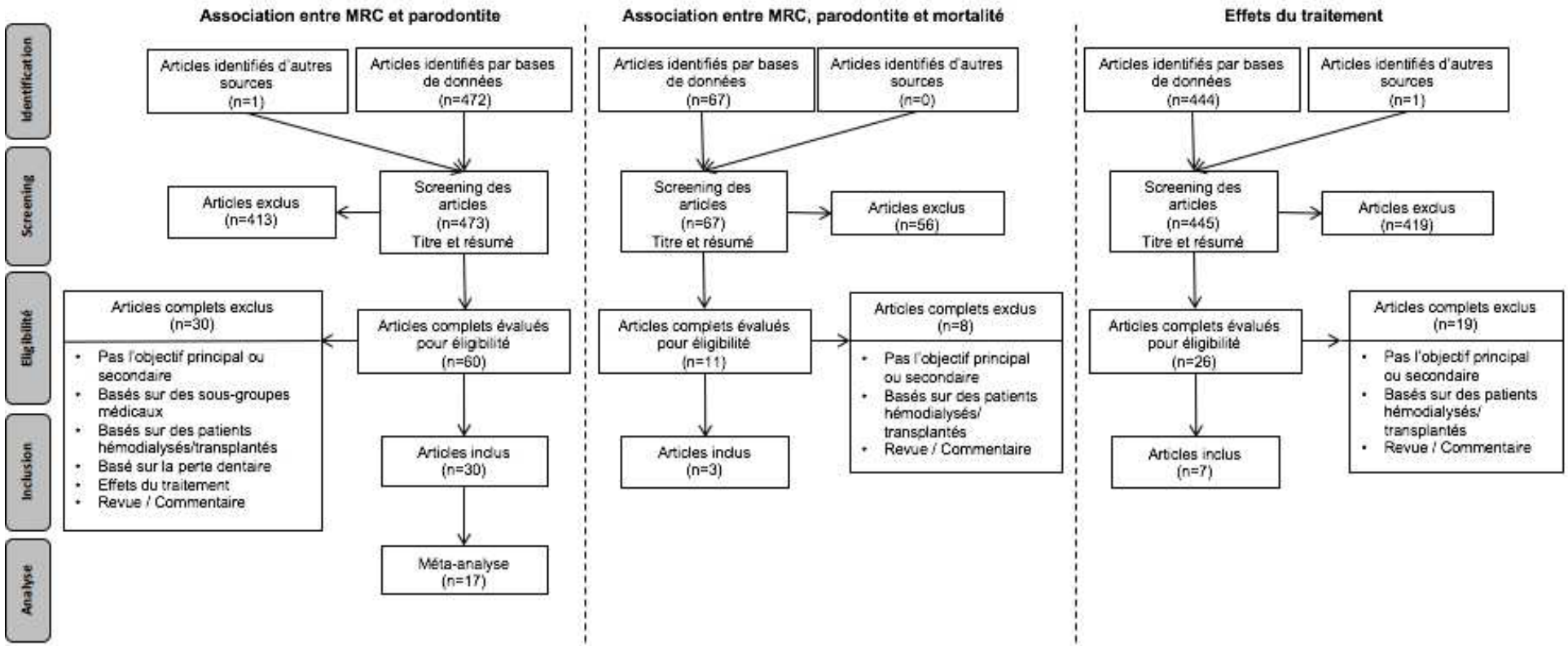


Figure 9 : Organigramme de la stratégie de recherche

2. Analyse des articles inclus dans la revue systématique

2.1. Description des études inclues

Le tableau 5 résume les caractéristiques principales des études inclues. Parmi les 30 études, 21 étaient transversales, 4 longitudinales rétrospectives et 5 cas-témoins. Elles étaient toutes en langue anglaise et ont été publiées entre 2005 et 2016.

Les études ont été conduites dans 13 pays différents, asiatiques, européens et américains, avec des tailles de population diverses allant de 44 à 100263 participants.

Dans les études sélectionnées, de multiples définitions et critères diagnostiques ont été utilisés pour caractériser les maladies parodontales, comme la définition de la CDC/AAP, le Community Periodontal Index of Treatment Needs (CPITN), ou la Periodontal Inflamed Surface Area (PISA), ainsi que la MRC. Pour la MRC, différents marqueurs ont été utilisés pour déterminer le stade comme le DFGe, la clairance de l'iohexol et la concentration de cystatine C sérique.

Pays d'origine de l'étude	Type d'étude	Population	Critères pour définir la maladie rénale chronique	Critères pour définir la parodontite	Résultats
Ausavarugnirun et al, 2016 Thailande	Transversale	129 patients avec maladie rénale chronique	Légère (DFGe 60– 90 mL/min/1.73 m^2) Modérée (DFGe 30– 60 mL/min/1.73 m^2) Sévère (DFGe <30 mL/min/1.73 m^2)	CPI	La maladie parodontale sévère a une prévalence plus élevée chez les patients avec une MRC sévère.
Grubbs et al, 2016 USA	Longitudinale rétrospective 5 années de suivi	761 hommes âgés sains à T=0 de l'étude Osteoporotic Fractures in men study (MrOS)	Incidence MRC: incidence de DFGe <60 mL/min/1.73 m2 accompagnée d'une diminution rapide de DFGe (>5% perte annuelle)	Définition de la European workshop (Tonetti & Claffey, 2005) Définition CDC/AAP (Page & Eke, 2007)	L'incidence de la parodontite sévère est plus importante chez les patients souffrant de MRC IRR 2.04 (1.21–3.44), p = 0.007 pour la définition de la European Workshop et IRR = 1.10 (0.63 – 1.91), p = 0.9 pour la définition CDC/AAP après ajustement des facteurs confondants.
Iwasaki et al, 2016 Japon	Transversale	544 femmes âgées de l'étude Yokogoshi en 2010	DFGe cystatine DFGe créatinine	Un ou plusieurs sites avec PD ≥ 4 mm et avec BOP ≥ 10% des sites PISA	Les participants avec DFGe < 50 ml/min/1.73 m2 ont plus de risque de présenter une parodontite (RR ajusté = 2.12, (1.12 - 4.02), p = 0.022).
Yoshihara et al, 2016 Japon	Transversale	332 femmes ménopausées	Concentration de cystatine C sérique >0.91 mg/l	PISA PD CAL	PISA est associée avec le taux de cystatine C sérique (OR = 2.44 (1.23 – 4.85, p = 0.011) après ajustement.
Grubbs et al, 2015 USA	Longitudinale rétrospective 4.8 années de suivi	699 participants africain-américains de l'étude JHS, issus de l'étude D-ARIC	Incidence de MRC définie par incidence de DFGe <60 mL/min/1.73 m2 accompagnée d'une diminution rapide de DFGe (>5% pertes annuelles)	Page & Eke, 2007	Comparé aux patients avec maladie parodontale non sévère, les patients avec une parodontite sévère présentent une incidence plus élevée de MRC. IRR ajusté 4.18 (1.68 – 10.39), p=0.002
Chen et al, 2015 Taiwan	Longitudinale rétrospective 1 - 3 années de suivi	100263 participants de la Taipei City Elderly Health Examination	≥ 30% diminution du DFGe	CPI 3 ou 4	Les ORs ajustés portant sur l'effet néfaste de la maladie parodontale sur une réduction de 30% DFGe sont de 1.03 (0.85-1.25), 1.62 (1.41-1.87), et 1.59 (1.37-1.86), après respectivement 1, 2 et 3 ans de suivi.
Salimi et al, 2014 USA	Transversale	13270 participants de l'étude NHANES III	Stade 3 MRC : DFGe <60 ml/min/1.73 m2 (K/DOQI)	Page & Eke, 2007	La maladie parodontale est associée à la fonction rénale et à une leucocytose augmentée chez des patients atteints de MRC.
Sharma et al, 2014 Grande-Bretagne	Transversale	389 patients avec maladie rénale chronique issus de l'étude RIISC comparée à l'étude de la Adult Dental Health Survey 2009	Stade 3 MRC et un déclin de DFGe≥5 ml/min/an ou ≥10 ml/min/5 ans ou un rapport albumine/créatinine urinaire ≥70 mg/mmol à trois reprises successives ou stade 4 - 5 MRC	Parodontite : au moins un site avec PD ≥ 4 mm Parodontite sévère: au moins un site avec PD ≥ 6 mm	Les patients de l'étude RIISC avaient plus de risque de présenter une parodontite OR 4.0 (2.7–5.9) et une parodontite sévère OR 3.8 (2.5–5.6) en comparaison avec l'échantillon de la Adult Dental Health Survey.
Tadakamadla et al, 2014 Inde	Cas-témoin	224 patients (74 avec maladie rénale chronique et 150 sains)	Stades 1 – 5 (K–DOQI)	CPI	L'hygiène orale et le statut gingival et parodontal diminuent avec la sévérité de la MRC et étaient moins bons pour les patients atteint de MRC comparés aux individus sains.

Han et al, 2013 Corée du Sud	Transversale	15729 participants de l'étude KNHANES IV et V	DFGe ≤ 60mL/min/1.73m2	CPI 3 ou 4	La parodontite est associée à un DFGe réduit après ajustement (1.39 (1.03–1.89), P=0.034).
Liu et al, 2013 Chine	Transversale	1268 patients avec parodontite	DFGe ≤ 60mL/min/1.73m2	Page & Eke, 2007	Il y a une prévalence plus élevée de MRC parmi la population étudiée (18.2%), comparé à la population générale.
Ioannidou et al, 2013 USA	Transversale	3686 participants mexicain-américains de l'étude NHANES III	Stades 1 – 5 (K–DOQI)	Page & Eke, 2007	L'OR pour une réduction modérée à sévère de la fonction rénale est 2.56 (1.01 – 6.48) après ajustement. L'OR pour la parodontite augmente de manière statistiquement significative avec la diminution de 1, 5 et 10 mL/minute du DFGe après ajustement.
Brito et al, 2012 Brésil	Transversale	118 participants (67 sains, 51 pré-dialyse)	MRC stades 4 - 5	Parodontite chronique généralisée : Armitage, 1999 Parodontite sévère chronique: Preshaw et al. 2009	La prévalence de la parodontite sévère est plus importante chez les sujets pré-dyalisés comparé aux individus sains.
Iwasaki et al, 2012 Japon	Longitudinale rétrospective 2 années de suivi	317 hommes âgés de l'étude Niigata 2003 - 2005	Changement de catégories de DFG durant le suivi : ≥ 60 mL/min/1.73 m2 30-59 mL/min/1.73 m2 ≤ 29 mL/min/1.73 m2	PISA	L'incidence cumulée d'avoir une fonction rénale réduite est plus élevée pour le quartile PISA le plus haut (OR, 2.24 (1.05-4.79)), comparé au groupe réfèrent (les 3 autres quartiles) après ajustement.
Messier et al, 2012 USA	Transversale	129 patients (100 dentés and 29 édentés) (66 non-dialyse and 63 dialyse)	MRC stades 2 - 5	Perte osseuse radiographique : Intacte : pas de sites avec rapport de support osseux < 0.7 Localisée : < 30% sites avec rapport <0.7 Généralisée: > 30% des sites avec un rapport <0.7	Il n'y a pas d'association entre perte osseuse et stades de la MRC, ni avec le taux de biomarqueurs sériques associés à la MRC.
Bastos et al, 2011 Brésil	Transversale	44 patients (19 sains et 25 pré-dialyse)	Lésion rénale ou DFGe ≤ 60 mL/min/1.73 m2 durant plus de 3 mois	CAL ≥ 6 mm pour au moins une dent et PD ≥5 mm pour au moins 1 site de la dent	La parodontite chronique est plus sévère chez des patients atteint de MRC.
Brotto et al, 2011 Brésil	Cas-témoin	60 participants (30 parodontite, 30 contrôles)	Patients à priori sains	4 dents avec au moins une PD de 3-5 mm et 4 autres avec au moins une PD de 6-10 mm	La parodontite sévère n'est pas associée à une altération de la fonction rénale.
Fisher et al, 2011 USA	Transversale	11211 participants de l'étude NHANES III	MRC modérée à sévère définie par DFG 15–59 ml/min/1.73m2	Au moins un site avec simultanément perte d'attache ≥4 mm et saignement sur la même dent	La maladie parodontale est associée de manière statistiquement significative à la MRC après ajustement simultané de 14 facteurs (odds ratio ajusté de 1.62).
Grubbs et al, 2011 USA	Transversale	6199 participants de l'étude NHANES 2001 - 2004	DFGe 15-59 ml/min/1.73 m2 et/ou albuminurie (rapport albumine/creatinine urinaire ≥30 mg/g)	Page & Eke, 2007	La maladie parodontale est associée à un plus grand risque de MRC (OR = 1.51 (1.13-2.02); P=0.006) après ajustement.

Ioannidou et al, 2011a USA	Transversale	2303 participants de l'étude NHANES III (148 édentés, 427 parodontite et 1728 sans parodontite)	Association DFGe < 60 mL/min/1.73 m2 et albuminurie ≥ 30 mg/g	Parodontite généralisée : ≥30% de sites inter-proximaux avec PD≥ 5 mm et CAL ≥ 4 mm dans les 2 quadrants examinés	Chez des patients atteints de MRC, la parodontite contribue au niveau inflammatoire systémique, évalué par le taux de CRP sérique (OR = 2.0 (1.2 - 3.6)).
Ioannidou et al, 2011b USA	Transversale	12081 participants de l'étude NHANES III	DFGe 60 - 15 mL/min/1.73 m2	Page & Eke, 2007	La prévalence de la parodontite est plus élevée parmi les patients atteint de CKD que ceux non atteints.
Fisher et al, 2009 USA	Transversale	11955 participants de l'étude NHANES III (Echantillon 1: 5978; échantillon 2: 5977)	DFGe 15 - 59 ml/minute/1.73 m2	Au moins 1 site avec simultanément perte d'attache ≥ 4 mm et saignements sur la même dent	La maladie parodontale est associée de manière indépendante à la MRC après ajustement (OR = 1.60 (1.07 – 2.39) P<0.05).
Garcez et al, 2009 Espagne	Cas-témoin	160 patients (80 avec maladie rénale chronique et 80 sains)	DFGe 60 - 89 mL/min à 2 prises de sang consécutives (réalisées sur une base annuelle)	Profondeur de poche des dents Ramfjord Perte d'attache (indice parodontal de Ramfjord modifié)	Chez les patients atteint de MRC légère, il n'y a pas d'altération de la santé orale.
Thorman et al, 2009 Suède	Transversale	93 patients (68 en pré-dialyse, 19 en dialyse péritonéale et 15 en hémodialyse)	Clairance de l'iohexol < 20 ml/min/1.73 m2	CAL DMFT	Comparé aux sujets sains, les patients urémiques ont une perte d'attache parodontale plus importante (0.9, P=0.00002).
Fisher et al, 2008a USA	Transversale	12947 participants de l'étude NHANES III	Stades 3 - 4 MRC: DFGe de 15 - 59 mL/min/1.73 m2	Au moins 1 site avec simultanément perte d'attache ≥ 4 mm et saignement sur la même dent	La maladie parodontale est associée indépendamment à la MRC après ajustement (OR = 1.60 (1.16 – 2.21, P<0.05).
Fisher et al, 2008b USA	Transversale	4053 participants ≥ 40 ans de l'étude NHANES III	Stades 3 - 4 MRC : DFGe de 15 - 59 mL/min/1.73 m2 (K/DOQI)	Au moins 1 site avec simultanément perte d'attache ≥ 4 mm et saignement sur la même dent	Il y a une association, mais non statistiquement significative, entre maladie parodontale et MRC (OR =1.26 (0.78 – 2.03)).
Borawski et al, 2007 Pologne	Transversale	106 participants (35 en hémodialyse, 33 en dialyse péritonéale ambulatoire, 38 avec maladie rénale chronique) (26 contrôles avec parodontite, 30 contrôles issus de la population générale)	Stades 2 - 5 (K/DOQI)	CAL CPI	La maladie parodontale est prévalente, sévère et pas suffisamment pris en compte chez les patients souffrant de MRC.
Sobrado-Marinho et al, 2007 Portugal	Transversale	114 patients (22 avec insuffisance rénale chronique, 28 avec insuffisance rénale terminale et 64 contrôles)	DFGe entre 15 - 60 ml/min/1.73 m2	PD des dents Ramfjord (indice parodontal de Ramfjord modifié)	Les patients avec MRC présentent moins de caries, plus de plaque supra-gingivale, plus de dents avec des pertes d'attache et plus de perte dentaire que les contrôles sains.
Yoshihara et al, 2007 Japon	Transversale	145 participants de l'étude Niigata 1998	Bonne santé générale	PD CAL	Il y a une association entre fonction rénale et marqueurs du métabolisme osseux, tout comme avec la maladie parodontale.

Kshirsagar et al, 2005 USA	Transversale	5537 participants de l'étude D-ARIC	DFGe <60 mL/min/1.73 m2: stage 3 MRC	Parodontite sévère : ≥ 2 sites inter-proximaux (pas sur la même dent) avec 1 CAL ≥ 6 mm et au moins 1 site avec PD ≥ 5 mm Parodontite initiale : ≥ 2 sites inter-proximaux avec ≥ 4 mm CAL (pas sur la même dent) Sain/gingivite: individus ne répondant pas aux caractéristiques précédentes	La parodontite initiale et sévère est associée à un DFG < 60mL/min/1.73 m2 (OR = 2.00 (1.23 – 3.24) et 2.14 (1.19 – 3.85) respectivement, après ajustement), comparé aux individus sains/atteint de gingivite.

Tableau 5 : Caractéristiques des études inclues dans la revue systématique de littérature portant sur l'association entre maladie rénale chronique et parodontite

MRC : maladie rénale chronique; DFGe: débit de filtration glomérulaire estimé; CPI: Community Periodontal Index; CDC/AAP: Centers for Disease Control / American Academy of Periodontology; IRR: Incidence Rate Ratio; PD (pocket deepth): profondeur de poches; BOP (bleeding on probing): saignement au sondage; PISA (Periodontal Inflamed Surface Area): Aire de surface parodontale inflammatoire; RR: risque relatif; CAL (Clinical attachment level): perte d'attache; OR: Odd Ratio; ARIC: Atherosclerosis Risk in Communities Study; NHANES: National Health and Nutrition Examination Survey; K/DOQI: Kidney Disease Outcomes Quality Initiative; DMFT (Decayed, missing, filled teeth): Dent cariée, absente, obturée

2.2. Résultats des études inclues dans la revue systématique de littérature

Au vu du tableau 5 résumant les caractéristiques des études inclues, la grande majorité des études ont montré une association entre MRC et parodontite avec des ORs allant de 1.39 (1.03–1.89) (Han et al. 2013) à 4.0 (2.7 – 5.9) (Sharma et al. 2014).

L'ensemble des études longitudinales ont rapporté une association entre les deux pathologies (Grubbs et al. 2015 ; Grubbs et al. 2016 ; Iwasaki et al. 2012), alors que certaines études transversales (Messier et al. 2012) ou cas-témoins (Brotto et al. 2011) ne l'ont pas mise pas en évidence.

Des ORs plus élevés ont été trouvés pour les formes plus sévères de parodontite (OR = 2.14; CI : 1.19 - 3.85) (Kshirsagar et al. 2005 ; Grubbs et al. 2015). La parodontite sévère était plus fréquente chez des patients avec une MRC sévère (Ausavarungnirun et al. 2016 ; Tadakamadla et al. 2014).

Des résultats différents ont été observés en fonction des paramètres cliniques utilisés pour définir la MRC et évaluer la fonction rénale. Les études employant un DFG basé sur la clairance de marqueurs de filtration endogènes (cystatine C sérique) ou exogènes (iohexol) ont trouvé une association entre MRC et parodontite (Yoshihara et al. 2016 ; Thorman et al. 2009), contrairement à d'autres études basées sur un DFGe qui ont rapporté des résultats variables (Tadakamadla et al. 2014; Garcez et al. 2009).

3. Résultats de la méta-analyse

3.1. Description des études inclues

Dix-sept études ont été inclues dans la méta-analyse. Les études issues de la revue systématique ont été intégrées dans la méta-analyse seulement si elles contenaient des ORs (Intervalle de confiance (IC) 95%) entre la MRC et la parodontite déjà calculés ou si les ORs (IC 95%) étaient calculables.

Le tableau 6 présente les ORs (IC 95%) pour différents stades de sévérité des pathologies et selon l'ajustement aux différents facteurs confondants. Pour chaque étude, il a été précisé si les diagnostics de la parodontite et de la MRC étaient « sûrs » ou « incertains », selon les critères définis précédemment.

Huit études sont basées sur des populations issues de la cohorte NHANES III (1988-1994) (Salimi et al. 2014 ; Ioannidou et al. 2013 ; Fisher et al. 2011 ; Ioannidou et al. 2011 ; Ioannidou et al. 2011 ; Fisher et al. 2009 ; Fisher et al. 2008 ; Fisher et al. 2008). Deux études portaient sur l'étude ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities Study), (Kshirsagar et al. 2005 ; Grubbs et al. 2015) qui est une étude épidémiologique prospective, commencée en 1987, qui examine les causes de l'athérosclérose, ses conséquences cliniques et facteurs de risque (National Heath, Lung and Blood Institute. The Atherosclerosis Risk in Communities Study). Ne pouvant pas inclure des ORs provenant d'études se basant sur la même population, les ORs provenant de l'étude avec l'échantillon de population le plus large pour chaque sous-analyse ont été inclus dans la méta-analyse correspondante.

L'étude de Chen et al (2015) a rapporté trois ORs différents selon la période de suivi (1-2 et 3 ans de suivi), l'OR portant sur la plus grande population a été utilisé, en l'occurrence celui à deux ans de suivi.

