

Évolution des données probantes en matière de relations entre la parodontite et les maladies systémiques : Exposé de position de l'Association canadienne des hygiénistes dentaires

Salme E Lavigne*, PhD, HDA

RÉSUMÉ

Objectif : Cet exposé de position vise à utiliser une approche de revue narrative afin d'examiner l'état actuel de la preuve pour les associations proposées entre la parodontite et la polyarthrite rhumatoïde, la maladie d'Alzheimer, l'obésité, les cancers inflammatoires et les maladies rénales. Ce document est le dernier d'une série de 5 exposés de position de l'Association canadienne des hygiénistes dentaires (ACHD) sur la relation entre la parodontite et les affections systémiques. **Méthodologie :** Des recherches documentaires individuelles ont été menées pour chacun des 5 liens proposés et ont été limitées aux études humaines, avec une préférence pour les revues systématiques (RS) et les études prospectives en anglais, publiées entre 2015 et 2021, axées sur les associations entre 1) la parodontite et la polyarthrite rhumatoïde, 2) la parodontite et la maladie d'Alzheimer ou la déficience cognitive, 3) la parodontite et l'obésité, 4) la parodontite et les cancers inflammatoires, et 5) la parodontite et la maladie du rein chronique. Des recherches ont été effectuées dans PubMed, MEDLINE/OVID, CINAHL, Scopus, le registre de revues systématiques Cochrane, et Web of Science. **Résultats :** En tout, 39 articles ont été sélectionnés pour discussion, y compris 6 RS pour la polyarthrite rhumatoïde, 7 RS pour la maladie d'Alzheimer ou la déficience cognitive, 11 RS, 1 méta-analyse de RS et 1 étude de cohorte représentative de la population sur l'obésité, 9 RS pour les cancers inflammatoires et 4 RS pour les maladies du rein. **Conclusions :** Les preuves pour les 5 associations proposées ont varié en force, l'obésité étant la plus fortement associée à la maladie parodontale. Des études plus rigoureuses sont recommandées pour clarifier la nature exacte de ces associations.

ABSTRACT

Aim: The aim of this position paper is to investigate the current state of the evidence for proposed associations between periodontitis and rheumatoid arthritis, Alzheimer's disease, obesity, inflammatory cancers, and renal disease using a narrative review approach. This is the last of a series of 5 position papers from the Canadian Dental Hygienists Association (CDHA) on the relationship between periodontitis and systemic conditions. **Methods:** Individual literature searches were conducted for each of the 5 proposed linkages and limited to human studies, with a preference for systematic reviews (SRs) and prospective studies, in the English language, published between 2015 and 2021, focused on associations between 1) periodontitis and rheumatoid arthritis; 2) periodontitis and Alzheimer's disease/cognitive impairment; 3) periodontitis and obesity; 4) periodontitis and inflammatory cancers; and 5) periodontitis and chronic kidney disease. Databases searched were PubMed, MEDLINE/OVID, CINAHL, Scopus, Cochrane Registry of Systematic Reviews, and Web of Science. **Results:** A total of 39 papers were selected for discussion, including 6 SRs for rheumatoid arthritis; 7 SRs for Alzheimer's disease/cognitive impairment; 11 SRs, 1 meta-review of SRs, and 1 population-based cohort study for obesity; 9 SRs for inflammatory cancers; and 4 SRs for kidney disease. **Conclusions:** The evidence for the 5 proposed associations varied in strength, with obesity being most strongly associated with periodontal disease. More robust studies are recommended to clarify the exact nature of these associations.

Mots clés : maladie d'Alzheimer, déclin cognitif, démence, insuffisance rénale terminale, cancers gastriques, cancers inflammatoires, maladie rénale, obésité, surpoids, cancer du pancréas, maladie parodontale, parodontite, maladie du rein, polyarthrite rhumatoïde

Catégories du programme de recherche de l'ACHD : évaluation et gestion des risques, renforcement des capacités de la profession

ÉNONCÉ DE POSITION DE L'ASSOCIATION CANADIENNE DES HYGIÉNISTES DENTAIRES

L'Association canadienne des hygiénistes dentaires note que des associations faibles ont été trouvées entre la maladie parodontale et la polyarthrite rhumatoïde, la maladie du rein, les cancers inflammatoires, et la déficience cognitive ou la maladie d'Alzheimer. Il existe un lien plus étroit entre la maladie parodontale et l'obésité dans toutes les tranches d'âge. Bien que la nature de ces liens n'ait pas encore été établie, elle est présumée être liée à l'inflammation provenant d'une dysbiose du microbiome buccal.

INTRODUCTION

Au cours des 30 dernières années, des preuves se sont accumulées sur l'existence d'un lien entre les maladies buccodentaires, comme la parodontite, et une variété

de maladies systémiques, souvent appelées médecine parodontale. Les liens les mieux établis, qui comportent le plus grand nombre de données probantes publiées,

*Chercheuse principale et professeure retraitée, École d'hygiène dentaire, Collège de dentisterie Dr Gerald Niznick, Faculté des sciences de la santé Rady, Université du Manitoba, Winnipeg, MB, Canada

Correspondance : Dr Salme Lavigne; salme.lavigne@umanitoba.ca

Soumission du manuscrit : le 7 mars 2022, révisé le 4 juillet 2022; accepté le 6 juillet 2022