Etudes	Parodontite	Diagnostic « sûr/incertain »	MRC	Diagnostic « sûr/incertain »	OR	IC 95%	Ajustement
Ausavarugnirun et al, 2016	Modérée à sévère	Incertain	Modérée à sévère	Sûr	1.04	0.49 – 2.19	Non ajusté
	Modérée à sévère	Incertain	Sévère	Sûr	1.62	0.70 – 3.77	Non ajusté
	Sévère	Sûr	Modérée à sévère	Sûr	3.33	1.06 – 10.45	Non ajusté
	Sévère	Sûr	Sévère	Sûr	1.44	0.56 – 3.75	Non ajusté
Grubbs et al, 2016	Sévère	Sûr	Modérée à sévère	Sûr	1.31	0.72 – 2.37	Non ajusté
Yoshihara et al, 2016	Modérée à sévère	Incertain	Modérée à sévère	Incertain	2.23	3.33 – 3.74	Non ajusté
	Modérée à sévère	Incertain	Modérée à sévère	Incertain	2.44	1.23 – 4.85	Osteocalcine, hsCRP, occupation professionnelle, suivi médical régulier, utilisation de brossettes interdentaires ou fil dentaire, nombre de dents restantes, et âge.
Chen et al, 2015	Modérée à sévère	Incertain	Modérée à sévère	Incertain	1.56	1.36 – 1.79	Non ajusté
	Modérée à sévère	Incertain	Modérée à sévère	Incertain	1.62	1.41 – 1.87	Age, sexe, IMC, tabac, alcool, pression sanguine systolique et diastolique, DFGe, hypertension, diabètes type II, maladie artérielle coronaire, maladie cérébro-vasculaire, glycémie à jeun, nombre de globules blancs, taux de protéines urinaires, et sériques total, HDL-cholestérol, triglycérides, hémoglobine, acide urique, azote uréique, et taux d'albumine
Grubbs et al, 2015	Sévère	Sûr	Modérée à sévère	Sûr	4.09	1.68 – 9.96	Non ajusté
Salimi et al, 2014	Modérée à sévère	Sûr	Modérée à sévère	Sûr	1.38	1.10 – 1.73	Non ajusté
	Sévère	Sûr	Modérée à sévère	Sûr	1.56	0.94 – 2.57	Non ajusté
Sharma et al, 2014	Modérée à sévère	Incertain	Modérée à sévère	Sûr	5.43	3.48 – 8.48	Age
	Modérée à sévère	Incertain	Modérée à sévère	Sûr	4.37	2.69 – 7.08	Age, sexe, appartenance ethnique, cigarette et niveau socio-économique
	Sévère	Sûr	Modérée à sévère	Sûr	3.65	2.43 – 5.50	Age
	Sévère	Sûr	Modérée à sévère	Sûr	3.01	1.89 – 4.79	Age, sexe, appartenance ethnique, cigarette et niveau socio-économique
Tadakamadla et al, 2014	Modérée à sévère	Incertain	Modérée à sévère	Sûr	19.57	8.74 – 43.79	Non ajusté
	Modérée à sévère	Incertain	Sévère	Sûr	125.49	16.73 – 940.99	Non ajusté
Han et al, 2013	Modérée à sévère	Incertain	Modérée à sévère	Incertain	1.90	1.39 – 2.59	Age et sexe
	Modérée à sévère	Incertain	Modérée à sévère	Incertain	1.71	1.25 – 2.34	Age, sexe, région, niveau d'éducation, obésité, cigarette, et exercice
	Modérée à sévère	Incertain	Modérée à sévère	Incertain	1.50	1.11 – 2.03	Age, sexe, région, niveau d'éducation, obésité, cigarette, exercice et hypertension
	Modérée à sévère	Incertain	Modérée à sévère	Incertain	1.52	1.10 – 2.08	Age, sexe, région, niveau d'éducation, obésité, cigarette, exercice, et diabètes
	Modérée à sévère	Incertain	Modérée à sévère	Incertain	1.71	1.26 – 2.34	Age, sexe, région, niveau d'éducation, obésité, cigarette, exercice et hypercholestérolémie
	Modérée à sévère	Incertain	Modérée à sévère	Incertain	1.67	1.23 – 2.29	Age, sexe, région, niveau d'éducation, obésité, cigarette, exercice et maladies cardio-vasculaires
	Modérée à sévère	Incertain	Modérée à sévère	Incertain	1.39	1.03 – 1.89	Age, sexe, région, niveau d'éducation, obésité, cigarette, exercice hypertension, diabète, hypercholestérolémie et maladies cardio-vasculaires
Brito et al, 2012	Modérée à sévère	Sûr	Sévère	Sûr	3.59	1.66 – 7.78	Non ajusté

	Sévère	Sûr	Sévère	Sûr	4.25	1.96 – 9.26	Non ajusté
Iwasaki et al, 2012	Modérée à sévère	Sûr	Modérée à sévère	Incertain	2.58	1.34 – 4.98	Non ajusté
	Modérée à sévère	Incertain	Modérée à sévère	Incertain	2.24	1.05 – 4.79	Sexe, salaire, niveau d'éducation, nettoyage inter-dentaire, alcool, cigarette, protéinurie, hyperglycémie, hypertension, hypertriglycéridémie et obésité
Messier et al, 2012	Modérée à sévère	Sûr	Sévère	Sûr	0.49	0.14 – 1.69	Non ajusté
Grubbs et al, 2011	Modérée à sévère	Sûr	Modérée à sévère	Sûr	2.50	1.96 - 3.19	Non ajusté
	Modérée à sévère	Sûr	Modérée à sévère	Sûr	1.74	1.32 - 2.30	Age et sexe
	Modérée à sévère	Sûr	Modérée à sévère	Sûr	1.59	1.20 - 2.10	Age, sexe, cigarette, hypertension et diabètes
	Modérée à sévère	Sûr	Modérée à sévère	Sûr	1.55	1.16 – 2.07	Age, sexe, cigarette, hypertension, diabètes, appartenance ethnique, niveau socio-économique, et niveau d'éducation
	Modérée à sévère	Sûr	Modérée à sévère	Sûr	1.51	1.13 - 2.02	Age, sexe, cigarette, hypertension, diabètes, appartenance ethnique, niveau socio-économique, niveau d'éducation, soins dentaires
Ioannidou et al, 2011a	Modérée à sévère	Sûr	Modérée à sévère	Sûr	0.59	0.48 – 0.74	Non ajusté
	Modérée à sévère	Sûr	Sévère	Sûr	0.88	0.51 – 1.53	Non ajusté
Fisher et al, 2008a	Modérée à sévère	Incertain	Modérée à sévère	Sûr	3.93	2.95 -5.24	Non ajusté
	Modérée à sévère	Incertain	Modérée à sévère	Sûr	1.60	1.16 - 2.21	Age, appartenance ethnique, sexe, salaire, cigarette, macroalbuminurie, hypertension, taux de cholestérol total, taux de HDL-cholestérol, hospitalisations et visites médicales l'année précédente
Sobrado-Marinho et al, 2007	Modérée à sévère	Incertain	Modérée à sévère	Sûr	0.03	0.00 – 0.23	Non ajusté
Kshirsagar et al, 2005	Modérée	Sûr	Modérée à sévère	Sûr	2.10	1.33 - 3.31	Non ajusté
	Modérée	Sûr	Modérée à sévère	Sûr	2.02	1.26 – 3.23	Age, Centre ARIC, appartenance ethnique et sexe
	Modérée	Sûr	Modérée à sévère	Sûr	2.00	1.23 - 3.24	Age, Centre ARIC, appartenance ethnique, sexe, diabètes type II, hypertension, IMC, niveau d'éducation, cigarette et taux de CRP sérique
	Sévère	Sûr	Modérée à sévère	Sûr	2.21	1.28 - 3.82	Non ajusté
	Sévère	Sûr	Modérée à sévère	Sûr	2.16	1.21 – 3.84	Age, Centre ARIC, appartenance ethnique et sexe
	Sévère	Sûr	Modérée à sévère	Sûr	2.14	1.19 - 3.85	Age, Centre ARIC, appartenance ethnique, sexe, diabètes type II, hypertension, IMC, niveau d'éducation, cigarette et taux de CRP sérique

Tableau 6 : ORs des études inclues dans la méta-analyse

MRC: maladie rénale chronique; DFGe: débit de filtration glomérulaire estimé; OR: Odd Ratio; hsCRP (High-sensitivity C-reactive protein): protéine réactive C de haute sensibilité; CRP (C-reactive protein): protéine C réactive; IMC: indice de masse corporelle; ARIC: Atherosclerosis Risk in Communities Study; HDL- cholestérol: high-density lipoprotein cholestérol

3.2. Risque de biais des études inclues

L'appréciation de la qualité des études inclues dans la méta-analyse a été basée sur l'échelle Newcastle-Ottawa (Wells et al. 2017). Elle a été développée pour des études transversales et cas-témoins et a dû être adaptée pour les études longitudinales. Elle a évalué les critères suivants à l'aide de 8 questions : 1) sélection de la cohorte exposée ou des cas et des témoins (4 questions sur 4 points), 2) comparabilité des participants par rapport aux facteurs de risque exposés (1 question sur 2 points) et 3) évaluation des résultats (3 questions sur 3 points).
Celle-ci a attesté d'une grande variabilité de la qualité des études avec des scores allant de 3/9 (fort risque de biais) à 9/9 (faible risque de biais).

3.3. Association entre maladie rénale chronique et parodontite modérée à sévère

La méta-analyse a été conduite en premier lieu en considérant les ORs les plus ajustés possibles entre la MRC et la parodontite modérée à sévère (Figure 10). L'analyse a montré qu'il existait une association statistiquement significative entre MRC et parodontite avec un OR de 1.90 (IC 95% 1.44 - 2.51; $p < 0.001$). Quinze ORs ont été inclus, dont 2 pour l'étude de Kshirsagar et al (2005) qui analysait indépendamment la parodontite initiale et sévère.

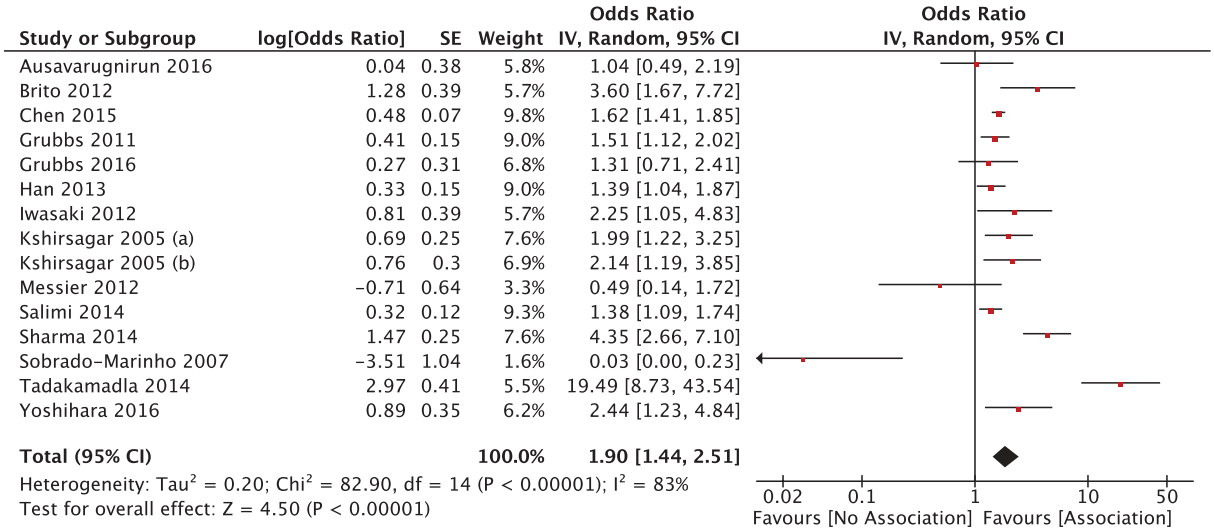


Figure 10 : Forest-plot évaluant la magnitude de l'association entre parodontite et MRC à l'aide d'ORs les plus ajustés possible

3.4. Association entre maladie rénale chronique et parodontite sévère

La magnitude de l'association a augmenté de manière statistiquement significative lorsque uniquement la parodontite sévère était considérée: un OR de 2.24 (IC 95% 1.57-3.20; p<0.001) a été trouvé (Figure 11).

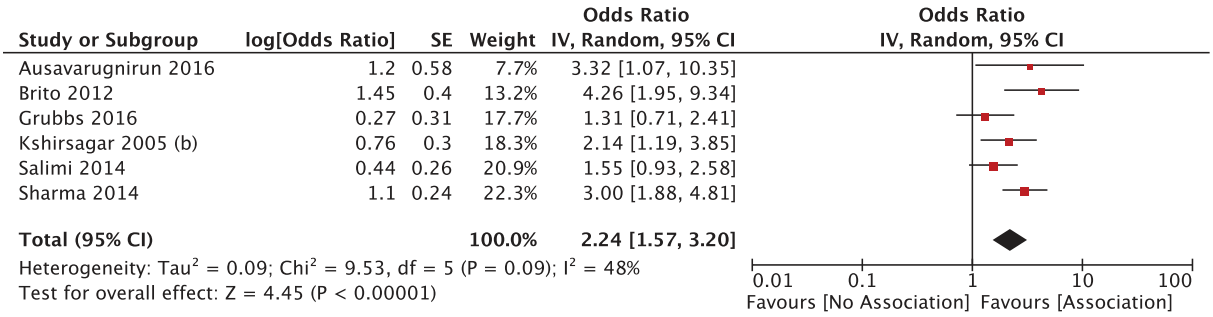


Figure 11 : Forest-plot évaluant la magnitude de l'association entre MRC et parodontite sévère à l'aide d'ORs les plus ajustés possible

3.5. Association entre maladie rénale chronique et parodontite modérée à sévère ou sévère après ajustement

Dans le but de réduire le risque de biais induit par des facteurs de risque, différentes sous-analyses basées sur des ORs ajustés attestant de l'association entre MRC et parodontite modérée à sévère ou sévère ont été réalisées.

3.5.1. Association entre maladie rénale chronique et parodontite modérée à sévère après ajustement pour multiples facteurs

Après ajustement pour le plus grand nombre de facteurs confondants possible, l'association entre MRC et parodontite est restée statistiquement significative avec un OR ajusté de 1.86 (IC 95% 1.53-2.26; p<0.001) (Figure 12). La parodontite semble être associée à la MRC indépendamment de tous facteurs de risque.

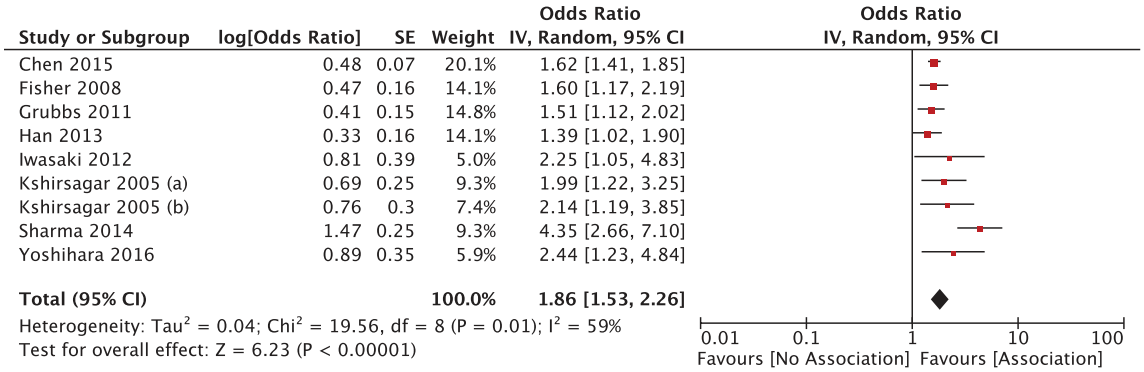


Figure 12 : Forest-plot évaluant la magnitude de l'association entre MRC et parodontite modérée à sévère à l'aide d'ORs ajustés

3.5.2. Association entre maladie rénale chronique et parodontite sévère après ajustement pour multiples facteurs

L'impact de l'association entre parodontite sévère et MRC a été plus élevé après ajustement pour le plus grand nombre de facteurs confondants, avec un OR statistiquement significatif de 2.63 (IC 95% 1.82-3.80; p<0.001) (Figure 13).
L'hétérogénéité des deux études considérées étant nulle (I^2 = 0%), un modèle à effets fixes a pu être appliqué.

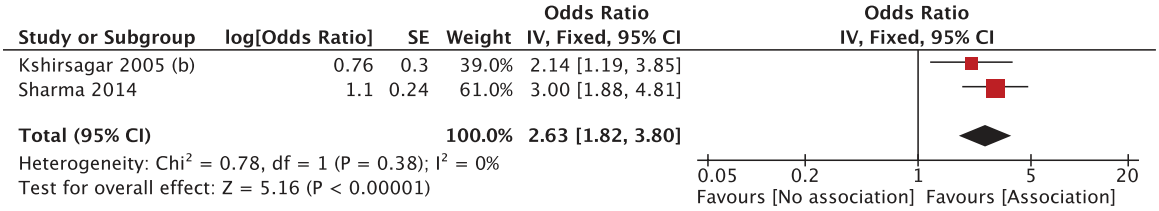


Figure 13 : Forest-plot évaluant la magnitude de l'association entre la MRC et la parodontite sévère à l'aide d'ORs ajustés

3.5.3. Ajustement pour le diabète, l'hypertension et le tabac

Après ajustement pour les facteurs de risques principaux de la MRC, le diabète, l'hypertension et le tabac, les deux pathologies sont restées associées avec un OR similaire de 1.61 (IC 95% 1.45-1.80; p<0.001) (Figure 14).
De même que pour la sous-analyse précédente, un modèle à effets fixes a pu être appliqué, puisque l'hétérogénéité était faible.

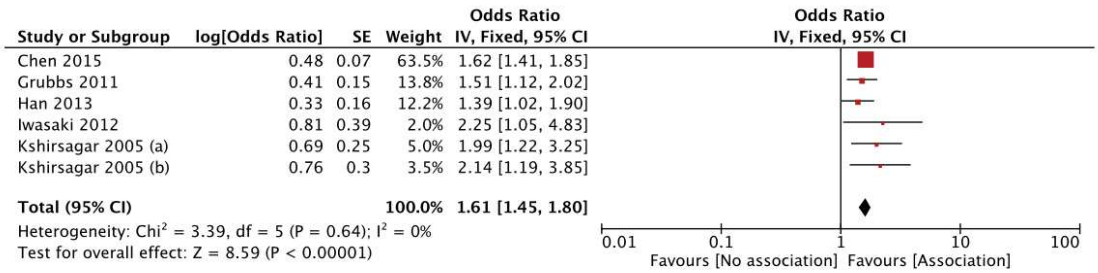


Figure 14 : Forest-plot évaluant la magnitude de l'association entre MRC et parodontite après ajustement pour le diabète, l'hypertension et le tabac

3.6. Association entre maladie rénale chronique et parodontite modérée à sévère en tenant compte des études longitudinales

Dans le but de réduire les limitations des études transversales, l'association entre l'incidence de la MRC ou du déclin de la fonction rénale et la parodontite a été évaluée en se basant uniquement sur des ORs issus des études longitudinales. L'impact de celle-ci est resté similaire avec un OR de 1.82 (IC 95% 1.28-2.59; $p<0.001$) (Figure 15).

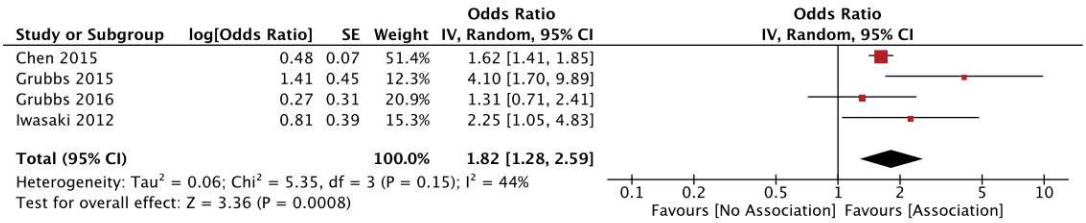


Figure 15 : Forest-plot évaluant la magnitude de l'association entre MRC et parodontite en tenant compte uniquement des études longitudinales

3.7. Association entre maladie rénale chronique et parodontite modérée à sévère et sévère en tenant uniquement compte des études avec un diagnostic « sûr » des deux pathologies

Dans le but de renforcer la méta-analyse et de réduire l'hétérogénéité des critères diagnostiques, une sous-analyse portant uniquement sur les études utilisant des définitions « sûres » de la parodontite et de la MRC a été réalisée à l'aide d'ORs les plus ajustés possibles. Celle-ci a relevé une association entre MRC et parodontite

légèrement diminuée avec un OR statistiquement significatif de 1.62 (IC 95% 1.26-2.08; p<0.001) (Figure 16).

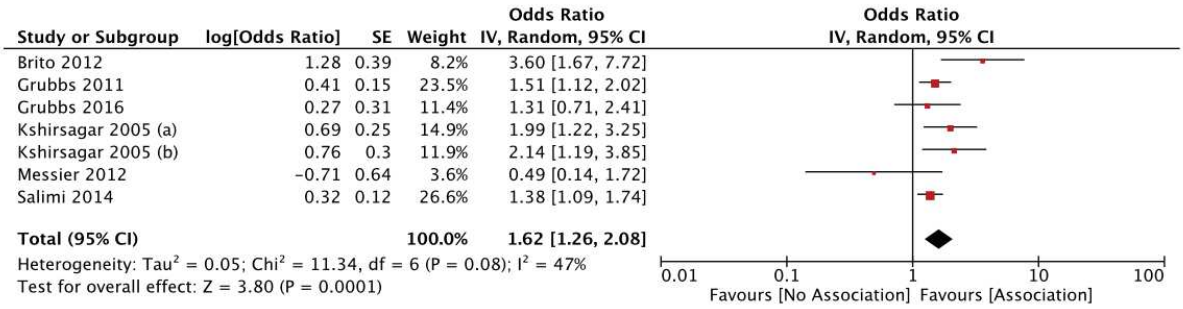


Figure 16 : Forest-plot évaluant la magnitude de l'association entre MRC et parodontite en tenant compte uniquement des ORs les plus ajustés possible provenant d'études avec un diagnostic « sûr » des deux pathologies

En considérant uniquement les études utilisant des critères diagnostiques « sûrs », l'impact de l'association entre parodontite sévère et MRC est resté identique à celle de l'analyse précédemment conduite. L'ensemble des études inclues dans cette analyse appliquaient déjà des critères diagnostiques classées comme « sûrs » pour les deux pathologies (Figure 9).

4. Association entre maladie rénale chronique, parodontite et mortalité toutes causes confondues et cardiovasculaire

4.1. Description des études inclues

Trois études portaient sur l'effet combiné de la parodontite et de la MRC sur la mortalité toutes causes confondues et cardio-vasculaire (Ruokonen et al. 2016 ; Sharma et al. 2016 ; Ricardo et al. 2015).

La durée de suivi des patients était presque similaire entre les études, allant de 13 à 14 ans. La taille des populations étudiées variait de 144 à 13794 patients inclus.
Deux études se sont basées sur des populations similaires (Sharma et al. 2016 ; Ricardo et al. 2015). Celles-ci ont employé des critères diagnostiques de la MRC différents : l'étude de Ricardo et al. a défini la MRC à l'aide du débit de filtration

glomérulaire estimé et de l'albuminurie, contrairement à celle de Sharma et al., qui a définit la MRC uniquement comme étant un débit de filtration glomérulaire réduit.
Toutes les études inclues ont appliqué la même définition pour la parodontite, provenant de la CDC/AAP (Page & Eke, 2007). De plus, l'ensemble des études ont utilisé des critères diagnostiques pour la parodontite et la MRC définis comme « sûrs » selon les critères établis précédemment.

4.2. Résultats concernant la mortalité

Les résultats de la revue systématique sur la mortalité sont présentés dans le tableau 7. Les études de Ricardo et al (2015) et Ruokonen et al (2016) ont rapporté que, chez les patients atteint de MRC, la parodontite était associée à la mortalité toutes causes confondues avec des Hazard Ratio (HR, risque instantané de décès) allant de 1.35 (1.04-1.76) (ajusté) (Ricardo et al. 2015) à 1.7 (1.02-2.83) (non ajusté) (Ruokonen et al. 2016). L'article de Ricardo et al a mis également en évidence une association entre parodontite et taux de mortalité cardio-vasculaire chez les patients souffrant de MRC (HR 1.36 (0.95- 1.95)).

La MRC et ses deux marqueurs principaux (le débit de filtration glomérulaire et l'albuminurie) étaient associés à la mortalité toutes causes confondues et cardio-vasculaire (Sharma et al. 2016 ; Ricardo et al. 2015). Leur effet conjugué à la parodontite a augmenté le risque de mortalité toutes causes confondues. Après ajustement, en présence d'une MRC, le HR pour la mortalité toutes causes confondues a augmenté de 1.55 (1.30-1.84) sans parodontite à 2.07 (1.65-2.59) avec parodontite. Concernant la mortalité cardio-vasculaire, en présence d'une MRC, le HR ajusté a crû de 1.74 (1.41-2.15) sans parodontite à 2.11 (1.52,2.94) avec parodontite. Comparé à l'absence de parodontite, la parodontite associée au débit de filtration glomérulaire et la parodontite associée à l'albuminurie a entraîné une augmentation similaire du HR ajusté pour la mortalité toutes causes confondues, mais aucune différence n'a été trouvée pour la mortalité cardio-vasculaire.

L'étude de Sharma et al a mis également en évidence l'effet cumulé entre la parodontite et la MRC sur la mortalité toutes causes confondues (augmentation de la mortalité de 32% (29–35%) sans parodontite à 41% (36–47%) avec parodontite) et

cardio-vasculaire (augmentation de la mortalité de 16% (14–19%) sans parodontite à 22% (19–27%) avec parodontite).

Etude	Type d'étude	Population	Définition MRC	Définition parodontite	Résultats
Ruokonen et al, 2016 Finlande	Transversale prospective Suivi : 13 ans	144 participants avec MRC (65 décédés, 79 survivants à 13 ans)	DFG < 20ml / min/ 1.73m2 (KDOQI)	Parodontite modérée (CDC/AAP, Page & Eke, 2007)	La parodontite présente une association avec la mortalité toutes causes confondues chez les patients atteint de MRC (HR 1.7, 95% IC 1.02-2.83, P = 0.042).
Sharma et al, 2016 Grande-Bretagne	Transversale Etude NHANES III Suivi : 14.3 ans	13794 participants (861 avec MRC)	DFGe < 60ml / min/ 1.73m2 (Stades 3-5)	CDC/AAP, Page & Eke, 2007	Après ajustement, la mortalité toutes causes confondues chez des patients avec MRC augmente de 32% sans parodontite à 42 % en présence d'une parodontite et la mortalité cardio-vasculaire de 16% à 22%.
Ricardo et al, 2015 Etats-Unis	Transversale Etude NHANES III Suivi : 14 ans	10755 participants (1335 avec MRC)	DFGe < 60ml / min/ 1.73m2 Ou ACR ≥ 30mg/g	Parodontite modérée, sévère (CDC/AAP, Page & Eke, 2007)	La MRC et la parodontite sont associées individuellement et de manière combinée à la mortalité toutes causes confondues (HR parodontite + MRC 2.07, 95% IC 1.65 - 2.59) et cardio-vasculaire (HR parodontite + MRC 2.11 (1.52 - 2.94)).

Tableau 7 : Caractéristiques des études portant sur l'association entre MRC, parodontite et mortalité toutes causes confondues et cardio-vasculaire

MRC : maladie rénale chronique ; DFG : débit de filtration glomérulaire ; DFGe : débit de filtration glomérulaire estimé ; KDOQI : Kidney Disease Outcomes Quality Initiative ; ACR : ratio albumine-créatine ; HR : hazard ratio ; IC : intervalle de confiance

5. Effet du traitement parodontal sur différents marqueurs chez le patient atteint d'une maladie rénale chronique

5.1. Description des études inclues

Dans le but d'évaluer l'effet du traitement parodontal sur la fonction rénale et d'autres marqueurs associés à la MRC, une recherche sur les différentes bases de données a été entreprise (tableau 8). Seulement 7 études ont répondu aux critères recherchés, dont deux se basant sur la même population (Artese et al. 2010 et Artese et al. 2012). Une seule étude clinique randomisée a évalué l'effet du traitement parodontal non chirurgical chez des patients atteint de MRC (enseignement à l'hygiène orale, détartrage-surfaçage), par rapport à l'absence de traitement. Il a donc été impossible d'entreprendre une méta-analyse.

5.2. Effets du traitement parodontal sur la fonction rénale

L'évolution du DFG a été analysée dans trois études (Almeida et al. 2016 ; Artese et al. 2010 ; Graziani et al. 2010). Des résultats variables ont été trouvés : Almeida et al a rapporté une amélioration du DFGe de 34.6 (27-44.7) mL/min/1.73 m2 initialement présent à 37.6 (28.6-56) mL/min/1.73 m2 6 mois après le traitement parodontal, contrairement à Graziani et al qui n'avait pas mis en évidence une amélioration (de 72.8 (9.0) mL/min/1.73 m2 au départ à 68.6 (13.1) mL/min/1.73 m2 6 mois après traitement).

5.3. Effets du traitement parodontal sur différents marqueurs nutritifs

L'évolution des marqueurs nutritionnels a été évaluée dans plusieurs études.
L'impact du traitement parodontal sur le taux d'albumine a été analysé dans deux études qui ont rapporté des résultats contradictoires (Almeida et al. 2016 ; Fang et al. 2015).
Trois études ont évalué la modification du taux de créatinine par le traitement parodontal (Fang et al. 2015 ; Artese et al. 2010 ; Graziani et al. 2010) et seulement une a trouvé une différence statistiquement significative (Fang et al. 2015).

5.4. Effets du traitement parodontal sur différents marqueurs de l'inflammation

L'effet du traitement parodontal sur la concentration de différents marqueurs de l'inflammation chez les patients souffrant de MRC a été analysé dans plusieurs études. Les cytokines pro-inflammatoires étudiées étaient par exemple l'IL-6 (Fang et al. 2015 ; Vilela et al. 2011) et la protéine C-réactive (CRP) (Fang et al. 2015 ; Vilela et al. 2011 ; Graziani et al. 2010). Fang et al et Vilela et al n'ont pas mis en évidence une amélioration de ces deux marqueurs de l'inflammation après traitement parodontal, contrairement à Graziani et al qui a rapporté une augmentation de la CRP la première semaine post-traitement.

Etudes	Type d'étude	Critères d'inclusion	Test	Témoin	Traitement	Suivi	Résultats
Almeida et al, 2016 Brésil	Essai clinique	Parodontite chronique sévère généralisée (Armitage, 1999) et MRC (stades 3 et 4)	26 patients	Pas de groupe témoin	EHO, DSC (instruments manuels et ultrasonores)	3 et 6 mois	Amélioration considérable du DFGe et réduction de la concentration d'ADMA, mais pas de modifications de TG, CT et Alb.
Fang et al, 2015 Chine	Etude randomisée contrôlée	Parodontite généralisée (Armitage, 1999) et maladie rénale chronique terminale	48 participants	49 participants	Test : EHO, DSC (instruments manuels et ultrasonores) au départ ; prophylaxie supragingivale à 3 mois Témoin : Pas de traitement parodontal	6 semaines, 3 mois et 6 mois	Après traitement, le groupe 'test' présente des taux plus faibles de LnhsCRP et Cr (6 semaines, 3 et 6 mois), Alb, BUN et Tf (3 et 6 mois), IL-6 et ferritine (6 mois). Il n'y a pas de différences entre les deux groupes pour les taux de lipides métaboliques (CT, TG, HDL-C, LDL-C).
Lee et al, 2013 Chine	Rétrospective	177320 patients avec maladie parodontale	35 496 patients	141 824 patients	Test : au moins 3 chirurgies parodontales Témoin : Pas de traitement parodontal chirurgical	12 ans	Le risque de développer une MRCT est plus faible dans le groupe test que dans le groupe témoin. Le traitement parodontal réduit le risque de MRCT chez les patients présentant des comorbidités.
Artese et al, 2012 Brésil	Essai clinique	30 patients avec parodontite chronique (≥ 4 sites dans 3 dents différentes avec perte d'attache ≥ 4 mm et saignement au sondage)	16 patients MRC (Stades 1 - 4)	14 patients sans MRC	EHO, DSC (manuel)	3 mois	Après traitement, des concentrations élevées de pathogènes ont persisté dans le microbiote de patients souffrant d'une MRC.
Vilela et al, 2011 Brésil	Essai clinique	56 patients avec parodontite chronique modérée à sévère (≥2 dents avec profondeur de poche ≥5 mm, et au moins 1 site avec une perte d'attache ≥6 mm, et perte d'os alvéolaire mis en évidence sur la radiographie)	36 patients MRC	20 patients sans maladie systémique et fonction rénale normale	EHO, DSC (instruments manuels et ultrasonores) au départ; EHO et prophylaxie supragingivale à chaque visite	15 jours, 1, 2 et 3 mois	Après traitement parodontal, les taux de Prohepcidin, IL-6, et us-CRP ont diminué de manière statistiquement significative dans les deux groupes.

Artese et al, 2010 Brésil	Essai clinique	40 patients avec parodontite chronique (≥ 4 sites dans 3 dents différentes avec perte d'attache ≥ 4 mm et saignement au sondage)	21 patients MRC (Stades 1 - 4)	19 patients sans MRC	EHO, DSC (manuel)	3 mois	Le traitement parodontal a un effet bénéfique sur le DFG mais sans différences entre les deux groupes en terme de DFG ou créatinine après traitement.
Graziani et al, 2010 Italie	Essai clinique	Parodontite chronique généralisée (profondeur de poche ≥ 5 mm pour ≥ 30 % des sites) et patients sans maladie systémique	19 participants	Pas de groupe témoin	EHO, DSC (instruments manuels et ultrasonores)	1, 7 jours, 1, 3 et 6 mois	Aucune différence statistiquement significative est observée pour le taux d'urée, de créatinine et DFG. La cystatine C décroît de manière statistiquement significative après 30 jours ($p<0.01$). Certains marqueurs systémiques croissent (CRP, D-dimer, SAA et fibrinogène) un jour après le traitement.

Tableau 8 : Caractéristiques des études portant sur les effets du traitement parodontal sur la fonction rénale

MRC: maladie rénale chronique; EHO: enseignement à l'hygiène orale; DSC: détartrage-surfaçage-curetage; DFGe: débit de filtration glomérulaire estimé; ADMA (Asymmetric dimethylarginine): diméthylarginine asymétrique; TG: triglycérides; CT: cholestérol total; Alb: albumine; LnhsCRP (Ln-transformed high-sensivity C-reactive protein): protéine C réactive de haute sensibilité transformé par logarithme; Cr: créatinine; BUN (Blood urea nitrogen): azote uréique sanguin; Tf: transferrine; IL-6: interleukine-6; HDL-C: high-density lipoprotein cholestérol; LDL-C : Low-density lipoprotein cholestérol; MR: Modification du régime alimentaire; SAA (Serum amyloid A): amyloïde A sérique

IV. Discussion

1. Magnitude de l'association entre maladie rénale chronique et parodontite

Cette méta-analyse a mis en évidence une association entre MRC et parodontite avec des ORs de 1.62 à 2.63 selon les études prises en compte. L'impact de l'association a eu tendance à augmenter avec la sévérité de la parodontite. Ce résultat a donc mis en avant l'effet négatif de la parodontite et en particulier de sa sévérité sur la MRC. La parodontite semblerait être indépendamment associée à la MRC, puisqu'après ajustement avec de nombreux facteurs de risque, l'impact de l'association est resté positif et statistiquement significatif. L'impact de l'association entre ces deux pathologies est similaire à celle d'autres facteurs de risque de la MRC, tels le syndrome métabolique (OR=1.55 (1.34-1.80)) (Thomas et al. 2011), le tabac (OR=1.51 (1.06-2.15)) (Jones Burton et al. 2007), l'hypertension (OR=1.57 (1.17-2.12)) ou le diabète (OR 2.38 (1.45-3.92)) (Fox et al. 2004), illustrant ainsi l'importance du dépistage et de la prise en charge parodontale des patients atteints ou à risque de MRC.

2. Multitude des définitions et critères diagnostiques utilisés

L'hétérogénéité des définitions et des critères diagnostiques utilisés dans les différentes études a rendu celles-ci difficilement comparables et aurait pu modifier la magnitude de l'association. Cette hétérogénéité constitue un biais d'interprétation des résultats. C'est pour cela qu'une sous-analyse portant uniquement sur des études avec des définitions et critères diagnostiques « sûrs » a été entreprise. Celle-ci a rapporté un OR de 1.62 pour la parodontite modérée à sévère et donc une magnitude d'association légèrement réduite. Ce point avait été souligné par Borgnakke et al. (Borgnakke et al. 2013) comme une limitation majeure des précédents travaux entrepris sur le sujet. Par ailleurs, il est important de noter que ceci est un point fréquent de discussion autour des publications en parodontologie. L'utilisation de nouveaux critères de définition ou diagnostiques systématisés nous permettra dans le futur de pouvoir mieux généraliser certaines études à l'ensemble d'une population.

3. Analyse de la direction d'association

Les études transversales n'ont pas permis de définir la direction de l'association (unilatérale ou bilatérale), mais ont rapporté que la parodontite pourrait être un indicateur de risque de la MRC (Borgnakke et al. 2013). Une étude supplémentaire portant uniquement sur des études longitudinales a été conduite dans le but de mettre en évidence la direction de l'association. Celle-ci a montré un OR statistiquement significatif de 1.82. La parodontite semblerait donc bien être un facteur de risque de la MRC.
Cependant, de nombreuses études émettent l'hypothèse que l'association entre les deux pathologies pourrait être bilatérale (Fisher et al. 2010). En raison d'un nombre insuffisant d'études longitudinales portant sur l'effet de la MRC sur la parodontite, les preuves scientifiques sont actuellement insuffisantes pour confirmer cette hypothèse. Effectivement, des études longitudinales portant sur l'effet de la MRC sur la parodontite devraient être entreprises.

4. Complexité et pluralité des mécanismes pouvant lier ces deux maladies

Les mécanismes pouvant lier ces deux pathologies sont complexes et multiples. Différentes hypothèses biologiques sont énoncées reliant ces deux pathologies (Figure 17). La parodontite pourrait être un facteur pathogénique de la MRC selon plusieurs mécanismes. Tout d'abord, la dissémination via la circulation sanguine de bactéries parodonto-pathogènes, de leurs facteurs de virulence solubles et de cytokines pro-inflammatoires présents dans la poche parodontale pourrait affecter la fonction endothéliale et rénale (Ismail et al. 2013).

L'inflammation est un facteur de risque avéré de la MRC. L'élévation de certains marqueurs de l'inflammation, tels l'IL-6 ou le TNFa, est liée à la prévalence et à l'incidence de la MRC (Shankar et al. 2011). Les cytokines pro-inflammatoires pourraient avoir des effets nuisibles sur le rein en entraînant une augmentation de la perméabilité glomérulaire aux protéines, et donc une filtration rénale de protéines plasmatiques accrue aboutissant à une libération de cytokines dans le tissu rénal.

Ceci conduit à une prolifération des fibroblastes, une fibrogenèse, et donc une altération progressive de la fonction rénale (Remuzzi et al. 2002). La parodontite est également associée à une dysfonction endothéliale (Tonetti & Van Dyke, 2013), processus jouant un rôle clé dans la pathogenèse de la MRC (Webster et al. 2016).

A l'opposé, la MRC pourrait également avoir un effet sur la parodontite, expliquant sa prévalence plus élevée chez les patients atteint de MRC. Par exemple, l'urémie associée à la MRC entraîne une dysfonction immunitaire. Celle-ci augmente la susceptibilité aux maladies opportunistes, et donc potentiellement à la parodontite (Akar et al. 2011). La MRC est aussi associée à des troubles de la structure osseuse, à un métabolisme osseux réduit, et à un métabolisme de la vitamine D perturbé (KDIGO, 2013). L'ostéoporose se développe fréquemment chez des patients atteint de MRC (KDIGO, 2009). Ces paramètres sont reconnus comme des facteurs de risque de la parodontite (Genco & Borgnakke, 2013 ; Schulze Spate et al. 2015).
Au niveau salivaire, la MRC entraîne également certaines modifications telles que l'élévation de l'urée et des ions phosphate salivaires qui pourraient augmenter la formation de tartre (Akar et al. 2011) et donc favoriser l'apparition de la parodontite.

Enfin, le diabète, l'hypertension et les maladies cardio-vasculaires, tous associés à la parodontite et à la MRC, pourraient être des facteurs médiateurs entre les deux pathologies (Han et al. 2013 ; Fisher et al. 2011 ; Linden et al. 2013).

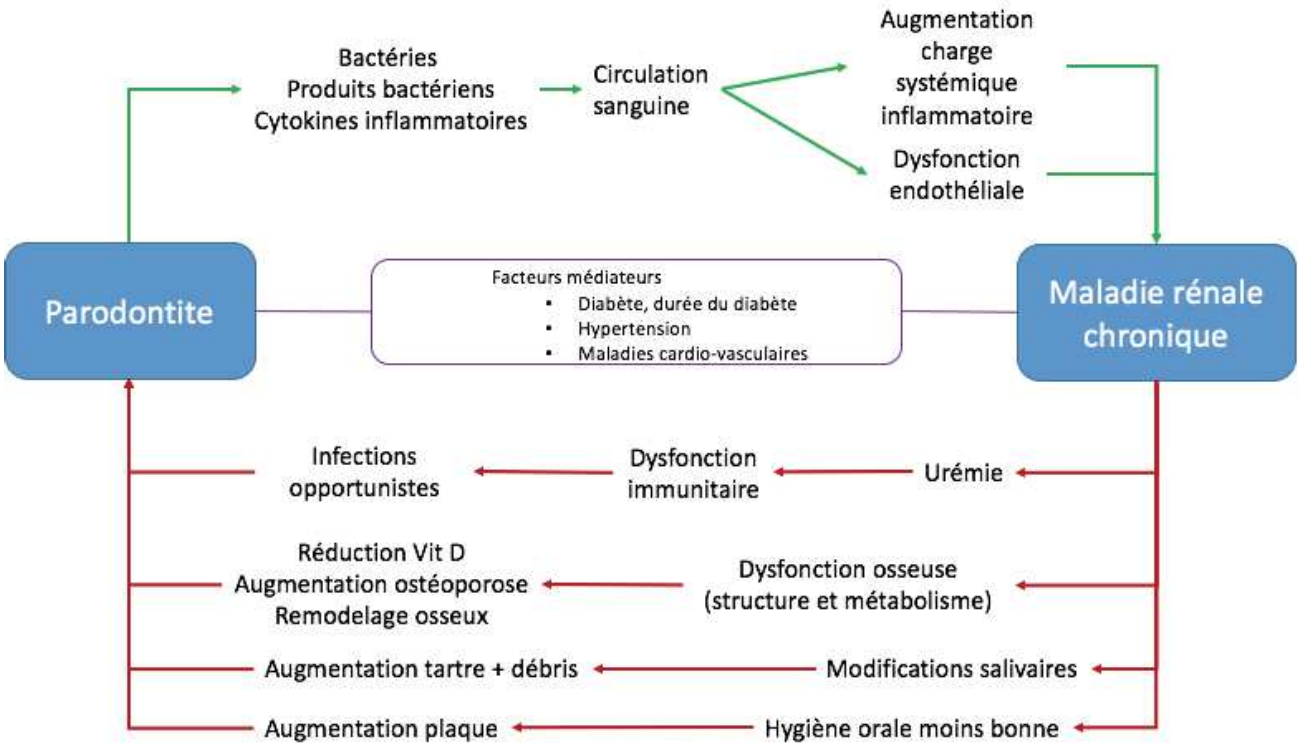


Figure 17 : Résumé des mécanismes pouvant expliquer la relation bilatérale entre la maladie rénale chronique et la parodontite

L'ensemble de ces pathologies présente des mécanismes pathogéniques communs, comme la dysfonction endothéliale, la dyslipidémie, une charge inflammatoire systémique augmentée, un taux de facteurs prothrombiques élevé et un stress oxydatif accru (Figure 18). La MRC, l'hypertension, (Moody et al. 2012) ou le diabète (Tabit et al. 2010) favorisent également une dysfonction endothéliale.

Ainsi, les patients atteints d'une parodontite présentent un profil lipidique à risque d'athérosclérose, caractérisé par une dyslipidémie (concentrations lipidiques sériques plus élevées (cholestérol, low density lipoprotein cholestérol (LDL-cholestérol), LDL-cholestérol de basse densité, triglycérides) et plus basses de HDL cholestérol) et des modifications des lipides sériques induites par les bactéries (Schenkein & Loos, 2013).

Le diabète engendre également une dyslipidémie. Certaines molécules inflammatoires, telles IL-6 ou TNF-alpha, associées à l'hyperglycémie, sont responsables d'une résistance à l'insuline chez le patient diabétique (Nishimura et al.

2007). Cette résistance à l'insuline peut causer une hyperglycémie, une hyperinsulinémie et une dyslipidémie.
Des métabolismes lipidiques et glucidiques perturbés peuvent induire une dysfonction endothéliale (Van den Oever et al. 2010) et différentes pathologies, telles la maladie cardiovasculaire ou l'hypertension (Bullon et al. 2014). La dyslipidémie est également un facteur de risque connu lié au développement et à la progression de la MRC (McMahon et al. 2014).

L'ensemble de ces pathologies induisent une augmentation du nombre de cytokines pro-inflammatoires locales et systémiques. Celles-ci sont associées à un grand nombre de maladies systémiques (Nishimura et al. 2007 ; Schenkein & Loos, 2013 ; Tsioufis et al. 2011). Cependant, ces cytokines inflammatoires sont non spécifiques et il est difficile de déterminer dans quelle mesure la charge inflammatoire d'une pathologie contribue à la pathogenèse d'une autre (Cullinan & Seymour, 2013 ; Blaizot et al. 2009 ; Tsioufis et al. 2011).
Par exemple, les cytokines pro-inflammatoires circulantes, initialement présentes dans la poche parodontale (protéine C-réactive, IL-1, 6, TNF-alpha) peuvent initier une réponse inflammatoire aiguë du foie (libération de protéine-C réactive du foie) (Cullinan & Seymour, 2013 ; Schenkein & Loos, 2013). La charge inflammatoire systémique de l'hôte se trouve augmentée. Celle-ci engendre un risque plus important de développer une maladie cardiovasculaire (Cullinan & Seymour, 2013 ; Schenkein & Loos, 2013), un diabète (dû à une insulino-résistance augmentée) (Cullinan & Seymour, 2013) ou une hypertension (Tsioufis et al. 2011).
La MRC est connue pour augmenter la charge inflammatoire systémique qui pourrait avoir un impact sur ces différentes pathologies, telles l'hypertension ou les maladies cardiovasculaires (Gansevoort et al. 2013).
L'hyperglycémie chez le patient diabétique engendre également un état inflammatoire exacerbé avec des productions accrues d'IL-6 et TNF-a, pouvant augmenter la sévérité de la parodontite (Nishimura et al. 2007). L'hyperglycémie favorise la parodontite chronique en entraînant une perturbation de la fonction des macrophages et neutrophiles, une altération des vaisseaux, en particulier ceux du parodonte, et une détérioration des capacités de cicatrisation (Cullinan & Seymour, 2013). Elle est également un facteur de risque de la maladie cardio-vasculaire (Tuttle

et al. 2014) et de la MRC (KDIGO, 2013). De plus, en cas de parodontite, le risque de complications liées au diabète, comme la MRC terminale, est trois fois plus élevé (Cullinan & Seymour, 2013).

L'action de facteurs prothrombiques et hémostatiques, tel le fibrinogène, peut-être une voie pathogénique commune entre ces différentes pathologies. Le taux plasmatique du fibrinogène est corrélé à différentes pathologies, comme la parodontite, et la MRC (Moody et al. 2012) et est associé au développement de l'atherosclérose (Schenkein & Loos, 2013), de l'hypertension (Tsioufis et al. 2011) ou de la MRC par son action sur la cascade de coagulation et en favorisant potentiellement la fibrose tubulo-interstitielle (Amdur et al. 2016).

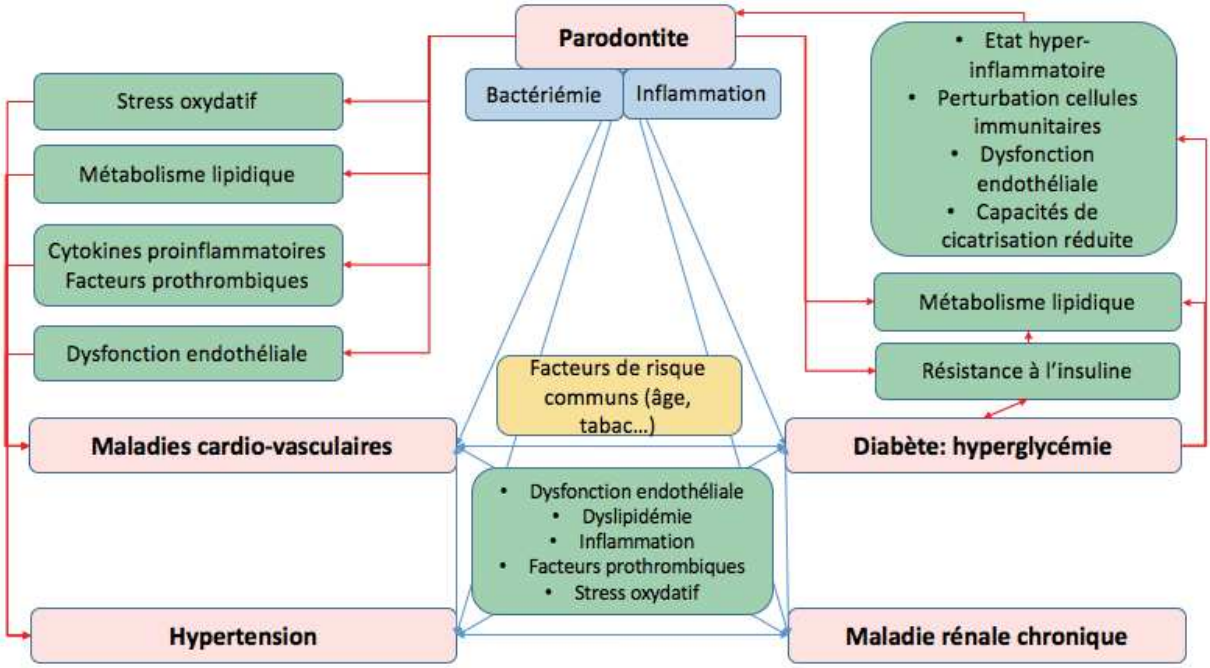


Figure 18 : Explications biologiques possibles quant au lien entre la maladie rénale chronique, le diabète et leur facteurs médiateurs

5. Impact de la parodontite associée à la MRC sur la mortalité

La mortalité cardio-vasculaire est la première cause de décès dans le monde tous âges confondus. La MRC est la 18e cause de mortalité dans le monde et le nombre de décès dû à la MRC a doublé entre 1990-2010 (Lozano et al. 2012).

La mortalité toutes causes confondues et cardio-vasculaire est influencée par différentes pathologies telle la MRC (Matshushita et al. 2010). Les deux marqueurs diagnostiques de la MRC, le DFG et le ratio créatinine-albumine, sont associés à la mortalité. Le risque de mortalité dépend de la sévérité de la MRC: le risque d'arrêt cardiaque augmente de 7% pour chaque diminution de 10ml/min/1.73m2 et de 10% pour chaque augmentation de 25mg/mmol du ratio albumine - créatinine (Webster et al. 2016). Le risque de mortalité toutes causes confondues et cardiovasculaire est jusqu'à 3 fois plus élevé par rapport à des patients avec des valeurs des DFG et ACR optimales (Matshushita et al. 2010) (Figure 19).

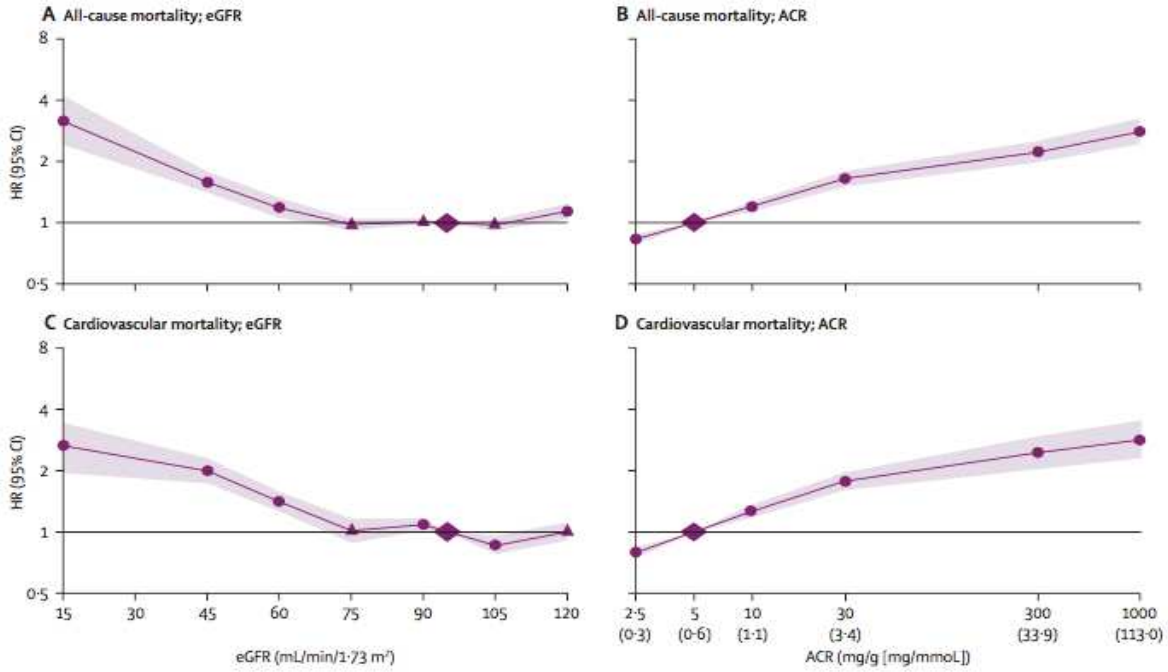


Figure 19 : « Hazard ratio » de la mortalité toute cause confondues et cardiovasculaire selon la variation du débit de filtration glomérulaire et du ratio albumine créatinine

Les points correspondent aux valeurs statistiquement significatives et les triangles aux valeurs non statistiquement significatives.

HR : hazard ratio, CI : intervalle de confiance, ACR : ratio albumine créatinine (Matshushita et al. 2010)

Le débit de filtration glomérulaire et l'albuminurie associés ont un effet addititionnel sur le taux de mortalité. Le risque de mortalité toutes causes confondues est 7 fois plus élevé en cas d'appartenance aux catégories DFG 15-29 ml/min/1.73m2 + ACR ≥ 300mg/g, par rapport à un individu avec des valeurs de DFG et ACR optimales. Le risque de mortalité cardio-vasculaire est 9.5 fois plus élevé pour les mêmes catégories par rapport aux individus sains (Matshushita et al. 2010).
De plus, les patients présentant une MRC ont 5-10 fois plus de risque de mourir prématurément que de progresser vers l'insuffisance rénale terminale (Webster et al. 2016).

La parodontite est également associée à la mortalité toutes causes confondues et cardio-vasculaire (Hansen et al. 2016 ; Linden et al. 2012). Selon les études, la parodontite est associée à une augmentation du taux de mortalité toutes causes confondues de 36% à 217% et cardio-vasculaire de 38% à 202% (Sharma et al. 2016 ; Hansen et al. 2016). Le taux de mortalité est dépendant de la sévérité de la parodontite (Linden et al. 2012). Une augmentation de 1 mm de la profondeur de poche ou de 1 mm de la perte d'attache semble être responsable d'un accroissement de la mortalité toutes causes confondues respectivement de 17% et 9% et de la mortalité cardio-vasculaire de 21% et 5% (Sharma et al. 2016).

Le risque de mortalité peut être accru par l'action combinée de ces différentes pathologies (Ruokonen et al. 2016 ; Sharma et al. 2016 ; Ricardo et al. 2015).
Après ajustement aux principaux facteurs de risque, la présence d'une parodontite chez un patient atteint d'une MRC accroît le risque de mortalité décennale de 9%. Cette augmentation est similaire à celle induite par d'autres facteurs de risque, tels le diabète (9%), supérieure à celle induite par l'hypertension (2%) ou inférieure à celle induite par le tabac (26%) (Sharma et al. 2016).
La présence d'une parodontite chez un patient souffrant d'une MRC augmente le risque de mortalité décennale cardio-vasculaire de 6%, similaire à celui engendré par le diabète (8%), l'hypertension (5%), mais inférieur à celui du tabac (17%) (Sharma et al. 2016).
Ces pourcentages sont contradictoires avec ceux obtenus par deux méta-analyses portant sur ce sujet qui ont montré que la présence d'une hypertension (Mahmoodi et

al. 2012) ou d'un diabète (Fox et al. 2012) chez un patient souffrant de MRC n'entraînerait pas de modification significative de la mortalité toutes causes confondues et cardio-vasculaire. Cependant, ces deux méta-analyses ont rapporté certaines limitations à leur analyse qui pourraient induire une sous–estimation de l'impact du diabète et de l'hypertension sur la mortalité chez le patient présentant une MRC.

Dans ce contexte, un plus grand nombre d'études portant sur l'association entre parodontite, MRC et mortalité, stratifiées selon les différents facteurs de risques de la MRC et la sévérité de la parodontite, devrait être entrepris.

6. Effets du traitement parodontal

Le traitement parodontal semble améliorer la fonction rénale (Almeida et al. 2016; Artese et al. 2010) en entraînant une augmentation du DFG et une diminution du taux de créatinine. Une explication biologique probable pour cette amélioration de la fonction rénale est la diminution de la charge inflammatoire systémique (Fang et al. 2015) et une amélioration de la fonction endothéliale grâce au traitement parodontal (Tonetti et al. 2007 ; Fang et al. 2015). Après une augmentation transitoire des médiateurs inflammatoires et prothrombiques et une diminution de la fonction endothéliale les 24-48 premières heures, liées à la bactériémie (Tonetti & Van Dyke, 2013), il entraine une amélioration des concentrations plasmatiques des marqueurs de l'inflammation (CRP, IL-6, TNFa), thrombotiques (fibrinogène) et métaboliques (triglycérides, cholestérol total, HDL-cholestérol, hémoglobine glyquée (HbA1c)) (Teeuw et al. 2014). Cette amélioration pourrait être maintenue 6 mois après le traitement (Teeuw et al. 2014 ; Fang et al. 2015). Ceci pourrait améliorer la microcirculation rénale et permettre une filtration rénale plus efficace.

Le traitement de la parodontite est associé à une réduction du taux d'ADMA (asymmetric dimethylarginine) 6 mois après le traitement parodontal (Almeida et al. 2016), un marqueur prédictif de la progression de la MRC et de la mortalité toutes causes confondues et cardio-vasculaire. ADMA est un inhibiteur endogène de la synthèse d'oxyde nitrique. Il cause une dysfonction endothéliale, une

vasoconstriction, une élévation de la pression sanguine et potentiellement une aggravation de l'athérosclérose (Schwedhelm & Börger, 2011). Il est trouvé en grande quantité chez le patient atteint de MRC dû en partie à sa dégradation perturbée par le stress oxydatif causé par la MRC, le diabète et les pathologies cardio-vasculaires associées (Schwedhelm & Börger, 2011). La parodontite pourrait améliorer la fonction endothéliale en ciblant la réduction d'ADMA.

Une augmentation significative des marqueurs nutritionnels, telle l'albumine, a été mise en évidence après traitement parodontal passant de 3.75 g/dl +/- 0.29 à 3.89 g/dl +/- 0.32 à 6 mois, comparée au groupe sans traitement qui présentait des valeurs <3.8 g/dl (Fang et al. 2015).
La MRC est associée à des troubles de la masse protéique et des réserves énergétiques, appelées déplétion protéino-énergétique (« protein-energy wasting »), qui est responsable d'une mortalité plus élevée chez les patients atteints de MRC. Celle-ci peut être causée par différents facteurs, tels l'inflammation systémique, la présence de comorbidités pouvant affecter le statut nutritionnel (diabète et maladies cardio-vasculaires) ou encore la consommation protéique inadéquate (Ikizler et al. 2013). La parodontite, par son association aux différents facteurs cités, pourrait contribuer à la déplétion protéino-énergétique chez le patient atteint de MRC (Akar et al. 2010). Un de critères diagnostique, mais non suffisant, de celle-ci est la concentration d'albumine sérique <3.8g/dl (Fouque et al. 2011).
Suite au traitement parodontal, le taux d'albumine est augmenté et est > 3.8g/dl dans l'étude de Fang et al. Le traitement parodontal semblerait donc améliorer le statut nutritionnel des patients atteints de MRC, probablement grâce à la diminution de l'inflammation systémique et à son effet bénéfique sur les pathologies systémiques associées. Il pourrait limiter la déplétion protéino-énergétique. Néanmoins, on ne peut pas conclure de manière certaine, puisque d'autres facteurs entrent également en compte dans l'évaluation de celle-ci.

Le traitement parodontal améliore la santé systémique, en particulier en agissant sur les facteurs médiateurs entre la MRC et la parodontite : le diabète, l'athérosclérose (Teeuw et al. 2014) et l'hypertension (Martin-Cabezas et al. 2016). Il permet de diminuer le taux de HbA1c avec des résultats stables durant 6 mois (Teeuw et al.

2014). Une revue Cochrane récente a montré que le traitement parodontal améliore le taux de HbA1c de 0.29% à 3-4 mois, mais sans preuves actuelles que le bénéfice est maintenu au-delà de 4 mois. Même si cette réduction semble modeste, elle pourrait être associée à une diminution de 10% du risque cardio-vasculaire (Simpson et al. 2015).

Le traitement parodontal permet de réduire le risque de maladies cardiovasculaires (Tonetti & Van Dyke, 2013) en améliorant la fonction endothéliale (Kinane & Bouchard, 2008), en diminuant la rigidité artérielle, la pression sanguine et la charge inflammatoire systémique (Vidal et al. 2013). La pression artérielle systolique est diminuée de 12.5mmHg et la pression artérielle diastolique de 10mmHg 6 mois post-traitement parodontal (Vidal et al. 2013). Une baisse de 10 mmHg de la pression systolique entraîne une réduction de 20% du risque cardio-vasculaire (RR 0.80, 0.77-0.83) et de 13% de la mortalité toutes causes confondues (RR 0.87, 0.84–0.91) (Ettehad et al. 2016).

7. Comparaison avec une méta-analyse précédemment conduite

Une seule méta-analyse a été entreprise précédemment portant sur l'association entre parodontite et MRC (Chambrone et al. 2013). Les auteurs ont rapporté un OR similaire à celui trouvé par notre méta-analyse (OR=1.65 (1.35 – 2.01), p< 0.001). Dans le but d'analyser une population plus large, des ORs ont été calculés lorsque le nombre des participants souffrant des différentes pathologies était disponible, résultant en un nombre d'étude inclues dans la méta-analyse plus élevé, comparé à celle réalisée par Chambrone et al (2013).

Contrairement à l'étude de Chambrone et al (2013), la présente méta-analyse a permis de définir des profils de patients particulier en fonction de la sévérité de l'atteinte parodontale à l'aide de sous-analyses selon la sévérité de la parodontite. Une des limitations de l'étude de Chambrone et al (2013) a consisté en l'absence d'études longitudinales inclues. C'est pour cela qu'une des sous-analyses a porté uniquement sur des études longitudinales et a mis en évidence une association significative entre MRC et parodontite.

L'hétérogénéité des définitions et des critères diagnostiques appliqués dans les différentes études pourrait modifier la force de l'association et restreindre son interprétation (Nibali et al. 2013). C'est dans ce contexte qu'une analyse portant uniquement sur les études avec un diagnostic « sûr » a été conduite, mettant en évidence un OR de 1.62 pour la parodontite modérée à sévère.

L'effet du traitement parodontal a été également évalué dans l'étude de Chambrone et al (2013) et les auteurs ont souligné un nombre restreint d'études randomisées. Effectivement, non pas seulement le nombre limité d'études randomisées, mais aussi les différents paramètres analysés dans celles-ci ont rendu impossible de réaliser une méta-analyse.

Après recherche dans les différentes bases de données, aucune précédente méta-analyse ou revue systématique a été trouvée traitant des effets de la parodontite associée à la MRC sur la mortalité.

8. Limitations de l'étude

Cette revue systémique et méta-analyse a analysé des études transversales, cas-témoins et longitudinales. Le nombre réduit d'études prospectives sur l'effet de la parodontite et de sa sévérité sur le développement ou la progression de la MRC réduit l'impact des conclusions. Les études transversales pourraient donner une évaluation du statut parodontal biaisée, puisqu'il s'agit d'une maladie chronique cyclique avec des phases d'activité et de quiescence. Le moment choisi du relevé des mesures parodontales pourrait influencer les résultats.

Il est difficile d'évaluer la validité des résultats des études portant sur l'impact de la MRC associée à la parodontite sur la mortalité, puisque le nombre d'études est limité. De plus, deux études parmi les trois inclues portent sur des populations similaires issues de la cohorte NHANES III. Cette étude a tendance à sous-estimer la prévalence de la parodontite jusqu'à 50%, puisque le diagnostic de la parodontite se base sur des mesures parodontales provenant seulement de deux quadrants

(«partial-mouth periodontal examination») (Eke et al. 2010). Ceci pourrait sous-estimer l'association entre parodontite, MRC et mortalité (Sharma et al. 2016).

Concernant l'évaluation de l'effet du traitement parodontal sur la fonction rénale, il est difficile de conclure, dû à un nombre restreint d'études randomisées et d'études portant sur les effets du traitement parodontal sur le débit de filtration glomérulaire ou l'albuminurie.

CONCLUSION

La maladie rénale chronique et la parodontite ont une prévalence mondiale élevée, un risque de mortalité et morbidité associées important, et en constante augmentation. Ces maladies chroniques touchent des populations similaires : des populations âgées, fumeuses, présentant de nombreuses comorbidités et partageant ainsi de nombreux facteurs de risque.

Le but de ce travail a été d'analyser l'impact de l'association entre maladie rénale chronique et parodontite à travers une évaluation systématique de la littérature et une méta-analyse et de définir les profils pathologiques les plus à risque. Les résultats de la méta-analyse portant sur l'association entre parodontite et maladie rénale chronique ont été dans un premier temps commentés et les mécanismes biologiques pouvant expliquer l'association entre ces deux pathologies ont été décrits. Des sous-analyses concernant l'association entre ces deux pathologies ont été entreprises, selon la sévérité de la parodontite, l'ajustement à différents facteurs de risques majeurs (diabète, hypertension, tabac…), le type d'étude (longitudinal) et les critères diagnostiques « sûrs » utilisées par les études inclues.

Par la suite, deux revues de littérature ont été entreprises évaluant d'une part l'impact de l'association entre maladie rénale chronique et parodontite sur la mortalité et d'autre part l'effet du traitement parodontal sur l'évolution de certains marqueurs associés à la fonction rénale. Conjointement, des explications biologiques quant aux effets du traitement parodontal ont été données. Une méta-analyse évaluant les effets du traitement parodontal sur différents marqueurs rénaux, inflammatoires, nutritionnels n'a pas pu être entreprise dû au nombre d'études inclues restreint et à la multitude des paramètres analysés.

La parodontite est associée à la maladie rénale chronique (ORs allant de 1.62 à 2.63). La sous-analyse portant sur les études longitudinales a permis de mettre en évidence que la parodontite est un facteur de risque de la maladie rénale chronique.

La force de leur association est similaire à celle d'autres facteurs de risque de la maladie rénale chronique, tels le tabac, le diabète ou l'hypertension.
Ces résultats sont en accord avec ceux obtenus lors d'une précédente méta-analyse réalisée en 2013 qui incluait un nombre plus faible d'études (Chambrone et al. 2013).

Il semble exister un profil de patient plus à risque de développer une maladie rénale chronique à savoir ceux présentant une atteinte parodontale sévère.

De nombreuses études suggèrent que non seulement la parodontite a une action sur la maladie rénale chronique, mais que leurs effets pourraient être réciproques, soit de manière directe ou indirecte par l'intermédiaire de facteurs de risque en communs et de pathologies médiatrices (hypertension, diabète et maladies cardio-vasculaires). De nombreux mécanismes pathogéniques communs relient ces différentes pathologies, comme la dysfonction endothéliale, l'inflammation systémique, la dyslipidémie ou le stress oxydatif.

Une des difficultés de cette méta-analyse a été de comparer les études inclues dans celle-ci et de vérifier la validité des résultats, puisqu'elles appliquaient différentes définitions de la parodontite. C'est pour cela qu'une liste de critères diagnostiques « sûrs » a été élaborée, inspirée par Nibali et al (Nibali et al. 2013) et qu'une sous-analyse a été entreprise en incluant uniquement les ORs provenant d'études appliquant ces critères diagnostiques. Celle-ci a également mis en évidence une association entre les deux pathologies. Cependant, cette classification est arbitraire, basée sur des seuils de définitions des pathologies plus ou moins reconnus. Un consensus sur la définition de la parodontite devrait être établi par la communauté scientifique pour développer des protocoles standardisés et pouvoir comparer des études avec des critères diagnostiques homogènes.
Contrairement à la parodontite, la classification des pathologies selon leur diagnostic « sûr » se base sur un consensus de la KDIGO (Kidney Disease | Improving Global Outcomes) et permet facilement d'évaluer la fiabilité des résultats dans les différentes études.

Concernant la revue systématique de littérature portant sur la mortalité, il a été montré que la parodontite, la maladie rénale chronique et leurs degrés de sévérité

sont fortement corrélés à la mortalité toutes causes confondues et cardio-vasculaire. Associées, le risque de mortalité semble être accru de 6%-9% pour la mortalité cardio-vasculaire et toutes causes confondues. Cette augmentation est similaire à celle engendrée par le diabète ou l'hypertension. Cependant, dû au faible nombre d'études inclues (3 dont 2 portant sur des populations similaires), il est difficile d'évaluer la validité de ces résultats. Il serait intéressant d'entreprendre un plus grand nombre d'études, en particulier stratifiées selon la sévérité de ces deux pathologies, qui permettraient de mieux définir l'impact de l'association et de leurs sévérités sur la mortalité.

Tout comme le traitement parodontal améliore la santé systémique des patients atteints de diabète et de maladies cardio-vasculaires, il peut également améliorer la santé systémique des patients atteints de maladie rénale chronique sur différents paramètres.

Il a été mis en évidence que le traitement parodontal permet de diminuer la charge inflammatoire systémique en évaluant la progression des marqueurs de l'inflammation CRP et IL-6. Il améliore la fonction endothéliale, visible par une diminution du taux d'ADMA. Il s'agit d'une molécule associée à la fonction endothéliale, présente en grande quantité chez le patient atteint de maladie rénale chronique.

Le traitement parodontal semble également améliorer l'état nutritionnel de ces patients, comme démontré dans certaines études par une augmentation de la concentration d'albumine sérique.

Enfin les résultats portant sur l'effet du traitement parodontal sur la fonction rénale sont variables, mettant en évidence soit une amélioration de la fonction rénale, soit aucune différence sur cette même fonction suite au traitement. Cette variabilité pourrait être due à la petite taille des échantillons de population étudiés et au nombre limité d'études analysant l'effet du traitement parodontal sur le débit de filtration glomérulaire ou l'albuminurie.

Le traitement des patients atteint de maladie rénale chronique reste un défi et malgré une plus grande connaissance et un diagnostic plus précoce de cette pathologie, la maladie rénale chronique est une cause majeure de mortalité et de morbidité dans le monde. La parodontite, et en particulier sa forme sévère, est un

facteur de risque modifiable de la maladie rénale chronique et une collaboration entre les néphrologues et les chirurgiens-dentistes est essentielle dans le but de minimiser l'impact de ce facteur de risque le plus précocement possible. Le diagnostic et le traitement de la parodontite par le chirurgien-dentiste des patients à risque ou atteints d'une maladie rénale chronique pourraient s'inscrire dans la prise en charge multidisciplinaire de la maladie rénale chronique, comme proposée pour les patients à risque de maladies cardiovasculaires (Friedewald et al. 2009) ou de diabète (Chapple et al. 2013).

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Akar, H., Akar, G. C., Carrero, J. J., Stenvinkel, P., & Lindholm, B. Systemic Consequences of Poor Oral Health in Chronic Kidney Disease Patients. Clinical Journal of the American Society of Nephrology. 2011 ; 6(1), 218–226.

Almeida, S., Figueredo, C. M., Lemos, C., Bregman, R., & Fischer, R. G. Periodontal treatment in patients with chronic kidney disease: a pilot study. Journal of Periodontal Research. 2016.

Amdur, R. L., Feldman, H. I., Gupta, J., Yang, W., Kanetsky, P., Shlipak, M., … the CRIC Study Investigators. Inflammation and Progression of CKD: The CRIC Study. Clinical Journal of the American Society of Nephrology. 2016 ; 11(9), 1546–1556.

Armitage, G. C. Development of a Classification System for Periodontal Diseases and Conditions. Annals of Periodontology. 1999 ; 4(1), 1–6.

Armitage, G. C., & Cullinan, M. P. Comparison of the clinical features of chronic and aggressive periodontitis. Periodontology 2000. 2010 ; 53(1), 12–27.

Artese, H. P. C., de Sousa, C. O., Torres, M. C. M. de B., Silva-Boghossian, C. M., & Colombo, A. P. V. Effect of non-surgical periodontal treatment on the subgingival microbiota of patients with chronic kidney disease. Brazilian Oral Research. 2012 ; 26(4), 366–372.

Artese, H. P. C., Sousa, C. O. de, Luiz, R. R., Sansone, C., & Torres, M. C. M. de B. Effect of non-surgical periodontal treatment on chronic kidney disease patients. Brazilian Oral Research. 2010 ; 24(4), 449–454.

Ausavarungnirun, R., Wisetsin, S., Rongkiettechakorn, N., Chaichalermsak, S., Udompol, U., & Rattanasompattikul, M. Association of dental and periodontal disease with chronic kidney disease in patients of a single, tertiary care centre in Thailand. BMJ Open. 2016 ; 6(7), e011836.

Axelsson, P., Albandar, J. M., & Rams, T. E. Prevention and control of periodontal diseases in developing and industrialized nations. Periodontology 2000. 2002 ; 29, 235–246.

Bandyopadhyay, D., Marlow, N. M., Fernandes, J. K., & Leite, R. S. Periodontal disease progression and glycaemic control among Gullah African Americans with type-2 diabetes. Journal of Clinical Periodontology. 2010 ; 37(6), 501–509.

Bartold, P. M., & Van Dyke, T. E. Periodontitis: a host-mediated disruption of microbial homeostasis. Unlearning learned concepts. Periodontology 2000. 2013 ; 62(1), 203–217.

Bastos, J. A., Diniz, C. G., Bastos, M. G., Vilela, E. M., Silva, V. L., Chaoubah, A., … Andrade, L. C. F. Identification of periodontal pathogens and severity of periodontitis in patients with and without chronic kidney disease. Archives of Oral Biology. 2011 ; 56(8), 804–811.

Blaizot, A., Vergnes, J.-N., Nuwwareh, S., Amar, J., & Sixou, M. Periodontal diseases and cardiovascular events: meta-analysis of observational studies. International Dental Journal. 2009 ; 59(4), 197–209.

Borawski, J., Wilczyńska-Borawska, M., Stokowska, W., & Myśliwiec, M. The periodontal status of pre-dialysis chronic kidney disease and maintenance dialysis patients. Nephrology, Dialysis, Transplantation. 2007 ; 22(2), 457–464.

Borgnakke, W. S. Periodontitis may be associated with chronic kidney disease, but current evidence is insufficient. The Journal of Evidence-Based Dental Practice. 2013 ; 13(3), 88–90.

Brito, F., Almeida, S., Figueredo, C. M. S., Bregman, R., Suassuna, J. H. R., & Fischer, R. G. Extent and severity of chronic periodontitis in chronic kidney disease patients: Periodontitis and chronic kidney disease. Journal of Periodontal Research. 2012 ; 47(4), 426–430.

Brotto, R. S., Vendramini, R. C., Brunetti, I. L., Marcantonio, R. A. C., Ramos, A. P. P., & Pepato, M. T. Lack of Correlation between Periodontitis and Renal Dysfunction in Systemically Healthy Patients. European Journal of Dentistry. 2011 ; 5(1), 8–18.

Bullon, P., Newman, H. N., & Battino, M. Obesity, diabetes mellitus, atherosclerosis and chronic periodontitis: a shared pathology via oxidative stress and mitochondrial dysfunction? Periodontology 2000. 2014 ; 64(1), 139–153.

CDC/AAP, Center for disease control and Prevention. National Health and Nutrition Examination Survey. [En ligne]. https://www.cdc.gov/nchs/nhanes/index.htm. Consulté le 25 décembre.

Chambrone, L., Foz, A. M., Guglielmetti, M. R., Pannuti, C. M., Artese, H. P. C., Feres, M., & Romito, G. A. Periodontitis and chronic kidney disease: a systematic review of the association of diseases and the effect of periodontal treatment on estimated glomerular filtration rate. Journal of Clinical Periodontology. 2013 ; 40(5), 443–456.

Chang, W.-P., Chang, W.-C., Wu, M.-S., Pai, J.-T., Guo, Y.-C., Chen, K.-C., … Hung, K.-S. Population-based 5-year follow-up study in Taiwan of osteoporosis and risk of periodontitis. Journal of Periodontology. 2014 ; 85(3), e24-30.

Chapple, I. L. C., Genco, R., & Working group 2 of joint EFP/AAP workshop. Diabetes and periodontal diseases: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. Journal of Clinical Periodontology. 2013 ; 40 Suppl 14, S106-112.

Chapple, I. L. C., Van der Weijden, F., Doerfer, C., Herrera, D., Shapira, L., Polak, D., … Graziani, F. Primary prevention of periodontitis: managing gingivitis. Journal of Clinical Periodontology. 2015 ; 42 Suppl 16, S71-76.

Chen, Y.-T., Shih, C.-J., Ou, S.-M., Hung, S.-C., Lin, C.-H., & Tarng, D.-C. Periodontal Disease and Risks of Kidney Function Decline and Mortality in Older People: A Community-Based Cohort Study. American Journal of Kidney Diseases. 2015 ; 66(2), 223–230.

Cozzolino, M., Gentile, G., Mazzaferro, S., Brancaccio, D., Ruggenenti, P., & Remuzzi, G. Blood pressure, proteinuria, and phosphate as risk factors for progressive kidney disease: a hypothesis. American Journal of Kidney Diseases. 2013 ; 62(5), 984–992.

Cullinan, M. P., & Seymour, G. J. Periodontal disease and systemic illness: will the evidence ever be enough? Periodontology 2000. 2013 ; 62(1), 271–286.

Dietrich, T., Sharma, P., Walter, C., Weston, P., & Beck, J. The epidemiological evidence behind the association between periodontitis and incident atherosclerotic cardiovascular disease. Journal of Periodontology. 2013 ; 84(4 Suppl), S70-84.

Dietrich, T., Walter, C., Oluwagbemigun, K., Bergmann, M., Pischon, T., Pischon, N., & Boeing, H. Smoking, Smoking Cessation, and Risk of Tooth Loss: The EPIC-Potsdam Study. Journal of Dental Research. 2015 ; 94(10), 1369–1375.

Eke, P. I., Dye, B. A., Wei, L., Slade, G. D., Thornton-Evans, G. O., Borgnakke, W. S., … Genco, R. J. Update on Prevalence of Periodontitis in Adults in the United States: NHANES 2009 to 2012. Journal of Periodontology. 2015 ; 86(5), 611–622.

Eke, P. I., Dye, B. A., Wei, L., Thornton-Evans, G. O. & Genco, R. J. Prevalence of Periodontitis in Adults in the United States: 2009 and 2010. Journal of Dental Research. 2012 ; 91(10), 914–920.

Eke, P. I., Page, R. C., Wei, L., Thornton-Evans, G., & Genco, R. J. Update of the Case Definitions for Population-Based Surveillance of Periodontitis. Journal of Periodontology. 2012 ; 83(12), 1449–1454.

Eke, P. I., Thornton-Evans, G. O., Wei, L., Borgnakke, W. S., & Dye, B. A. Accuracy of NHANES Periodontal Examination Protocols. Journal of Dental Research. 2010 ; 89(11), 1208–1213.

Ettehad, D., Emdin, C. A., Kiran, A., Anderson, S. G., Callender, T., Emberson, J., … Rahimi, K. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. Lancet. 2016 ; 387(10022), 957–967.

Fang, F., Wu, B., Qu, Q., Gao, J., Yan, W., Huang, X., … Liu, Y. The clinical response and systemic effects of non-surgical periodontal therapy in end-stage renal disease patients: a 6-month randomized controlled clinical trial. Journal of Clinical Periodontology. 2015 ;42(6), 537–546.

Fiorini, T., Musskopf, M. L., Oppermann, R. V., & Susin, C. Is there a positive effect of smoking cessation on periodontal health? A systematic review. Journal of Periodontology. 2014 ; 85(1), 83–91.

Fisher, M. A., Borgnakke, W. S., & Taylor, G. W. Periodontal disease as a risk marker in coronary heart disease and chronic kidney disease. Current Opinion in Nephrology and Hypertension. 2010 ; 19(6), 519–526.

Fisher, M. A., & Taylor, G. W. A Prediction Model for Chronic Kidney Disease Includes Periodontal Disease. Journal of Periodontology. 2009 ; 80(1), 16–23.

Fisher, M. A., Taylor, G. W., Papapanou, P. N., Rahman, M., & Debanne, S. M. Clinical and Serologic Markers of Periodontal Infection and Chronic Kidney Disease. Journal of Periodontology. 2008 ; 79(9), 1670–1678.

Fisher, M. A., Taylor, G. W., Shelton, B. J., Jamerson, K. A., Rahman, M., Ojo, A. O., & Sehgal, A. R. Periodontal Disease and Other Nontraditional Risk Factors for CKD. American Journal of Kidney Diseases. 2008 ; 51(1), 45–52.

Fisher, M. A., Taylor, G. W., West, B. T., & McCarthy, E. T. Bidirectional relationship between chronic kidney and periodontal disease: a study using structural equation modeling. Kidney International. 2011 ; 79(3), 347–355.

Fouque, D., Pelletier, S., Mafra, D., & Chauveau, P. Nutrition and chronic kidney disease. Kidney International. 2011 ; 80(4), 348–357.

Fox, C. S., Larson, M. G., Leip, E. P., Culleton, B., Wilson, P. W. F., & Levy, D. Predictors of new-onset kidney disease in a community-based population. JAMA. 2004 ; 291(7), 844–850.

Fox, C. S., Matsushita, K., Woodward, M., Bilo, H. J. G., Chalmers, J., Heerspink, H. J. L., … Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without diabetes: a meta-analysis. Lancet. 2012 ; 380(9854), 1662–1673.

Friedewald, V. E., Kornman, K. S., Beck, J. D., Genco, R., Goldfine, A., Libby, P., … Roberts, W. C. The American Journal of Cardiology and Journal of Periodontology Editors' Consensus: Periodontitis and Atherosclerotic Cardiovascular Disease††Published simultaneously in the Journal of Periodontology, the Official Journal of the American Academy of Periodontology. The American Journal of Cardiology. 2009 ; 104(1), 59–68.

Gansevoort, R. T., Correa-Rotter, R., Hemmelgarn, B. R., Jafar, T. H., Heerspink, H. J. L., Mann, J. F., … Wen, C. P. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. Lancet. 2013 ; 382(9889), 339–352.

Garcez, J., Limeres Posse, J., Carmona, I. T., Feijoo, J. F., & Diz Dios, P. Oral health status of patients with a mild decrease in glomerular filtration rate. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology. 2009 ; 107(2), 224–228.

Garofalo, C., Borrelli, S., Pacilio, M., Minutolo, R., Chiodini, P., De Nicola, L., & Conte, G. Hypertension and Prehypertension and Prediction of Development of Decreased Estimated GFR in the General Population: A Meta-analysis of Cohort Studies. American Journal of Kidney Diseases: The Official Journal of the National Kidney Foundation. 2016 ; 67(1), 89–97.

Genco, R. J., & Borgnakke, W. S. Risk factors for periodontal disease. Periodontology 2000. 2013 ; 62(1), 59–94.

Graziani, F., Cei, S., La Ferla, F., Vano, M., Gabriele, M., & Tonetti, M. Effects of non-surgical periodontal therapy on the glomerular filtration rate of the kidney: an exploratory trial. Journal of Clinical Periodontology. 2010 ; 37(7), 638–643.

Grubbs, V., Plantinga, L. C., Crews, D. C., Bibbins-Domingo, K., Saran, R., Heung, M., … Centers for Disease Control and Prevention CKD Surveillance Team. Vulnerable populations and the association between periodontal and chronic kidney disease. Clinical Journal of the American Society of Nephrology. 2011 ; 6(4), 711–717.

Grubbs, V., Vittinghoff, E., Beck, J. D., Kshirsagar, A. V., Wang, W., Griswold, M. E., … Young, B. Association Between Periodontal Disease and Kidney Function Decline in African Americans: The Jackson Heart Study. Journal of Periodontology. 2015 ; 86(10), 1126–1132.

Grubbs, V., Vittinghoff, E., Taylor, G., Kritz-Silverstein, D., Powe, N., Bibbins-Domingo, K., … Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Study Research Group. The association of periodontal disease with kidney function decline: a longitudinal retrospective analysis of the MrOS dental study. Nephrology, Dialysis, Transplantation. 2016 ; 31(3), 466–472.

Han, D.-H., Lim, S., & Kim, J.-B. The Association of Smoking and Diabetes With Periodontitis in a Korean Population. Journal of Periodontology. 2012 ; 83(11), 1397–1406.

Han, S. S., Shin, N., Lee, S. M., Lee, H., Kim, D. K., & Kim, Y. S. Correlation between periodontitis and chronic kidney disease in Korean adults. Kidney Research and Clinical Practice. 2013 ; 32(4), 164–170.

Hansen, G. M., Egeberg, A., Holmstrup, P., & Hansen, P. R. Relation of Periodontitis to Risk of Cardiovascular and All-Cause Mortality (from a Danish Nationwide Cohort Study). The American Journal of Cardiology. 2016 ; 118(4), 489–493.

Heitz-Mayfield, L. J. A., & Lang, N. P. Comparative biology of chronic and aggressive periodontitis vs. peri-implantitis. Periodontology 2000. 2010 ; 53, 167–181.

Heitz-Mayfield, L. J. A., & Lang, N. P. Surgical and nonsurgical periodontal therapy. Learned and unlearned concepts. Periodontology 2000. 2013 ; 62(1), 218–231.

Hill, N. R., Fatoba, S. T., Oke, J. L., Hirst, J. A., O'Callaghan, C. A., Lasserson, D. S., & Hobbs, F. D. R. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease - A Systematic Review and Meta-Analysis. PloS One. 2016 ; 11(7), e0158765.

Holtfreter, B., Albandar, J. M., Dietrich, T., Dye, B. A., Eaton, K. A., Eke, P. I., … Joint EU/USA Periodontal Epidemiology Working Group. Standards for reporting chronic periodontitis prevalence and severity in epidemiologic studies: Proposed standards from the Joint EU/USA Periodontal Epidemiology Working Group. Journal of Clinical Periodontology. 2015 ; 42(5), 407–412.

Huck, O., Saadi-Thiers, K., Tenenbaum, H., Davideau, J.-L., Romagna, C., Laurent, Y., … Roul, J. G. Evaluating periodontal risk for patients at risk of or suffering from atherosclerosis: Recent biological hypotheses and therapeutic consequences. Archives of Cardiovascular Diseases. 2011 ; 104(5), 352–358.

Ikizler, T. A., Cano, N. J., Franch, H., Fouque, D., Himmelfarb, J., Kalantar-Zadeh, K., … International Society of Renal Nutrition and Metabolism. Prevention and treatment of protein energy wasting in chronic kidney disease patients: a consensus statement by the International Society of Renal Nutrition and Metabolism. Kidney International. 2013 ; 84(6), 1096–1107.

Ioannidou, E., Hall, Y., Swede, H., & Himmelfarb, J. Periodontitis associated with chronic kidney disease among Mexican Americans: Periodontitis in Mexican-American CKD patients. Journal of Public Health Dentistry. 2013 ; 73(2), 112–119.

Ioannidou, E., & Swede, H. Disparities in Periodontitis Prevalence among Chronic Kidney Disease Patients. Journal of Dental Research. 2011 ; 90(6), 730–734.

Ioannidou, E., Swede, H., & Dongari-Bagtzoglou, A. Periodontitis Predicts Elevated C-reactive Protein Levels in Chronic Kidney Disease. Journal of Dental Research. 2011 ; 90(12), 1411–1415.

Ismail, G., Dumitriu, H. T., Dumitriu, A. S., & Ismail, F. B. Periodontal disease: a covert source of inflammation in chronic kidney disease patients. International Journal of Nephrology. 2013 ; 2013, 515796.

Iwasaki, M., Taylor, G. W., Nesse, W., Vissink, A., Yoshihara, A., & Miyazaki, H. Periodontal disease and decreased kidney function in Japanese elderly. American Journal of Kidney Diseases. 2012 ; 59(2), 202–209.

Iwasaki, M., Taylor, G. W., Sato, M., Nakamura, K., Yoshihara, A., & Miyazaki, H. Cystatin C-based estimated glomerular filtration rate and periodontitis. Gerodontology. 2016 ; 33(3), 328–334.

James, M. T., Hemmelgarn, B. R., & Tonelli, M. (2010). Early recognition and prevention of chronic kidney disease. Lancet. 2010 ;375(9722), 1296–1309.

Jepsen, K., & Jepsen, S. Antibiotics/antimicrobials: systemic and local administration in the therapy of mild to moderately advanced periodontitis. Periodontology 2000. 2016 ; 71(1), 82–112.

Jha, V., Garcia-Garcia, G., Iseki, K., Li, Z., Naicker, S., Plattner, B., … Yang, C.-W. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. Lancet. 2013 ; 382(9888), 260–272.

Jones-Burton, C., Seliger, S. L., Scherer, R. W., Mishra, S. I., Vessal, G., Brown, J., … Fink, J. C. Cigarette smoking and incident chronic kidney disease: a systematic review. American Journal of Nephrology. 2007 ; 27(4), 342–351.

Kassebaum, N. J., Bernabé, E., Dahiya, M., Bhandari, B., Murray, C. J. L., & Marcenes, W. Global burden of severe periodontitis in 1990-2010: a systematic review and meta-regression. Journal of Dental Research. 2014 ; 93(11), 1045–1053.

Keestra, J. a. J., Grosjean, I., Coucke, W., Quirynen, M., & Teughels, W. Non-surgical periodontal therapy with systemic antibiotics in patients with untreated chronic periodontitis: a systematic review and meta-analysis. Journal of Periodontal Research. 2015 ; 50(3), 294–314.

Khader, Y. S., Dauod, A. S., El-Qaderi, S. S., Alkafajei, A., & Batayha, W. Q. Periodontal status of diabetics compared with nondiabetics: a meta-analysis. Journal of Diabetes and Its Complications. 2006 ; 20(1), 59–68.

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD–MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease–mineral and bone disorder (CKD–MBD). Kidney International. 2009 ; 76 (Suppl 113): S1–S130.

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney inter. Suppl. 2013; 3: 1–150.

Kinane, D., Bouchard, P., & Group E of European Workshop on Periodontology. Periodontal diseases and health: Consensus Report of the Sixth European Workshop on Periodontology. Journal of Clinical Periodontology. 2008 ; 35(8 Suppl), 333–337.

Kinane, D. F., Attström, R., & European Workshop in Periodontology group B. Advances in the pathogenesis of periodontitis. Group B consensus report of the fifth European Workshop in Periodontology. Journal of Clinical Periodontology. 2005 ; 32 Suppl 6, 130–131.

Korte, D. L., & Kinney, J. Personalized medicine: an update of salivary biomarkers for periodontal diseases. Periodontology 2000. 2016 ; 70(1), 26–37.

Kshirsagar, A. V., Moss, K. L., Elter, J. R., Beck, J. D., Offenbacher, S., & Falk, R. J. Periodontal disease is associated with renal insufficiency in the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study. American Journal of Kidney Diseases. 2005 ; 45(4), 650–657.

Lee, C.-F., Lin, C.-L., Lin, M.-C., Lin, S.-Y., Sung, F.-C., & Kao, C.-H. Surgical treatment for patients with periodontal disease reduces risk of end-stage renal disease: a

nationwide population-based retrospective cohort study. Journal of Periodontology. 2014 ; 85(1), 50–56.

Levey, A. S., & Coresh, J. Chronic kidney disease. Lancet. 2012 ; 379(9811), 165–180.

Levey, A. S., Stevens, L. A., & Coresh, J. Conceptual model of CKD: applications and implications. American Journal of Kidney Diseases. 2009 ; 53(3 Suppl 3), S4-16.

Linden, G. J., Linden, K., Yarnell, J., Evans, A., Kee, F., & Patterson, C. C. All-cause mortality and periodontitis in 60-70-year-old men: a prospective cohort study. Journal of Clinical Periodontology. 2012 ; 39(10), 940–946.

Linden, G. J., Lyons, A., & Scannapieco, F. A. Periodontal systemic associations: review of the evidence. Journal of Clinical Periodontology. 2013 ; 40 Suppl 14, S8-19.

Liu, K., Liu, Q., Chen, W., Liang, M., Luo, W., Wu, X., … Yu, X. Prevalence and risk factors of CKD in Chinese patients with periodontal disease. PloS One. 2013 ; 8(8), e70767.

Lozano, R., Naghavi, M., Foreman, K., Lim, S., Shibuya, K., Aboyans, V., … Memish, Z. A. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet. 2012 ; 380(9859), 2095–2128.

Mahmoodi, B. K., Matsushita, K., Woodward, M., Blankestijn, P. J., Cirillo, M., Ohkubo, T., … Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without hypertension: a meta-analysis. Lancet. 2012 ; 380(9854), 1649–1661.

Martin-Cabezas, R., Seelam, N., Petit, C., Agossa, K., Gaertner, S., Tenenbaum, H., … Huck, O. Association between periodontitis and arterial hypertension: A systematic review and meta-analysis. American Heart Journal. 2016 ; 180, 98–112.

Matsushita, K., van der Velde, M., Astor, B. C., Woodward, M., Levey, A. S., de Jong, P. E., … Gansevoort, R. T. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis, Matshushita et al, Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium, Lancet, 2010. Lancet. 2010 ; 375(9731), 2073–2081.

McMahon, G. M., Preis, S. R., Hwang, S.-J., & Fox, C. S. Mid-adulthood risk factor profiles for CKD. Journal of the American Society of Nephrology. 2014 ; 25(11), 2633–2641.

Meguid El Nahas, A., & Bello, A. K. Chronic kidney disease: the global challenge. Lancet. 2005 ; 365(9456), 331–340.

Messier, M.-D., Emde, K., Stern, L., Radhakrishnan, J., Vernocchi, L., Cheng, B., … Papapanou, P. N. Radiographic periodontal bone loss in chronic kidney disease. Journal of Periodontology. 2012 ; 83(5), 602–611.

Meyle, J., & Chapple, I. Molecular aspects of the pathogenesis of periodontitis. Periodontology 2000. 2015 ; 69(1), 7–17.

Moher, D. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. Annals of Internal Medicine. 2009 ; 151(4), 264.

Moody, W. E., Edwards, N. C., Madhani, M., Chue, C. D., Steeds, R. P., Ferro, C. J., & Townend, J. N. Endothelial dysfunction and cardiovascular disease in early-stage chronic kidney disease: cause or association? Atherosclerosis. 2012 ; 223(1), 86–94.

National Heath, Lung and Blood Institute. The Atherosclerosis Risk in Communities Study (ARIC). [En ligne]. https://www.nhlbi.nih.gov/research/resources/obesity/population/aric.htm. Consulté le 25 décembre.

Nibali, L., Tatarakis, N., Needleman, I., Tu, Y.-K., D'Aiuto, F., Rizzo, M., & Donos, N. Association Between Metabolic Syndrome and Periodontitis: A Systematic Review and Meta-analysis. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2013 ; 98(3), 913–920.

Nishimura, F., Iwamoto, Y., & Soga, Y. The periodontal host response with diabetes. Periodontology 2000. 2007 ; 43, 245–253.

Page, R. C., & Eke, P. I. Case definitions for use in population-based surveillance of periodontitis. Journal of Periodontology. 2007 ; 78(7 Suppl), 1387–1399.

Pihlstrom, B. L., Michalowicz, B. S., & Johnson, N. W. Periodontal diseases. Lancet. 2005 ; 366(9499), 1809–1820.

Preshaw, P. M. Definitions of periodontal disease in research. Journal of Clinical Periodontology. 2009 ; 36(1), 1–2.

Preshaw, P. M., Alba, A. L., Herrera, D., Jepsen, S., Konstantinidis, A., Makrilakis, K., & Taylor, R. Periodontitis and diabetes: a two-way relationship. Diabetologia. 2012 ; 55(1), 21–31.

Remuzzi, G., Ruggenenti, P., & Perico, N. Chronic renal diseases: renoprotective benefits of renin-angiotensin system inhibition. Annals of Internal Medicine. 2002 ; 136(8), 604–615.

Reyes, L., Herrera, D., Kozarov, E., Roldá, S., & Progulske-Fox, A. Periodontal bacterial invasion and infection: contribution to atherosclerotic pathology. Journal of Periodontology. 2013 ; 84(4 Suppl), S30-50.

Ricardo, A. C., Athavale, A., Chen, J., Hampole, H., Garside, D., Marucha, P., & Lash, J. P. Periodontal disease, chronic kidney disease and mortality: results from the third National Health and Nutrition Examination Survey. BMC Nephrology. 2015 ; 16, 97.

Rosa, E. F., Corraini, P., Inoue, G., Gomes, E. F., Guglielmetti, M. R., Sanda, S. R., … Pannuti, C. M. Effect of smoking cessation on non-surgical periodontal therapy:

results after 24 months. Journal of Clinical Periodontology. 2014 ; 41(12), 1145–1153.

Ruokonen, H., Nylund, K., Furuholm, J., Meurman, J. H., Sorsa, T., Kotaniemi, K., … Heikkinen, A. M. Oral Health and Mortality in Patients With Chronic Kidney Disease. Journal of Periodontology. 2017 ; 88(1), 26–33.

Salam, S. N., Eastell, R., & Khwaja, A. Fragility fractures and osteoporosis in CKD: pathophysiology and diagnostic methods. American Journal of Kidney Diseases: The Official Journal of the National Kidney Foundation. 2014 ; 63(6), 1049–1059.

Salimi, S., Ng, N., Seliger, S. L., & Parsa, A. Periodontal disease, renal dysfunction and heightened leukocytosis. Nephron. Clinical Practice. 2014 ; 128(1–2), 107–114.

Sanz, M., Teughels, W., & Group A of European Workshop on Periodontology. Innovations in non-surgical periodontal therapy: Consensus Report of the Sixth European Workshop on Periodontology. Journal of Clinical Periodontology. 2008 ; 35(8 Suppl), 3–7.

Scannapieco, F. A., & Cantos, A. Oral inflammation and infection, and chronic medical diseases: implications for the elderly. Periodontology 2000. 2016 ; 72(1), 153–175.

Schenkein, H. A., & Loos, B. G. Inflammatory mechanisms linking periodontal diseases to cardiovascular diseases. Journal of Clinical Periodontology. 2013 ; 40 Suppl 14, S51-69.

Schulze-Späte, U., Turner, R., Wang, Y., Chao, R., Schulze, P. C., Phipps, K., … Dam, T.-T. Relationship of Bone Metabolism Biomarkers and Periodontal Disease: The Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Study. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2015 ; 100(6), 2425–2433.

Schwedhelm, E., & Böger, R. H. The role of asymmetric and symmetric dimethylarginines in renal disease. Nature Reviews. Nephrology. 2011 ; 7(5), 275–285.

Shankar, A., Sun, L., Klein, B. E. K., Lee, K. E., Muntner, P., Nieto, F. J., … Klein, R. Markers of inflammation predict the long-term risk of developing chronic kidney disease: a population-based cohort study. Kidney International. 2011 ; 80(11), 1231–1238.

Sharma, P., Dietrich, T., Ferro, C. J., Cockwell, P., & Chapple, I. L. C. Association between periodontitis and mortality in stages 3-5 chronic kidney disease: NHANES III and linked mortality study. Journal of Clinical Periodontology. 2016 ; 43(2), 104–113.

Sharma, P., Dietrich, T., Sidhu, A., Vithlani, V., Rahman, M., Stringer, S., … Chapple, I. L. C. The periodontal health component of the Renal Impairment In Secondary Care (RIISC) cohort study: a description of the rationale, methodology and initial baseline results. Journal of Clinical Periodontology. 2014 ; 41(7), 653–661.

Simpson, T. C., Weldon, J. C., Worthington, H. V., Needleman, I., Wild, S. H., Moles, D. R., … Iheozor-Ejiofor, Z. Treatment of periodontal disease for glycaemic control in

people with diabetes mellitus. The Cochrane Database of Systematic Reviews. 2015 ; (11), CD004714.

Sobrado Marinho, J. S., Tomás Carmona, I., Loureiro, A., Limeres Posse, J., García Caballero, L., & Diz Dios, P. Oral health status in patients with moderate-severe and terminal renal failure. Medicina Oral, Patologia Oral Y Cirugia Bucal. 2007 ; 12(4), E305-310.

Tabit, C. E., Chung, W. B., Hamburg, N. M., & Vita, J. A. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus: molecular mechanisms and clinical implications. Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders. 2010 ; 11(1), 61–74.

Tadakamadla, J., Kumar, S., & Mamatha, G. P. Comparative evaluation of oral health status of chronic kidney disease (CKD) patients in various stages and healthy controls. Special Care in Dentistry. 2014 ; 34(3), 122–126.

Teeuw, W. J., Slot, D. E., Susanto, H., Gerdes, V. E. A., Abbas, F., D'Aiuto, F., … Loos, B. G. Treatment of periodontitis improves the atherosclerotic profile: a systematic review and meta-analysis. Journal of Clinical Periodontology. 2014 ; 41(1), 70–79.

Thomas, G., Sehgal, A. R., Kashyap, S. R., Srinivas, T. R., Kirwan, J. P., & Navaneethan, S. D. Metabolic syndrome and kidney disease: a systematic review and meta-analysis. Clinical Journal of the American Society of Nephrology. 2011 ; 6(10), 2364–2373.

Thorman, R., Neovius, M., & Hylander, B. Clinical findings in oral health during progression of chronic kidney disease to end-stage renal disease in a Swedish population. Scandinavian Journal of Urology and Nephrology. 2009 ; 43(2), 154–159.

Tonetti, M. S., D'Aiuto, F., Nibali, L., Donald, A., Storry, C., Parkar, M., … Deanfield, J. Treatment of periodontitis and endothelial function. The New England Journal of Medicine. 2007 ; 356(9), 911–920.

Tonetti, M. S., Van Dyke, T. E., & working group 1 of the joint EFP/AAP workshop. Periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. Journal of Periodontology. 2013 ; 84(4 Suppl), S24-29.

Tsioufis, C., Kasiakogias, A., Thomopoulos, C., & Stefanadis, C. Periodontitis and blood pressure: the concept of dental hypertension. Atherosclerosis. 2011 ; 219(1), 1–9.

Tuttle, K. R., Bakris, G. L., Bilous, R. W., Chiang, J. L., de Boer, I. H., Goldstein-Fuchs, J., … Molitch, M. E. Diabetic kidney disease: a report from an ADA Consensus Conference. American Journal of Kidney Diseases. 2014 ; 64(4), 510–533.

Van den Oever, I. A. M., Raterman, H. G., Nurmohamed, M. T., & Simsek, S. Endothelial dysfunction, inflammation, and apoptosis in diabetes mellitus. Mediators of Inflammation. 2010 ; 792393.

Van Strydonck, D. A. C., Slot, D. E., Van der Velden, U., & Van der Weijden, F. Effect of a chlorhexidine mouthrinse on plaque, gingival inflammation and staining in gingivitis patients: a systematic review. Journal of Clinical Periodontology. 2012 ; 39(11), 1042–1055.

Vidal, F., Cordovil, I., Figueredo, C. M. S., & Fischer, R. G. Non-surgical periodontal treatment reduces cardiovascular risk in refractory hypertensive patients: a pilot study. Journal of Clinical Periodontology. 2013 ; 40(7), 681–687.

Vilela, E. M., Bastos, J. A., Fernandes, N., Ferreira, A. P., Chaoubah, A., & Bastos, M. G. Treatment of chronic periodontitis decreases serum prohepcidin levels in patients with chronic kidney disease. Clinics. 2011 ; 66(4), 657–662.

Webster, A. C., Nagler, E. V., Morton, R. L., & Masson, P. Chronic Kidney Disease. Lancet. 2016.

Wells G.A., Shea B., O'Connell D., Welch, V., Losos, M., Tugwell, P. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. [En ligne]. http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp. Consulté le 15 janvier 2017.

Yoshihara, A., Deguchi, T., Hanada, N., & Miyazaki, H. Renal function and periodontal disease in elderly Japanese. Journal of Periodontology. 2007 ; 78(7), 1241–1248.

Yoshihara, A., Iwasaki, M., Miyazaki, H., & Nakamura, K. Bidirectional relationship between renal function and periodontal disease in older Japanese women. Journal of Clinical Periodontology. 2016 ; 43(9), 720–726.

ANNEXES

ANNEXE 1 : Article « Association between periodontitis and chronic kidney disease : a systematic review and meta-analysis »

Abstract

Introduction: Several studies highlight an association between periodontitis and chronic kidney disease (CKD). The aim of this systematic review and meta-analysis was to evaluate the impact of this association (OR) and to define if specific patients'profile, depending on the severity of the periodontal disease, exists. Moreover, the effect of periodontal treatment on several renal, inflammatory, endothelial and nutritional markers in patients suffering from chronic kidney disease was evaluated.

Methods/design: Scientific databases were screened for relevant articles, focusing on the periodontal status of patients with CKD, published until October 2016. Afterwards, 17 articles were included in a meta-analysis and 7 in the review of literature focusing on the impact of periodontal treatment.

Results: An association between CKD and moderate-to-severe periodontitis was observed (OR, 1.90; IC 95%, 1.44 – 2.51), whose magnitude increased with the severity of the periodontitis (OR, 2.24; IC 95%, 1.57 – 3.20). The association remained after adjustment for major CKD risk factors, such as diabetes, hypertension or smoking (OR, 1.86; IC 95%, 1.53 – 2.26) and when only longitudinal studies were considered (OR, 1.76; IC 95%, 1.19 – 2.60).

Conclusion: This study showed that periodontitis and CKD are associated with an increasing trend when severity is considered. Therefore, a periodontal screening and treatment may be helpful in the management of patients with CKD. However, more studies should be conducted to determine the uni or bidirectional nature of the association and the clinical impact of periodontal treatment on specific markers of CKD.

Keywords: Periodontal diseases, chronic inflammation, risk factor, bacterial spreading, cytokines, meta-analysis

Summary:

This study highlighted that periodontitis, especially severe forms, should be considered as a risk factor for CKD. As periodontitis is a cost effectively treatable disease, periodontal screening and management should be considered for patients with CKD or at-risk.

For Peer Review

Introduction

Periodontal diseases, including gingivitis and periodontitis, are chronic inflammatory diseases of infectious origin affecting the tooth-supporting tissues (1),(2). Gingivitis is a reversible disease with high prevalence (50-90%) characterized by inflammation of the gums generally associated with bleeding while brushing (1). At contrary, periodontitis, affecting 46% of the US-population, is an irreversible disease (3) characterized by progressive destruction of tooth-supporting tissues including soft (gingiva) and hard tissues (alveolar bone, cementum) leading to loss of attachment with consequent tooth mobility and ultimately tooth loss (1). Chronic periodontitis is the most common type of periodontitis that displays a wide range in terms of severity, from mild to severe forms (2). Severe form affects 11% of the world-population and its prevalence increases with age to reach a plateau at 50 to 60 years of age(4).

This disease progresses slowly over decades and is influenced by several risk factors, including age, socio-economic conditions, education level, smoking, stress and several diseases affecting the host-immune response such as diabetes (5).

Over the last decades, an association between periodontitis and systemic diseases such as cardiovascular diseases has been reported with a magnitude of association varying according to the severity of periodontitis(6,7) but also with chronic kidney disease (CKD) (6).

CKD is defined as either the presence of kidney damage or a decreased kidney function (glomerular filtration rate [eGFR] <60 mL/min/1.73 m2) for 3 months or more with different stages of severity (8). Its prevalence is around 13% for the stages 1 to 5. Interestingly, periodontitis and CKD share common risk factors, such as age, smoking, poorly controlled diabetes or obesity (9). Moreover, both can be considered as major sources of morbidity and as independent risk factors for both cardiovascular diseases and all-cause related mortality (10) (11).

For Peer Review

The biological links between periodontal diseases and CKD are complex. Periodontal diseases contribute to the systemic inflammatory and infectious burden through cytokines and bacterial spreading and have been associated to endothelial dysfunction, a key mechanism involved in CKD (12). Interestingly, reducing inflammation and bacterial load by periodontal treatment seems to improve the kidney function (13), consequently, strengthening this hypothesis.

However, the variability of the definitions reported in the studies leads to difficulties in terms of comparisons (6) and current evidences are considered insufficient (14).

Therefore, the aim of this study was to evaluate, through a comprehensive review and a meta-analysis, the magnitude of the association between periodontal diseases and CKD in an adult population and to evaluate the potential effect of periodontal therapy on the clinical parameters related to kidney function.

For Peer Review

Methods

Protocol and search strategy

PRISMA guidelines were followed to conduct this systematic review and meta-analysis (15). Relevant studies were identified by searching the following databases: MEDLINE, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Science Direct and Web of Science from 2000 up to October 2016. Hand searching comprised of checking bibliographic references of included articles and related review articles. Independent search strategies were employed for each outcome as suggested by Borgnakke *et al.* (14): i) association between CKD and periodontitis, and ii) effect of treatment on kidney function. A typical search strategy, using Boolean operators and an asterisk symbol (*) as truncation, was employed to identify papers using MesH keywords and other free terms and adapted to each database and outcome (Box 1). The search was limited to publications in the English language.

Box 1. Search strategy:

Association between CKD and periodontitis:

(("Periodontitis" OR "Periodontal disease" OR "Periodont*" OR "probing pocket depth" OR "periodontal pocket" OR "gingivitis") AND ("chronic kidney disease" OR "CKD" OR "glomerular filtration rate" OR "renal function" OR "chronic renal failure"))

Effect of treatment:

(("Periodontitis" OR "Periodontal disease" OR "Periodont*" OR "probing pocket depth" OR "periodontal pocket" OR "gingivitis") AND (Intervention OR Therapy OR Treatment)) OR (Scaling and root planning OR SRP OR non-surgical periodontal therapy OR non-surgical therapy OR Periodontal treatment OR Periodontal therapy) AND ("chronic kidney disease" OR "CKD" OR "glomerular filtration rate" OR "renal function" OR "chronic renal failure"))

Types of studies

To be eligible for inclusion in this systematic review, the study had to be an original research publication conducted on humans in peer-reviewed journals and meet the following criteria: (1) was a longitudinal, case-control or cross sectional study, (2) assessed both the exposure and the outcome variables (i.e. periodontal status and kidney function).

Studies were excluded if they were: (1) focused on medical subgroups, (2) based on tooth loss/year, (3) performed only in haemodialysis patients, (4) a duplicate or ancillary study. Reviews were excluded after reference checking.

Screening and selection of papers

After selection of the publications, full reports were obtained and reviewed for studies appearing to meet the inclusion criteria or for which there was insufficient information in the title and abstract to allow a clear decision. Disagreements between the authors were resolved after discussion. Studies focusing on the effect of periodontal therapy on kidney function were analyzed independently.

Risk of bias

The quality assessment for studies included in the meta-analysis was based on the Newcastle-Ottawa Scale (NOS) tool evaluating the following criteria: (1) selection of the exposed cohort, (2) comparability of participants with respect to confounding factors and (3) assessment of outcome (CKD).

Definitions of periodontitis and CKD

Due to the use of several definitions in the included studies, the following diagnosis thresholds were set, as part of an assessment of methodological quality and external validity:

Moderate periodontitis

- At least 2 sites on different teeth with periodontal clinical attachment level (CAL) $\geq$ 4 mm or 1 site with probing pocket depth (PPD) $\geq$ 4 mm (16)
- Diagnosis of generalized chronic periodontitis (at least 30% sites with CAL $\geq$ 4 mm) (2)
- Community periodontal index (CPI) score of 3 in at least 1 quadrant
- PPD $\geq$ 4 mm and < 6 mm or CAL $\geq$ 3 mm and < 5 mm (17)

Severe periodontitis:

For Peer Review

- At least 2 sites on different teeth with CAL ≥ 6 mm and at least 1 site with PPD ≥ 4 mm (16)
- At least 5 sites with CAL ≥ 6 mm (18)
- CPI score of 4 in at least 1 quadrant
- PPD ≥ 6 mm or CAL ≥ 5 mm (17)

Secure diagnosis of periodontitis:

- Center for Disease Control and Prevention/American Academy of Periodontology (CDC/AAP) periodontitis definition (16)
- Diagnosis of generalized chronic periodontitis (at least 30% sites with CAL ≥ 4 mm) (2)
- At least 5 sites with CAL ≥ 6 mm (18)
- In cases where no CAL or PPD is reported, radiographic alveolar bone loss ≥ 30% of root length or ≥ 5 mm in at least 2 teeth
- Community periodontal index (CPI) score of 4 in at least 1 quadrant

Insecure diagnosis of periodontitis:

- "Alveolar bone loss" (not clearly defined or less than definition above)
- CPI score 3 in at least 1 quadrant
- Unclear diagnosis criteria for periodontitis or not employing secure criteria above/self-reported

Moderate CKD (8):

Stage 3 CKD: eGFR 59 – 30 mL/min/1.73 m2

Severe CKD (8):

- Stage 4 CKD: eGFR 29 – 15 mL/min/1.73 m2

End-stage CKD

- Stage 5 CKD: eGFR < 15 mL/min/1.73 m2

For Peer Review

Secure diagnosis of CKD:

- The presence of kidney damage or decreased kidney function (eGFR < 60 mL/min/1.73 m2) for 3 months or more (8)
- Medical records or kidney function consistent with the KDIGO stages

Insecure diagnosis of CKD:

- Unclear diagnosis criteria or not employing secure criteria above/self-reported

Meta-analysis

To be included in the meta-analysis, studies must assess, as primary or secondary outcomes, the Odd Ratio (OR) between periodontal disease and kidney function. Most-adjusted ORs for confounding factors (age, gender, smoking, etc...) were computed and were used as outcomes, whereas, non-reported ORs were calculated whenever data regarding population size and prevalence among groups were available.

Heterogeneity between the studies was tested and evaluated through Q and I^2 test. A *p*-value of Q statistic < 0.1 was defined as an indicator of heterogeneity and data were considered heterogeneous for I^2 value higher than 40%. The inverse values of variance for the log ORs were used as weights and fixed or random effect model was applied accordingly. The analyses were undertaken using Review Manager (Version 5.2., The Cochrane Collaboration, 2013, Oxford, UK).

For Peer Review

Results

Study selection

Regarding the association between CKD and periodontitis, a total of 473 potentially relevant articles were identified. After screening of titles and abstracts, 413 inappropriate studies were excluded resulting in 60 eligible articles. After full-text reading, 30 studies were excluded according to the established inclusion/exclusion criteria. Therefore, a total of 30 articles contributed to the systematic review out of which only 17 were included in the meta-analysis regarding the association between the two conditions. Concerning the impact of periodontal treatment on kidney function, 445 articles were identified and 7 studies were included in the systematic review (Figure 1).

Study characteristics

Table 1 summarizes the main characteristics of the included studies. Among the 30 included studies, 21 were cross-sectional, 4 were longitudinal retrospective and 5 were case-control studies, all published in English language between 2005 and 2016. The listed studies have been conducted in 13 different countries across Asia, Europe and America with sample size ranging from 44 to 100,263 participants. In the selected studies, several definitions have been used regarding periodontal diseases (i.e, CDC/AAP case definition, CPITN, PISA etc.) and CKD for which several biological markers were used to determine the stage including eGFR, iohexol clearance, serum cystatin C level. In one study, the included patients were systemically healthy whereas in the remaining studies, patients presented diverse stages of CKD, ranging from mild to end-stage renal failure.

Study outcomes

For Peer Review

Most of the included studies demonstrated an association between CKD and periodontitis, with ORs ranging from 1.39 (1.03–1.89) (28) to 4.0 (2.7 – 5.9) (26). When considering the type of study, all the longitudinal studies found an association between CKD and periodontitis (23) (20) (32), whereas some cross-sectional (33) and case-control (35) studies failed to find it. Interestingly, higher ORs were found when severe forms of periodontitis were considered (OR=2.14; CI: 1.19 - 3.85) (23,47). Furthermore, severe periodontitis was more frequently observed in patients with severe CKD (19,27). Differential results have also been observed depending on the clinical parameters used to define CKD and to assess renal function. Studies based on renal clearance of endogenous (serum cystatin C) or exogenous (iohexol) filtration markers (GFR) generally found an association between CKD and periodontitis (22,42), whereas, studies focusing on an eGFR based on creatinine reported a variability in the results (27,41).

Risk of bias across studies

The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) was used to determine the risk of bias of the included cohort, case-control and longitudinal studies contributing to the meta-analysis. A considerable variation in qualitative assessments was found with scores ranging from of 3/9 (high risk of bias) to 9/9 (low risk of bias).

Meta-analysis

Seventeen studies were included in the meta-analysis. The outcome measure was the ORs (95% CI) assessing the relationship between periodontitis and CKD (Table 2). Eight studies (9,25,30,36,38-40,43) were based on the NHANES III cohort and two studies on the D-ARIC study (23,47). Therefore, only the study presenting the largest population sample in each sub-analysis was pooled in this meta-analysis. The study of Chen *et al*., reported three

For Peer Review

ORs according to different follow-up periods and the OR estimated on the most important population was used (two years follow-up) (24).

The meta-analysis was primarily conducted considering all included studies (moderate-to-severe periodontitis) with the most-adjusted ORs (Figure 2). Analysis showed an association between periodontitis and CKD with an OR of 1.90 (95% CI 1.44 - 2.51; $p<$ 0.001). When the analysis was restricted to the studies considering severe periodontitis only, the magnitude of the association increased significantly (OR, 2.24; 95% CI, 1.57-3.20; $p<$ 0.001) (Figure 3).

To reduce the risk of bias related to confounding risk factors, sub-analyses based on the adjusted ORs for moderate-to-severe periodontitis (Figure 4), for severe periodontitis only (Figure 5) and for studies adjusted for major risk factors of CKD (diabetes, smoking and hypertension) (Figure 6) were performed. In order to reduce limitations due to data obtained from cross-sectional studies, data from longitudinal studies analyzing periodontitis and incident CKD or eGRF decrease were pooled separately (Figure 7). All these sub-analyses estimated a significant association between both conditions.

To reinforce the analysis and to take into account the diagnosis criteria –from unsecure to secure- a sub-analysis has been performed, considering ORs estimated while using only the secure diagnosis criteria. In this case, the magnitude of the association between CKD and moderate-to-severe periodontitis was slightly reduced (OR 1.62, 95% CI 1.26 – 2.08; p = 0.001) (Figure 8). Regarding severe periodontitis, all the studies considered in the previous analysis (Figure 2) were classified as "secure".

Impact of periodontal treatment on CKD related parameters

To evaluate if periodontal treatment has an impact on the clinical parameters related to CKD, interventional studies were identified (Table 3). In this context, only 7 studies arose and

For Peer Review

2 of them focused on the same population sample (48,49). Only a single randomized clinical trial conducted in CKD patients, evaluating the effect of non-surgical periodontal treatment (oral hygiene instructions and scaling and root planing) versus no periodontal treatment, was identified (13), restraining the possibility to perform a meta-analysis.

The evolution of eGFR was analyzed in three studies (50) (48) (51). Almeida *et al.* (50) reported an improvement of eGFR from 34.6 mL/min/1.73 m2 at baseline to 37.6 mL/min/1.73 m2 at 6 months whereas Graziani *et al*. (51) did not find any differences (from 72.8 (9.0) mL/min/1.73 m2 at baseline to 68.6 (13.1) mL/min/1.73 m2 at 6 months).

Nutritional markers were further evaluated in several studies. The impact of periodontal therapy on albumin levels has been evaluated in two studies (13,50) with contradictory results. Plasma creatinine values were reported in three studies (13,48,51) and only one of them (13) reported significant differences after periodontal treatment.

Inflammatory markers have also been analyzed in CKD patients such as IL-6 (13,52) or CRP (13,51,52) after periodontal therapy. Fang *et al.* (13) and Vilela *et al*. (52) reported improvements for both parameters whereas Graziani *et al.* (51) only reported a CRP increase in the first week before periodontal treatment.

For Peer Review

Discussion

This meta-analysis supports an association between periodontitis and CKD with ORs ranging from 1.62 to 2.63, featuring an ascending trend when severe periodontitis was considered. These results, and especially the "dose-dependent" relationship, emphasize the putative detrimental influence of periodontitis on CKD. The magnitude of this association is similar to that of the other described risk factors of CKD including metabolic syndrome (OR=1.55; 95%CI:1.34, 1.80) (53), smoking (OR=1.29, 95%CI:0.95, 1.76), hypertension (OR=1.57, 95%CI: 1.17, 2.12) or diabetes (OR 2.38, 95% CI, 1.45, 3.92) (54).

The cross-sectional design of most of the studies limits the possibility to conclude about the direction of the association. In fact, it mainly states that periodontitis could be a risk indicator for CKD (14). However, the sub-analysis considering only the longitudinal studies showed a significant OR of 1.82, suggesting a potential role for periodontitis as a risk factor for CKD or its progression. Several biological hypotheses have been speculated to explain the relationship between these two diseases. Bacterial spreading and cytokines dissemination from periodontal pocket through blood flow could affect both endothelial and renal function. Indeed, inflammation is a well-known risk factor for CKD and inflammatory markers are positively linked to its prevalence (55). Inflammatory cytokines have been related to: the increase of glomerular permeability to proteins, promotion of fibroblastic proliferation, fibrogenesis and finally renal scarring (56). Periodontitis has also been associated to endothelial dysfunction (57), a process involved in the early stages of CKD pathogenesis (58). Unfortunately, not enough studies are available to detect a correlation between periodontitis and more specific markers of early renal dysfunction. Moreover, most of the studies focus on unspecific markers such as CRP (12). Therefore, more specific markers such as periostin, discoidin domain receptor 1 or unspecific novel mediators of renal fibrosis (synthesized following injury to

For Peer Review

glomerular and tubular epithelial cells), for example, NGAL should be considered for future trials or association studies (59) (60) {Bhavsar 2012}.

A bidirectional link has also been hypothesized (61) and several mechanisms associated to CKD that could worsen periodontitis onset have been proposed. This may also contribute to explain the increased incidence of periodontitis in CKD patients. For instance, increased uraemia augments the susceptibility to opportunistic infections and may worsen bacterial dysbiosis at the periodontal level through changes in urea saliva concentration or pH (62). Furthermore, disturbances of bone structure and decreased bone metabolism in CKD patients (63), as well as disrupted vitamin-D metabolism (8) have been observed. Such parameters have already been proposed as risk factors for periodontitis (5).

The synergism with other well-described risk factors should also be hypothesized. The close linkage of CKD and periodontitis with diabetes and hypertension makes it biologically plausible that the relationship between both diseases may be mediated by hypertension, and mostly diabetes and diabetes duration (6,28,36).

Available data demonstrate the beneficial effect of periodontal therapy on kidney function (48,50) through improvement of eGFR and creatinine levels and reduction of inflammatory markers levels, such as IL-6 and CRP (13). It also improves endothelial function (57) that may contribute to increase kidney microcirculation and, hence, more effective filtration. Moreover, periodontal treatment was associated with a decrease of asymmetric dimethylarginine (ADMA) level six months after periodontal treatment (50), a predictor of progression of renal disease, and of all-cause and particularly cardiovascular risk and mortality.

Periodontal treatment has also been described as contributing to the management of several systemic diseases including diabetes (improvement of glycemic control by reducing HbA1c

For Peer Review

of 0.29% at 3-4 months after periodontal treatment) (64) or hypertension (7) that may also worsen kidney conditions.

Altogether, these findings strengthen the plausibility of a causal relationship between periodontitis and CKD progression.

Agreement and disagreement with previous systematic review

Only one previous systematic review has been conducted to assess the association of periodontitis and CKD (65). The authors reported an OR=1.65 (95% CI: 1.35 – 2.01, $p<$ 0.001) in the same range as the one estimated in the current meta-analysis.

In order to analyze a wider population, additional ORs were calculated when the population size was available. Moreover, the magnitude of association was estimated independently according to the severity of the periodontitis. One of the main limitations of the study of Chambrone *et al*. (65) was the lack of longitudinal studies. Here, when longitudinal studies were considered, an association was still observed.

Moreover, heterogeneity of the definitions and diagnosis criteria used in the included studies could modify the magnitude of association and restrict the interpretation. In this context, a specific meta-analysis was conducted only with ORs from studies having used "secure" diagnosis criteria, as suggested by Nibali *et al*. (66), reporting an OR of 1.62 for moderate to severe periodontitis.

The effect of treatment was also evaluated in the study of Chambrone *et al*. (65) and the authors reported the lack of randomized clinical trials. Indeed, not only the randomization, but also the different outcomes reported made impossible to perform a meta-analysis.

Limitations:

This systematic review and meta-analysis included strict inclusion and exclusion criteria and analyzed cross-sectional, case-control and longitudinal studies. The limited

number of prospective studies, assessing the impact of periodontal status on CKD onset or worsening, reduced the impact of its conclusion. The cross-sectional design of studies may give a biased overview of the periodontal conditions at long-term, as periodontitis is a chronic disease with acute inflammatory phases. Therefore, the timing of periodontal measurements may influence the outcomes.

Regarding the evaluation of the effect of periodontal treatment on renal function in CKD patients, it is difficult to conclude definitely. Randomized clinical trials are lacking and most of the available studies do not compare periodontal treatment effects on renal parameters with untreated CKD patients.

Conclusion

Management of CKD patients is challenging and despite better knowledge and facility of early diagnosis, CKD remains a major cause of mortality and cardio-vascular morbidity worldwide. Therefore, the identification of new modifiable or treatable risk factors is of utmost importance. Periodontitis may be a novel modifiable risk factor as it can be, cost effectively, diagnosed and treated. Thus, periodontal screening, through referral to dentist, may be included in the multidisciplinary management of CKD, or at risk patients as also proposed for patients at risk for cardiovascular diseases (67) or diabetes (68).

For Peer Review

References

1. Pihlstrom BL, Michalowicz BS, Johnson NW. Periodontal diseases. *Lancet* 2005; 366: 1809–1820.

2. Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Annals Periodontol* 1999; 4: 1–6.

3. Eke PI, Wei L, Thornton-Evans GO et al. Risk Indicators for Periodontitis in US Adults: NHANES 2009 to 2012. *J Periodontol* 2016; 87: 1174–1185.

4. Kassebaum NJ, Bernabe E, Dahiya M, Bhandari B, Murray CJL, Marcenes W. Global Burden of Severe Periodontitis in 1990-2010: A Systematic Review and Meta-regression. *J Dent Res* 2014; 93: 1045–1053.

5. Genco RJ, Borgnakke WS. Risk factors for periodontal disease. *Periodontol 2000* 2013; 62: 59–94.

6. Linden GJ, Lyons A, Scannapieco FA. Periodontal systemic associations: review of the evidence. *J Clin Periodontol* 2013; 40: 8–19.

7. Martin-Cabezas R, Seelam N, Petit C et al. Association between periodontitis and arterial hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Am Heart J* 2016; 180: 98–112.

8. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2013;3:1-150.

9. Fisher MA, Taylor GW, Shelton BJ et al. Periodontal disease and other nontraditional risk factors for CKD. *Am J Kidney Dis* 2008; 51: 45–52.

10. Matsushita K, Selvin E, Bash LD, Astor BC, Coresh J. Risk implications of the new CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation compared with the MDRD Study equation for estimated GFR: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am J Kidney Dis* 2010; 55: 648–659.

11. Hansen GM, Egeberg A, Holmstrup P, Hansen PR. Relation of Periodontitis to Risk of Cardiovascular and All-Cause Mortality (from a Danish Nationwide Cohort Study). *Am J Cardiol* 2016; 118: 489–493.

12. Ismail G, Dumitriu HT, Dumitriu AS, Ismail FB. Periodontal disease: a covert source of inflammation in chronic kidney disease patients. Int J Nephrol 2013; 2013: 515796–515796.

13. Fang F, Wu B, Qu Q et al. The clinical response and systemic effects of non-surgical periodontal therapy in end-stage renal disease patients: a 6-month randomized controlled clinical trial. *J Clin Periodontol* 2015; 42: 537–546.

14. Borgnakke WS. Periodontitis may be associated with chronic kidney disease, but current evidence is insufficient. J Evid Based Dent Pract 2013; 13: 88–90.

For Peer Review

15. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS medicinec*2009; 6: e1000097.

16. Page RC, Eke PI. Case definitions for use in population-based surveillance of periodontitis. *J Periodontol* 2007; 78: 1387–1399.

17. Holtfreter B, Albandar JM, Dietrich T et al. Standards for reporting chronic periodontitis prevalence and severity in epidemiologic studies: Proposed standards from the Joint EU/USA Periodontal Epidemiology Working Group. *J Clin Periodontol* 2015; 42: 407–412.

18. Preshaw PM. Definitions of periodontal disease in research. *J Clin Periodontol* 2009; 36: 1–2.

19. Ausavarungnirun R, Wisetsin S, Rongkiettechakorn N, Chaichalermsak S, Udompol U, Rattanasompattikul M. Association of dental and periodontal disease with chronic kidney disease in patients of a single, tertiary care centre in Thailand. BMJ open 2016; 6: e011836.

20. Grubbs V, Vittinghoff E, Taylor G et al. The association of periodontal disease with kidney function decline: a longitudinal retrospective analysis of the MrOS dental study. *Nephrol Dial Transplant* 2016; 31: 466–472.

21. Iwasaki M, Yamazaki K, Ikeda N et al. Point of care assessment of cardiac troponin T level in CKD patients with chest symptom. *Renal failure* 2016; : 1–7.

22. Yoshihara A, Iwasaki M, Miyazaki H, Nakamura K. Bidirectional relationship between renal function and periodontal disease in older Japanese women. *J Clin Periodontol* 2016; 43: 720–726.

23. Grubbs V, Vittinghoff E, Beck JD et al. Association Between Periodontal Disease and Kidney Function Decline in African Americans: The Jackson Heart Study. *J Periodontol* 2015; 86: 1126–1132.

24. Chen Y-T, Shih C-J, Ou S-M et al. Periodontal Disease and Risks of Kidney Function Decline and Mortality in Older People: A Community-Based Cohort Study. *Am J Kidney Dis* 2015; 66: 223–230.

25. Salimi S, Ng N, Seliger SL, Parsa A. Periodontal disease, renal dysfunction and heightened leukocytosis. Nephron. Clinical practice 2014; 128: 107–114.

26. Sharma P, Dietrich T, Sidhu A et al. The periodontal health component of the Renal Impairment In Secondary Care (RIISC) cohort study: a description of the rationale, methodology and initial baseline results. *J Clin Periodontol* 2014; 41: 653–661.

27. Tadakamadla J, Kumar S, Mamatha GP. Comparative evaluation of oral health status of chronic kidney disease (CKD) patients in various stages and healthy controls. Special care in dentistry 2014; 34: 122–126.

28. Han SS, Shin N, Lee SM, Lee H, Kim DK, Kim YS. Correlation between periodontitis and chronic kidney disease in Korean adults. Kidney research and clinical practice

For Peer Review

2013; 32: 164–170.

29. Liu K, Liu Q, Chen W et al. Prevalence and risk factors of CKD in Chinese patients with periodontal disease. *PloS one* 2013; 8: e70767.

30. Ioannidou E, Hall Y, Swede H, Himmelfarb J. Periodontitis associated with chronic kidney disease among Mexican Americans. *J Public Health Dent* 2013; 73: 112–119.

31. Brito F, Almeida S, Figueredo CMS, Bregman R, Suassuna JHR, Fischer RG. Extent and severity of chronic periodontitis in chronic kidney disease patients. *J Perio Res* 2012; 47: 426–430.

32. Iwasaki M, Taylor GW, Nesse W, Vissink A, Yoshihara A, Miyazaki H. Periodontal disease and decreased kidney function in Japanese elderly. *Am J Kidney Dis* 2012; 59: 202–209.

33. Messier M-D, Emde K, Stern L et al. Radiographic periodontal bone loss in chronic kidney disease. *J Periodontol* 2012; 83: 602–611.

34. Bastos JA, Diniz CG, Bastos MG et al. Identification of periodontal pathogens and severity of periodontitis in patients with and without chronic kidney disease. *Arch Oral Biol* 2011; 56: 804–811.

35. Brotto RS, Vendramini RC, Brunetti IL, Marcantonio RAC, Ramos APP, Pepato MT. Lack of Correlation between Periodontitis and Renal Dysfunction in Systemically Healthy Patients. *Eur J Dent* 2011; 5: 8–18.

36. Fisher MA, Taylor GW, West BT, McCarthy ET. Bidirectional relationship between chronic kidney and periodontal disease: a study using structural equation modeling. *Kidney Int* 2011; 79: 347–355.

37. Grubbs V, Plantinga LC, Crews DC et al. Vulnerable populations and the association between periodontal and chronic kidney disease. *CJASN* 2011; 6: 711–717.

38. Ioannidou E, Swede H, Dongari-Bagtzoglou A. Periodontitis predicts elevated C-reactive protein levels in chronic kidney disease. *J Dent Res* 2011; 90: 1411–1415.

39. Ioannidou E, Swede H. Disparities in periodontitis prevalence among chronic kidney disease patients. *J Dent Res* 2011; 90: 730–734.

40. Fisher MA, Taylor GW. A prediction model for chronic kidney disease includes periodontal disease. *J Periodontol* 2009; 80: 16–23.

41. Garcez J, Limeres Posse J, Carmona IT, Feijoo JF, Diz Dios P. Oral health status of patients with a mild decrease in glomerular filtration rate. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral radiol Endod* 2009; 107: 224–228.

42. Thorman R, Neovius M, Hylander B. Clinical findings in oral health during progression of chronic kidney disease to end-stage renal disease in a Swedish population. *Scand J Urol Nephrol* 2009; 43: 154–159.

43. Fisher MA, Taylor GW, Papapanou PN, Rahman M, Debanne SM. Clinical and

For Peer Review

serologic markers of periodontal infection and chronic kidney disease. *J Periodontol* 2008; 79: 1670–1678.

44. Borawski J, Wilczyńska-Borawska M, Stokowska W, Myśliwiec M. The periodontal status of pre-dialysis chronic kidney disease and maintenance dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 457–464.

45. Sobrado Marinho JS, Tomás Carmona I, Loureiro A, Limeres Posse J, García Caballero L, Diz Dios P. Oral health status in patients with moderate-severe and terminal renal failure. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2007; 12: 305–310.

46. Yoshihara A, Deguchi T, Hanada N, Miyazaki H. Renal function and periodontal disease in elderly Japanese. *J Periodontol* 2007; 78: 1241–1248.

47. Kshirsagar AV, Moss KL, Elter JR, Beck JD, Offenbacher S, Falk RJ. Periodontal disease is associated with renal insufficiency in the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study. *Am J Kidney Dis* 2005; 45: 650–657.

48. Artese HPC, Sousa CO de, Luiz RR, Sansone C, Torres MCM de B. Effect of non-surgical periodontal treatment on chronic kidney disease patients. *Braz Oral Res* 2010; 24: 449–454.

49. Artese HPC, de Sousa CO, Torres MCM de B, Silva-Boghossian CM, Colombo APV. Effect of non-surgical periodontal treatment on the subgingival microbiota of patients with chronic kidney disease. *Braz Oral Res* 2012; 26: 366–372.

50. Almeida S, Figueredo CM, Lemos C, Bregman R, Fischer RG. Periodontal treatment in patients with chronic kidney disease: a pilot study. *J Periodont Res* 2016;

51. Graziani F, Cei S, La Ferla F, Vano M, Gabriele M, Tonetti M. Effects of non-surgical periodontal therapy on the glomerular filtration rate of the kidney: an exploratory trial. *J Clin Periodontol* 2010; 37: 638–643.

52. Vilela EM, Bastos JA, Fernandes N, Ferreira AP, Chaoubah A, Bastos MG. Treatment of chronic periodontitis decreases serum prohepcidin levels in patients with chronic kidney disease. *Clinics* 2011; 66: 657–662.

53. Thomas G, Sehgal AR, Kashyap SR, Srinivas TR, Kirwan JP, Navaneethan SD. Metabolic syndrome and kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *CJASN* 2011; 6: 2364–2373.

54. Fox CS, Larson MG, Leip EP, Culleton B, Wilson PWF, Levy D. Predictors of new-onset kidney disease in a community-based population. *JAMA* 2004; 291: 844–850.

55. Shankar A, Sun L, Klein BEK et al. Markers of inflammation predict the long-term risk of developing chronic kidney disease: a population-based cohort study. *Kidney Int* 2011; 80: 1231–1238.

56. Remuzzi G, Ruggenenti P, Perico N. Chronic renal diseases: renoprotective benefits of renin-angiotensin system inhibition. *Ann Intern Med* 2002; 136: 604–615.

57. Tonetti MS, D'Aiuto F, Nibali L et al. Treatment of periodontitis and endothelial

For Peer Review

function. *N Engl J Med* 2007; 356: 911–920.

58. Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P. Chronic Kidney Disease. *Lancet* 2016; 0.

59. Kavvadas P, Dussaule J-C, Chatziantoniou C. Searching novel diagnostic markers and targets for therapy of CKD. *Kidney Int* 2014; 4: 53–57.

60. Alfieri C, Kavvadas P, Simonini P et al. Discoidin domain receptor-1 and periostin: new players in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2015; 30: 1965–1971.

61. Fisher MA, Borgnakke WS, Taylor GW. Periodontal disease as a risk marker in coronary heart disease and chronic kidney disease. Curr Opin Nephrol Hypertens 2010; 19: 519–526.

62. Akar H, Akar GC, Carrero JJ, Stenvinkel P, Lindholm B. Systemic consequences of poor oral health in chronic kidney disease patients. *CJASN* 2011; 6: 218–226.

63. Salam SN, Eastell R, Khwaja A. Fragility fractures and osteoporosis in CKD: pathophysiology and diagnostic methods. *Am J Kidney Dis* 2014; 63: 1049–1059.

64. Simpson TC, Needleman I, Wild SH, Moles DR, Mills EJ. Treatment of periodontal disease for glycaemic control in people with diabetes. *Cochrane Database Syst rev* 2010; : CD004714.

65. Chambrone L, Foz AM, Guglielmetti MR et al. Periodontitis and chronic kidney disease: a systematic review of the association of diseases and the effect of periodontal treatment on estimated glomerular filtration rate. *J Clin Perio* 2013; 40: 443–456.

66. Nibali L, Tatarakis N, Needleman I et al. Association Between Metabolic Syndrome and Periodontitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Cin Endocrinol Metab* 2013; 98: 913–920.

67. Friedewald VE, Kornman KS, Beck JD et al. The American Journal of Cardiology and Journal of Periodontology Editors' Consensus: periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2009; 104: 59–68.

68. Chapple ILC, Genco R, working group 2 of the joint EFP/AAP workshop. Diabetes and periodontal diseases: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *J Periodontol* 2013; 84: 106–112.

For Peer Review

Figures and Tables legends

Figure 1: Flow-chart of the search strategy

Figure 2: Forest-plot assessing the magnitude of the association between periodontitis and CKD when all studies with the most adjusted ORs were considered.

Figure 3: Forest-plot assessing the magnitude of the association between severe periodontitis and CKD when all studies with the most adjusted ORs were considered.

Figure 4: Forest-plot assessing the magnitude of the association between periodontitis and CKD considering only adjusted ORs.

Figure 5: Forest-plot assessing the magnitude of the association between severe periodontitis and CKD considering only adjusted ORs.

Figure 6: Forest-plot assessing the magnitude of the association between periodontitis and CKD considering only ORs adjusted for diabetes, hypertension and smoking.

Figure 7: Forest-plot assessing the magnitude of the association between periodontitis and CKD considering only longitudinal studies.

Figure 8: Forest-plot assessing the magnitude of the association between periodontitis and CKD when only "secure" studies with most adjusted ORs were considered.

For Peer Review

Study Country	Type of study	Population	Criteria to define kidney function	Criteria to define periodontal status	Outcomes
Ausavarugnirun et al, 2016 (19) Thailand	Cross-Sectional	129 patients with CKD	Mild (eGFR 60– 90 mL/min/1.73 m^2) Moderate (eGFR 30– 60 mL/min/1.73 m^2) Severe (eGFR < 30 mL/min/1.73 m^2)	CPI	Severe periodontitis was more prevalent in patients with more severe CKD
Grubbs et al, 2016 (20) USA	Longitudinal retrospective 5 years follow-up	761 healthy elderly men at baseline from the Osteoporotic Fractures in men (MrOS) study	Incident CKD: incident eGFR <60 mL/min/1.73 m2 accompanied by rapid eGFR decline (> 5% annualized loss)	European workshop definition (Tonetti & Claffey, 2005) CDC/AAP definition (Page & Eke, 2007)	Severe periodontitis was associated with a greater rate of incident CKD IRR 2.04 (1.21–3.44), $p = 0.007$ for the European Workshop definition and IRR 1.10 (0.63 – 1.91), $p = 0.9$ for CDC/AAP definition after adjustment
Iwasaki et al, 2016 (21) Japan	Cross-Sectional	544 older women from the Yokogoshi study in 2010	eGFRcys eGFRcreat	≥ 1 sites with PD of ≥ 4 mm and with ≥10% of sites having BOP PISA	Participants with eGFRcys < 50 ml/min/1.73 m2 were at significantly higher risk of periodontitis (adjusted RR 2.12, (1.12 to 4.02), $p = 0.022$)
Yoshihara et al, 2016 (22) Japan	Cross-Sectional	332 postmenopausal women	Serum cystatin C level > 0.91 mg/l	PISA PD CAL	PISA was significantly associated with serum cystatin C level after adjustment (OR 2.44 (1.23 – 4.85), $p = 0.011$)
Grubbs et al, 2015 (23) USA	Longitudinal retrospective 4.8 years follow-up	699 African American participants from the JHS from the D-ARIC study	Incident CKD defined by incident eGFR < 60 mL/min/1.73 m2 accompanied by rapid eGFR decline (> 5% annualized loss)	Page & Eke, 2007	Compared to participants with non-severe periodontal disease, those with severe periodontal disease had a greater rate of incident CKD (adjusted IRR 4.18 (1.68 – 10.39), $p = 0.002$)
Chen et al, 2015 (24) Taiwan	Longitudinal retrospective 1 – 3 years follow-up	100,263 participants from the Taipei City Elderly Health Examination Database	≥ 30% eGFR decline	CPI 3 or 4	Adjusted ORs of the detrimental effect of periodontal disease on 30% eGFR decline in participants over 1-, 2-, or 3-years' follow-up were 1.03 (0.85-1.25), 1.62 (1.41-1.87), and 1.59 (1.37-1.86), respectively
Salimi et al, 2014 (25) USA	Cross-Sectional	13270 participants from NHANES III	Stage 3 CKD (eGFR < 60 ml/min/1.73 m2)	Page & Eke, 2007	Individual measures of periodontal disease are associated with kidney function and heightened leukocytosis in CKD subjects
Sharma et al, 2014 (26) UK	Cross-Sectional	389 patients with CKD from the RIISC study compared to the Adult Dental Health Survey 2009	Stage 3 CKD and a decline in eGFR of ≥ 5 ml/min/year or ≥ 10 ml/min/5 years or a urine albumin creatinine ratio (uACR) ≥ 70 mg/mmol on three consecutive occasions, or stage 4/5 CKD	Periodontitis: at least one probing depth ≥4 mm Severe periodontitis: ≥ 1 probing depth ≥ 6 mm	Patients within RIISC were significantly more likely to have any (OR 4.0 (2.7–5.9)) or severe (OR 3.8 (2.5–5.6)) periodontitis compared to the Adult Dental Health Survey sample
Tadakamadla et al, 2014 (27) India	Case-control	224 patients (74 CKD and 150 healthy)	Stages 1 – 5	CPI Gingivitis – Periodontitis	Oral hygiene, gingival, and periodontal status decreased as the stage of CKD increased and was worse among study subjects that the controls

For Peer Review

Han et al, 2013 (28) Korea	Cross-Sectional	15729 participants from the KNHANES IV and V	Decreased eGFR defined as an eGFR ≤ 60mL/min/1.73m2	CPI 3 or 4	Periodontitis was a significant predictor of decreased eGFR after adjustment (OR 1.39 (1.03–1.89), p = 0.034)
Liu et al, 2013 (29) China	Cross-Sectional	1268 patients with periodontitis	eGFR ≤ 60mL/min/1.73m2	Page & Eke, 2007	In this population there was an increased prevalence of CKD (18.2%) compared to general population
Ioannidou et al, 2013 (30) USA	Cross-Sectional	3686 participants Mexican Americans from NHANES III	Stages 1 – 5	Page & Eke, 2007	OR for moderately/severly reduced kidney function is 2.56 (1.01 – 6.48) after adjustment Multivariate adjusted OR for periodontitis significantly increased with 1, 5, and 10 mL/minute eGFR reduction from the mean
Brito et al, 2012 (31) Brazil	Cross-Sectional	118 participants (67 healthy, 51 pre-dialysis)	Stages 4 - 5	Generalized chronic periodontitis: Armitage, 1999 Severe chronic periodontitis: Preshaw, 2009	Predialysis is associated with a higher prevalence of severe periodontitis compared with healthy individuals
Iwasaki et al, 2012 (32) Japan	Longitudinal retrospective 2 years follow-up	317 elderly participants from the Niigata study in 2003 - 2005	Change between eGFR categories during follow-up: ≥ 60 mL/min/1.73 m2 30-59 mL/min/1.73 m2 ≤ 29 mL/min/1.73 m2	PISA	The highest PISA quartile was associated significantly with a greater cumulative incidence of decreased kidney function (OR, 2.24 (1.05-4.79)) than the referent group (the other 3 quartiles) after adjustment
Messier et al, 2012 (33) USA	Cross-Sectional	129 patients (100 dentate and 29 edentulous) (66 non-dialysis and 63 dialysis)	Stages 2 - 5	Radiographic bone loss: Intact: no sites with a bone support ratio of <0.7 Localized: <30% of their sites showing a ratio of <0.7 Generalized: >30% of their sites with a ratio of <0.7	Lack of a dose–response association between bone loss and CKD stage or the levels of CKD-related serum biomarkers
Bastos et al, 2011 (34) Brazil	Cross-Sectional	44 patients (19 healthy and 25 pre-dialysis)	Kidney damage or eGFR< 60 mL/min/1.73 m2 ≥ 3 months	CAL ≥ 6 mm in ≥ 2 teeth and PD ≥ 5 mm in ≥ 1 site of the tooth	Chronic periodontitis was more severe in patients with CKD
Brotto et al, 2011 (35) Brazil	Case-control	60 participants (30 periodontitis, 30 control)	Healthy patients	4 teeth with ≥ 1 site with PD 3 - 5 mm, and 4 others with ≥ 1 site with PD 6 – 10 mm	Severe periodontitis is not associated with any alteration in kidney function

For Peer Review

Fisher et al, 2011 (36) USA	Cross-sectional	11211 participants from NHANES III	Moderate-to-severe CKD: eGFR 15 – 59 ml/min/1.73m2	≥ 1 site with both ≥ 4 mm loss of attachment and bleeding on the same tooth	Periodontal disease was associated with CKD after adjustment for 14 other factors (OR 1.62 (1.17–2.26); $p < 0.05$)
Grubbs et al, 2011 (37) USA	Cross-sectional	6199 participants from NHANES 2001 - 2004	Reduced kidney function (eGFR 15 - 59 ml/min/1.73 m2) and/or albuminuria ≥ 30 mg/g	Page & Eke, 2007	Periodontal disease was associated with higher risk of CKD after adjustment (OR 1.51 (1.13-2.02); p=0.006)
Ioannidou et al, 2011a (38) USA	Cross-sectional	2303 participants from NHANES III (148 edentulous, 427 periodontitis and 1728 non-periodontitis)	eGFR < 60 mL/min/1.73 m2 and albuminuria ≥ 30 mg/g	Generalized periodontitis: ≥ 30% of interproximal sites with PD ≥ 5 mm and CAL ≥ 4 mm in the 2 examined quadrants	In individuals with CKD, periodontitis made a significant contribution to the systemic inflammatory burden as measured by serum CRP levels (OR 2.0 (1.2 - 3.6))
Ioannidou et al, 2011b (39) USA	Cross-sectional	12081 participants from NHANES III	eGFR: 60 - 15 mL/min/1.73 m2	Page & Eke, 2007	Prevalence of moderate periodontitis is greater among CKD cases compared with individuals without CKD
Fisher et al, 2009 (40) USA	Cross-sectional	11955 participants NHANES III (Sample 1: 5978; Sample 2: 5977)	eGFR: 15 - 59 ml/minute/1.73 m2	≥ 1 sites with both ≥ 4 mm loss of attachment and bleeding on the same tooth	Periodontal disease was independently associated with CKD after adjustment (OR 1.60 (1.07 – 2.39), $p < 0.05$)
Garcez et al, 2009 (41) Spain	Case-control	160 patients (80 CKD and 80 healthy)	GFR: 60 - 89 mL/min in 2 consecutive blood tests (performed on an annual basis)	PD on Ramfjord teeth CAL (modified Ramfjord periodontal disease index)	In patients with mildly decreased GFR, there are no alterations of the oral health status
Thorman et al, 2009 (42) Sweden	Cross-sectional	93 patients (68 in pre-dialysis, 19 in peritoneal dialysis and 15 in hemodialysis)	Iohexol clearance < 20 mL/min/1.73 m2	CAL Decayed, missing, filled teeth (DMFT)	Compared with healthy controls, uraemic patients had significantly worse periodontal loss of attachment (0.9, p = 0.00002) than controls
Fisher et al, 2008a (9) USA	Cross-sectional	12947 participants from NHANES III	Stages 3 - 4: eGFR: 15 - 59 mL/min/1.73 m2	≥ 1 site with both ≥ 4 mm loss of attachment and bleeding on the same tooth	Periodontal disease was independently associated with CKD after adjustment (OR 1.60 (1.16 – 2.21); $p < 0.05$)
Fisher et al, 2008b (43) USA	Cross-sectional	4053 participants ≥ 40 years from NHANES III	Stages 3 - 4: eGFR: 15 - 59mL/min/1.7 3m2	≥ 1 tooth with both ≥ 4 mm loss of attachment and bleeding on the same tooth	There was not a statistical association between periodontal disease and CKD (OR 1.26 (0.78 – 2.03))

For Peer Review

Borawski et al, 2007 (44) Poland	Case-control	106 participants (35 hemodialysis, 33 ambulatory peritoneal dialysis, 38 CKD) (26 control with periodontitis, 30 general population control)	Stage 2 - 5	CAL CPI	Periodontal disease is prevalent, severe and under recognized in renal failure patients
Sobrado-Marinho et al, 2007 (45) Portugal	Case-control	114 patients (22 Chronic Renal Failure, 28 Terminal Renal Failure and 64 control)	Moderate-severe Chronic Renal Failure (GFR 15 – 60 mL/min/1.73m2)	PD on Ramfjord teeth (the modified Ramfjord periodontal disease index)	Patients with CRF have a lower prevalence of caries, more supragingival plaque, more teeth with a loss of insertion and more missing teeth than the healthy controls
Yoshihara et al, 2007 (46) Japan	Cross-sectional	145 participants from the Niigata study in 1998	Healthy patients	PD CAL	There is a significant relationship between kidney functional and bone metabolism markers, as well as periodontal disease
Kshirsagar et al, 2005 (47) USA	Cross-sectional	5537 participants from the D-ARIC study	Stage 3: eGFR <60 mL/min/1.73 m2	Severe periodontitis: ≥ 2 interproximal sites (not on the same tooth) with CAL ≥ 6 mm and ≥ 1 PD ≥ 5 mm. Initial periodontitis: ≥ 2 interproximal (not on the same tooth) sites with ≥ 4 mm CAL Healthy/gingivitis: individuals not meeting the other 2 criteria	Compared to healthy/gingivitis, initial periodontitis and severe periodontitis were associated to GFR < 60 mL/min/1.73 m2 (OR 2.00 (1.23 – 3.24) and 2.14 (1.19 –3.85) respectively after adjustment

Table 1. Characteristics of observational studies

CKD: Chronic kidney disease; eGFR: Estimated glomerular filtration rate; CPI: Community Periodontal Index; CDC/AAP: Centers for Disease Control / American Academy of Periodontology; IRR: Incidence rate ratio; PISA: Periodontal inflamed surface area; RR: Relative risk; PD: Probing depth; CAL: Clinical attachment level; OR: Odd ratio; ARIC: Atherosclerosis Risk in Communities Study; NHANES: National Health and Nutrition Examination Survey

For Peer Review

Study	Periodontitis	Secure/Insecure	CKD	Secure/Insecure	OR	95% CI	Adjustment
Ausavarugnirun et al, 2016 (19)	Moderate-to-severe	Insecure	Moderate-to-severe	Secure	1.04	0.49 – 2.19	Unadjusted
	Moderate-to-severe	Insecure	Severe	Secure	1.62	0.70 – 3.77	Unadjusted
	Severe	Secure	Moderate-to-severe	Secure	3.33	1.06 – 10.45	Unadjusted
	Severe	Secure	Severe	Secure	1.44	0.56 – 3.75	Unadjusted
Grubbs et al, 2016 (20)	Severe	Secure	Moderate-to-severe	Secure	1.31	0.72 – 2.37	Unadjusted
Yoshihara et al, 2016 (22)	Moderate-to-severe	Insecure	Moderate-to-severe	Insecure	2.23	3.33 – 3.74	Unadjusted
	Moderate-to-severe	Insecure	Moderate-to-severe	Insecure	2.44	1.23 – 4.85	Osteocalcine, hsCRP, job, regular check-up, use of inter dental brush or floss, the number of remaining teeth and age.
Chen et al, 2015 (24)	Moderate-to-severe	Insecure	Moderate-to-severe	Insecure	1.56	1.36 – 1.79	Unadjusted
	Moderate-to-severe	Insecure	Moderate-to-severe	Insecure	1.62	1.41 – 1.87	Age, gender, BMI, smoking, alcohol use, systolic and diastolic blood pressure, eGFR, hypertension, diabetes mellitus, coronary artery disease, cerebrovascular disease, fasting glucose level, white blood cell count, urinary protein level, and serum total and high-density lipoprotein cholesterol, triglycerides, hemoglobin, uric acid, urea nitrogen, and albumin levels
Grubbs et al, 2015 (23)	Severe	Secure	Moderate-to-severe	Secure	4.09	1.68 – 9.96	Unadjusted
Salimi et al, 2014 (25)	Moderate-to-severe	Secure	Moderate-to-severe	Secure	1.38	1.10 – 1.73	Unadjusted
	Severe	Secure	Moderate-to-severe	Secure	1.56	0.94 – 2.57	Unadjusted
Sharma et al, 2014 (26)	Moderate-to-severe	Insecure	Moderate-to-severe	Secure	5.43	3.48 – 8.48	Age
	Moderate-to-severe	Insecure	Moderate-to-severe	Secure	4.37	2.69 – 7.08	Age, gender, race/ethnicity, smoking status and socioeconomic status
	Severe	Secure	Moderate-to-severe	Secure	3.65	2.43 – 5.50	Age
	Severe	Secure	Moderate-to-severe	Secure	3.01	1.89 – 4.79	Age, gender, race/ethnicity, smoking status and socioeconomic status
Tadakamadla et al, 2014 (27)	Moderate-to-severe	Insecure	Moderate-to-severe	Secure	19.57	8.74 – 43.79	Unadjusted
	Moderate-to-severe	Insecure	Severe	Secure	125.49	16.73 – 940.99	Unadjusted
Han et al, 2013 (28)	Moderate-to-severe	Insecure	Moderate-to-severe	Insecure	1.90	1.39 – 2.59	Age and gender
	Moderate-to-severe	Insecure	Moderate-to-severe	Insecure	1.71	1.25 – 2.34	Age, gender, region, education, obesity, smoking, and exercise
	Moderate-to-severe	Insecure	Moderate-to-severe	Insecure	1.50	1.11 – 2.03	Age, gender, region, education, obesity, smoking, exercise and hypertension
	Moderate-to-severe	Insecure	Moderate-to-severe	Insecure	1.52	1.10 – 2.08	Age, gender, region, education, obesity, smoking, exercise, and diabetes
	Moderate-to-severe	Insecure	Moderate-to-severe	Insecure	1.71	1.26 – 2.34	Age, gender, region, education, obesity, smoking, exercise, and hypercholesterolemia
	Moderate-to-severe	Insecure	Moderate-to-severe	Insecure	1.67	1.23 – 2.29	Age, gender, region, education, obesity, smoking, exercise and cardiovascular diseases
	Moderate-to-severe	Insecure	Moderate-to-severe	Insecure	1.39	1.03 – 1.89	Age, gender, region, education, obesity, smoking, exercise, hypertension, diabetes, hypercholesterolemia and cardiovascular diseases
Brito et al, 2012	Moderate-to-severe	Secure	Severe	Secure	3.59	1.66 – 7.78	Unadjusted
	Severe	Secure	Severe	Secure	4.25	1.96 – 9.26	Unadjusted
Iwasaki et al, 2012 (32)	Moderate-to-severe	Insecure	Moderate-to-severe	Insecure	2.58	1.34 – 4.98	Unadjusted
	Moderate-to-severe	Insecure	Moderate-to-severe	Insecure	2.24	1.05 – 4.79	Gender, income, education, interdental cleaning, alcohol consummation, smoking, proteinuria, hyperglycemia, hypertension, hypertriglyceridemia and obesity
Messier et al, 2012 (33)	Moderate-to-severe	Secure	Severe	Secure	0.49	0.14 – 1.69	Unadjusted
Grubbs et al, 2011 (37)	Moderate-to-severe	Secure	Moderate-to-severe	Secure	2.50	1.96 - 3.19	Unadjusted
	Moderate-to-severe	Secure	Moderate-to-severe	Secure	1.74	1.32 - 2.30	Age and gender
	Moderate-to-severe	Secure	Moderate-to-severe	Secure	1.59	1.20 - 2.10	Age, gender, smoking, hypertension and diabetes
	Moderate-to-severe	Secure	Moderate-to-severe	Secure	1.55	1.16 – 2.07	Age, gender, smoking, hypertension, diabetes, race/ethnicity, poverty status and educational attainment

	Moderate-to-severe	Secure	Moderate-to-severe	Secure	1.51	1.13 - 2.02	Age, gender, smoking, hypertension, diabetes, race/ethnicity, poverty status, educational attainment and dental care use
Ioannidou et al, 2011a (39)	Moderate-to-severe	Secure	Moderate–to-severe	Secure	0.59	0.48 – 0.74	Unadjusted
	Moderate-to-severe	Secure	Severe	Secure	0.88	0.51 – 1.53	Unadjusted
Fisher et al, 2008a(9)	Moderate-to-severe	Insecure	Moderate-to-severe	Secure	3.93	2.95 -5.24	Unadjusted
	Moderate-to-severe	Insecure	Moderate-to-severe	Secure	1.60	1.16 - 2.21	Age, race/ethnicity, gender, income, smoking status, macroalbuminuria, hypertension, total cholesterol level, high-density lipoprotein cholesterol level, hospitalizations and physician visits in the past year
Sobrado-Marinho et al, 2007 (45)	Moderate-to-severe	Insecure	Moderate-to-severe	Secure	0.03	0.00 – 0.23	Unadjusted
Kshirsagar et al, 2005 (47)	Moderate	Secure	Moderate-to-severe	Secure	2.10	1.33 - 3.31	Unadjusted
	Moderate	Secure	Moderate-to-severe	Secure	2.02	1.26 – 3.23	Age, ARIC field center, race/ethnicity and gender
	Moderate	Secure	Moderate-to-severe	Secure	2.00	1.23 - 3.24	Age, ARIC field center, race/ethnicity, gender, diabetes mellitus, hypertension, BMI, education level, 5-level smoking status and serum CRP level
	Severe	Secure	Moderate-to-severe	Secure	2.21	1.28 - 3.82	Unadjusted
	Severe	Secure	Moderate-to-severe	Secure	2.16	1.21 – 3.84	Age, ARIC field center, race/ethnicity and gender
	Severe	Secure	Moderate-to-severe	Secure	2.14	1.19 - 3.85	Age, ARIC field center, race/ethnicity, gender, diabetes mellitus, hypertension, BMI, education level, 5-level smoking status and serum CRP level

Table 2: ORs of studies included in the meta-analysis

CKD: Chronic kidney disease; eGFR: Estimated glomerular filtration rate; OR: odd ratio; hsCRP: High-sensitivity C-reactive protein; CRP: C-reactive protein; BMI: Body mass index; ARIC: Atherosclerosis Risk in Communities Study

For Peer Review

Study	Type of study	Inclusion	Test	Control	Treatment	Follow-up	Outcomes
Almeida et al, 2016 (50) Brazil	Clinical trial	Generalized severe chronic periodontitis (Armitage et al, 1999) and CKD (Stage 3 and 4)	26 patients	No control group	OHI, SRP (manual and sonic instruments)	3 and 6 months	Significant improvement on the median values (25%; 75% percentiles) of eGFR, decrease of ADMA but no significant changes of TG, TC and Alb.
Fang et al, 2015 (13) China	RCT	Generalized periodontitis (Armitage et al, 1999) and ESRD	48 participants	49 participants	T: OHI, SRP (manual and ultrasonic instruments) at baseline; supragingival prophylaxis at 3 mouths C: No periodontal treatment	6 weeks, 3 months and 6 months	After therapy, the intervention group had lower scores for LnhsCRP and Cr (6 weeks, 3 and 6 months), Alb, BUN and Tf levels (3 and 6 months), IL-6 and ferritin levels (6 months). Lipid metabolic levels, including TC, TG, HDL-C, and LDL-C, showed no significant differences between groups at any time point.
Lee et al, 2013 China	Retrospective	Insurance claims data of 177320 patients, all with periodontal disease	35496 patients	141 824 patients	T: Periodontal surgery at least 3 times C: No surgical periodontal treatment	12 years	The risks of ESRD were consistently lower in the treatment cohort than in the no treatment cohort. The periodontal treatment accords reduced risk of ESRD to patients with comorbidity
Artese et al, 2012 (49) Brazil	Clinical trial	30 chronic periodontitis patients (at least four sites in three different teeth, with an AL ≥ 4 mm and bleeding on probing)	16 CKD patients (Stages 1 to 4)	14 patients without clinical evidence of kidney disease	OHI, SRP (manual)	3 months	High levels of pathogenic species persisted in the subgingival microbiota of patients with CKD after treatment
Vilela et al, 2011 (52) Brazil	Clinical trial	56 moderate-to-severe chronic periodontitis patients (at least two teeth with pocket probing depth sites ≥5 mm, at least 1 site with a clinical attachment level ≥6 mm, and radiographic evidence of alveolar bone loss)	36 CKD patients	20 patients without systemic diseases and normal kidney function	OHI, SRP (manual and ultrasonic instruments) at baseline and OHI and supragingival prophylaxis at every visit	15 days, 1, 2 and 3 months	Prohepcidin, IL-6, and us-CRP levels decreased significantly after periodontal therapy in both groups
Artese et al, 2010 (48) Brazil	Clinical trial	40 chronic periodontitis patients (at least four sites in three different teeth, with an AL ≥ 4 mm and bleeding on probing)	21 CKD patients (Stages 1 to 4)	19 patients without clinical evidence of kidney disease	OHI, SRP (manual)	3 months	Periodontal treatment had a statistically significant positive effect on the GFR without significant differences between groups in terms of GFR or creatinine after SRP

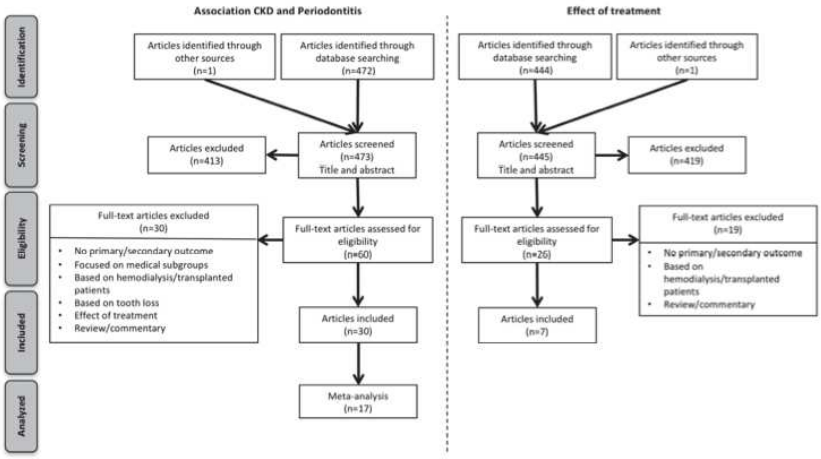
For Peer Review

Graziani et al, 2010 (51) Italy	Clinical trial	Generalized chronic periodontitis (PPD ≥ 5 mm on at least 30 % of sites) and systemically healthy patients	19 participants OHI, SRP (manual and ultrasonic instruments)	No control group	OHI, SRP (manual and ultrasonic instruments)	1, 7 days, 1, 3 and 6 months	No statistically significant differences were observed in terms of urea, creatinine and GFR according to the MDRD formula. Cystatin C decreased statistically significantly after 30 days ($p<0.01$) Systemic markers (CRP, D-dimer, SAA and fibrinogen) augmented 1 day after treatment.

Table 3: Characteristics of interventional studies

CKD: Chronic kidney disease; OHI: oral hygiene instructions; SRP: scaling and root planning; eGFR: estimated glomerular filtration rate; ADMA: Asymmetric dimethylarginine; TG: triglycerides; TC: total cholesterol; Alb: albumin; RCT: Randomized clinical trial; ESRD: End-Stage Renal Disease; T: Test; C: Control; AL: attachment loss; LnhsCRP: Ln-transformed high-sensivity C-reactive protein; Cr: creatinine; BUN: Blood urea nitrogen; Tf: transferrin; IL-6: interleukine-6; HDL-C: high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C: Low-density lipoprotein cholesterol; MDRD: Modification of diet in renal disease; SAA: Serum amyloid A

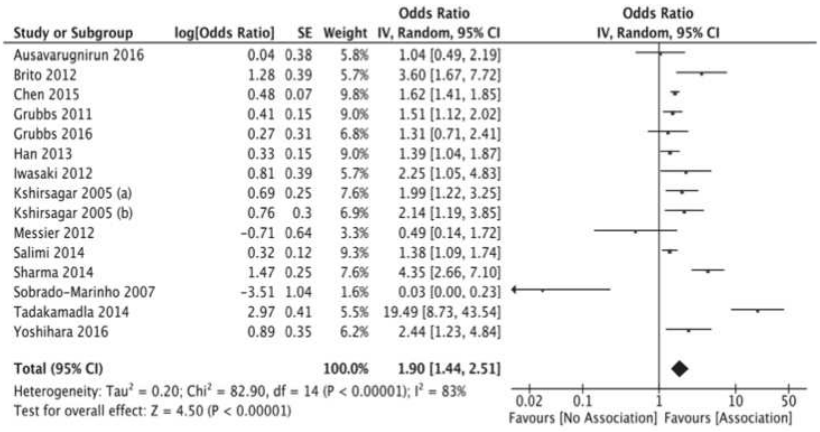
For Peer Review



Flow-chart of the search strategy

595x371mm (72 x 72 DPI)

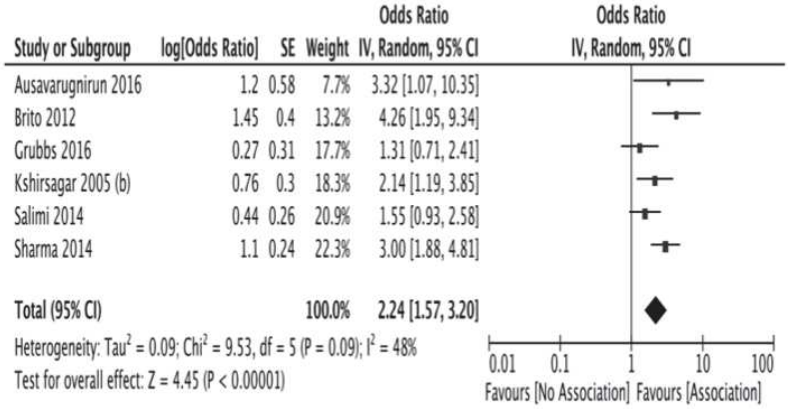
Review



Forest-plot assessing the magnitude of the association between periodontitis and CKD when all studies with the most adjusted ORs were considered.

595x334mm (72 x 72 DPI)

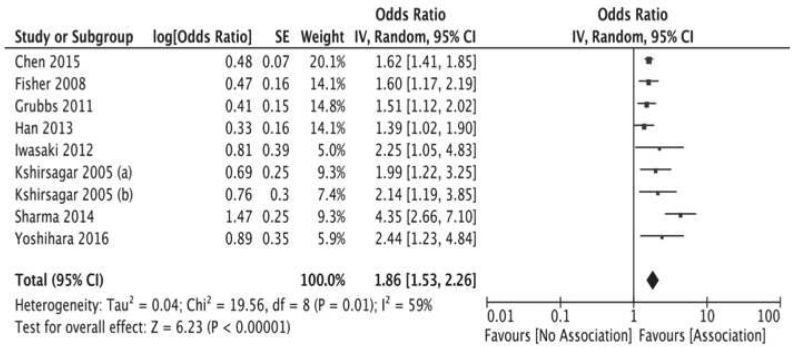
Review



Forest-plot assessing the magnitude of the association between severe periodontitis and CKD when all studies with the most adjusted ORs were considered.

595x334mm (72 x 72 DPI)

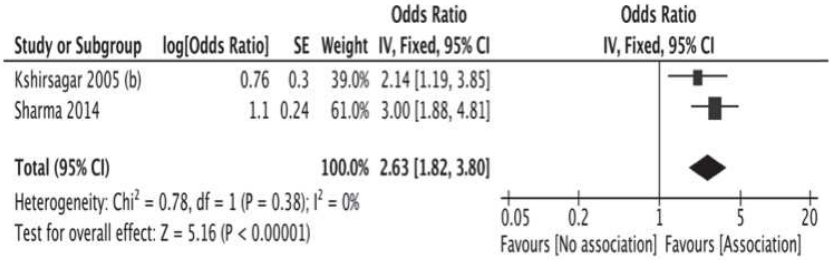
Review



Forest-plot assessing the magnitude of the association between periodontitis and CKD considering only adjusted ORs.

595x334mm (72 x 72 DPI)

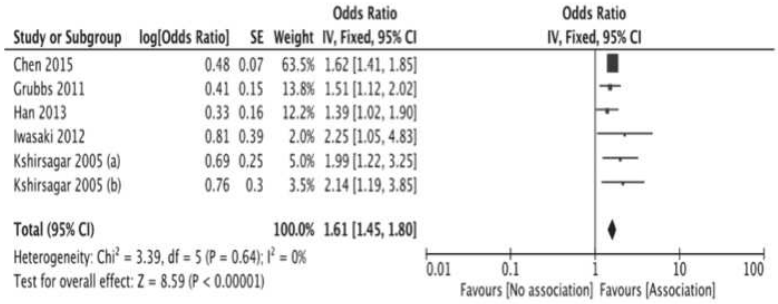
Review



Forest-plot assessing the magnitude of the association between severe periodontitis and CKD considering only adjusted ORs.

595x334mm (72 x 72 DPI)

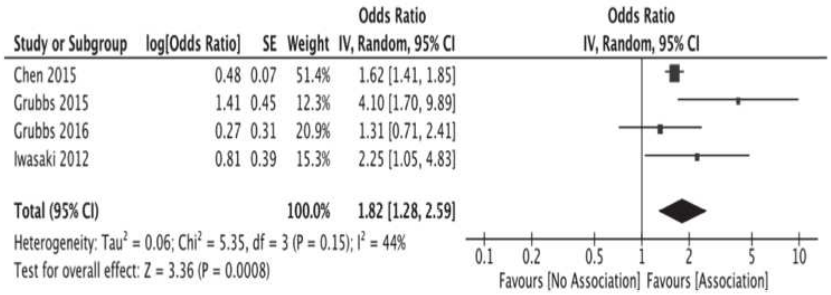
Review



Forest-plot assessing the magnitude of the association between periodontitis and CKD considering only ORs adjusted for diabetes, hypertension and smoking.

595x334mm (72 x 72 DPI)

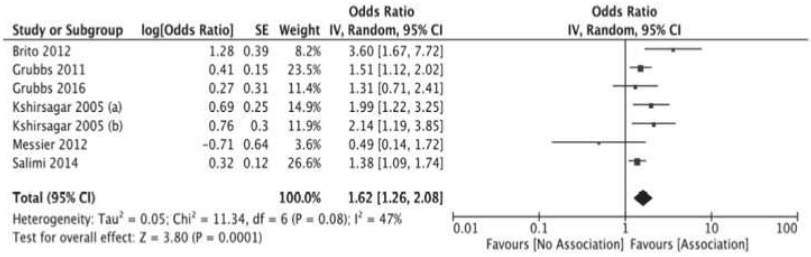
For Peer Review



Forest-plot assessing the magnitude of the association between periodontitis and CKD considering only longitudinal studies.

595x334mm (72 x 72 DPI)

For Review



Forest-plot assessing the magnitude of the association between periodontitis and CKD when only "secure" studies with most adjusted ORs were considered.

595x334mm (72 x 72 DPI)

For Peer Review

DESCHAMPS-LENHARDT (Sonia) - Association entre maladie rénale chronique et parodontite: revue systématique et méta-analyse.
(Thèse : 3ème cycle Sci. Odontol. : Strasbourg : 2017 ; N° 19)

N°43.22.17.19

Résumé :

La parodontite est une maladie inflammatoire d'origine infectieuse, associée à une bactériémie et à une dissémination chronique de médiateurs inflammatoires (cytokines, chemokines,…) pouvant ainsi entrainer des complications systémiques. Les parodontites sont ainsi considérées comme des facteurs de risque pour différentes pathologies inflammatoires à fort impact sur la santé générale et la mortalité telle les AVC ou certaines pathologies vasculaires.

Différentes études transversales notamment mettent en évidence une potentielle association entre la parodontite et la pathologie rénale chronique. La maladie rénale chronique partage de nombreux facteurs de risques avec la parodontite, tels le diabète de type II, le tabac ou encore l'âge et partage également certains mécanismes physiopathologiques communes.

L'objectif de cette thèse est d'évaluer, à travers une évaluation systématique de la littérature et une méta-analyse, l'impact de cette association mais surtout de définir s'il existe des profils de patients particuliers notamment fonction de la sévérité de l'atteinte parodontale. Une évaluation de l'impact du traitement sur le statut systémique de la maladie chronique rénale sera également effectuée, tout comme l'effet de l'association de ces deux pathologies sur la mortalité cardio-vasculaire et toutes causes confondues.

Rubrique de classement : Parodontologie

Mots clés : Parodontite, maladie rénale chronique, fonction rénale, traitement parodontal, moralité cardio-vasculaire, mortalité toutes causes confondues

Me SH : Periodontitis, chronic kidney disease, renal function, periodontal treatment, cardio-vascular mortality, all-cause mortality

Jury :

Président : Professeur DAVIDEAU Jean-Luc

Assesseurs : Professeur HUCK Olivier
Docteur BAHI-GROSS Sophie
Docteur FIORETTI Florence

Coordonnées de l'auteur :
Adresse postale :
S. DESCHAMPS-LENHARDT
3, impasse des Orfèvres
67000 STRASBOURG
Adresse de messagerie : s.deschamps.lenhardt@gmail.com