©2022 Association canadienne des hygiénistes dentaires

sont sous forme « d'associations » avec les maladies cardiovasculaires, les issues défavorables de la grossesse, les maladies respiratoires et le diabète sucré, qui ont fait l'objet des 4 premiers exposés de position de cette série¹⁻⁴. En 2013, la Fédération européenne de parodontologie (EFP) et l'Académie américaine de parodontologie (AAP) ont organisé conjointement une série d'ateliers sur ces liens systémiques, en accordant une attention particulière sur les maladies cardiovasculaires, le diabète et les issues défavorables de la grossesse⁵⁻⁸. Cependant, Linden et ses collègues⁹, dans le cadre de la même série d'ateliers, ont présenté un examen des données probantes en matière des liens potentiels moins connus, y compris la maladie rénale chronique, la polyarthrite rhumatoïde, la déficience cognitive, les cancers inflammatoires et l'obésité. Leur examen a révélé des liens modestes entre la parodontite et l'obésité, mais des liens plus faibles, voire inexistantes, avec la polyarthrite rhumatoïde, la déficience cognitive et les cancers oropharyngiens. Ils ont noté que les faiblesses des études portaient surtout sur la façon dont la maladie parodontale était définie ainsi que du manque de contrôle des variables confusionnelles, sans toutefois exclure totalement la possibilité d'associations existantes⁹. En 2016, Monsarrat et ses collègues¹⁰, dans une cartographie systématique des registres d'essais cliniques sur la médecine parodontale, ont signalé 57 affections systémiques qui font actuellement l'objet d'enquêtes pour des liens potentiels avec la maladie parodontale.

Une pléthore d'études ont été effectuées depuis les ateliers de 2013 de l'AAP/l'EFP et ainsi, le présent exposé de position vise à explorer la plus récente documentation afin de fournir des données probantes pour un énoncé de position pour l'Association canadienne des hygiénistes dentaires (ACHD) sur les liens entre la parodontite et la polyarthrite rhumatoïde, la déficience cognitive/la maladie d'Alzheimer, l'obésité, les cancers inflammatoires et la maladie rénale chronique. Contrairement aux 4 exposés de position publiés précédemment qui visaient à déterminer s'il y a maintenant suffisamment de données probantes pour établir une relation causale entre la maladie parodontale et des affections systémiques spécifiques, ce document cherche à savoir s'il y a des preuves de liens et, si oui, la nature de ces relations. Ainsi, cet article prend la forme d'une revue narrative plutôt que d'un examen de la portée, d'une revue systématique ou d'un examen-cadre. La recherche sur les pathologies traitées dans ce document évolue et se présente encore surtout sous forme d'études cas-témoins et d'études transversales, qui constituent des niveaux de preuve inférieurs.

MÉTHODOLOGIE

Les recherches individuelles de la documentation pour chacun des 5 liens proposés entre les maladies systémiques et la parodontite ont été limitées aux études humaines, en privilégiant les revues systématiques (SR), les méta-analyses (MA) et les études prospectives en anglais, publiées entre 2015 et 2021 et axées sur les liens avec la maladie parodontale. Les études non humaines, les éditoriaux et les revues narratives ont été exclus. Des recherches ont été effectuées dans les bases de données de PubMed, Medline/OVID, CINAHL, Scopus, le registre de revues systématiques Cochrane, et Web of Science. Les mots clés suivants ont été utilisés :

1. parodontite, maladie parodontale, polyarthrite rhumatoïde, revues systématiques
2. parodontite, maladie parodontale, maladie d'Alzheimer, démence, déclin cognitif, revues systématiques
3. parodontite, maladie parodontale, obésité, surpoids, revues systématiques
4. parodontite, maladie parodontale, cancer du pancréas, cancers inflammatoires, cancers gastriques, revues systématiques
5. parodontite, maladie parodontale, maladies rénales, insuffisance rénale terminale, revues systématiques

RÉSULTATS

Six (6) RS (5 avec MA) sur la polyarthrite rhumatoïde (PR) ont été sélectionnées à des fins d'évaluation (Tableau 1), avec 7 RS (4 avec MA) sur la déficience cognitive/la maladie d'Alzheimer (Tableau 2), 11 RS (7 avec MA), 1 méta-analyse de RS et 1 étude de cohorte représentative de la population sur l'obésité (Tableau 3), 9 RS (6 avec MA) sur les cancers inflammatoires (Tableau 4) et 4 RS toutes avec des MA sur la maladie rénale chronique. (Tableau 5). Des références à des études animales ou de laboratoire ont été faites à des fins historiques, plutôt qu'à des fins de discussion et d'analyse. Deux (2) revues systématiques contenaient quelques études animales, mais elles ont été incluses, puisque la majorité des études de leur revue étaient des études humaines.

Des associations positives ont été trouvées, à des degrés divers, entre la parodontite et les 5 affections étudiées. Les résultats étaient mixtes pour la polyarthrite rhumatoïde, la maladie rénale chronique, les cancers inflammatoires et la déficience cognitive/la maladie d'Alzheimer; le lien entre la maladie d'Alzheimer et le risque de parodontite était plus fort que l'inverse. Les liens entre les cancers gastro-intestinaux et la parodontite demeurent flous, mais semblent impliquer une variété de pathogènes parodontaux.

Les agents pathogènes parodontaux associés à des cancers spécifiques n'ont pas encore été déterminés. Cependant, il a été établi qu'ils diffèrent entre les cancers du tractus gastro-intestinal supérieur et inférieur. Le lien le plus étroit se trouve entre l'obésité et la maladie parodontale dans toutes les tranches d'âge, bien que les preuves soient insuffisantes à l'heure actuelle pour examiner si une relation de cause à effet existe. Dans tous les cas, la plupart des études

étaient des études cas-témoins (études rétrospectives) ou des études transversales, qui ne fournissent pas un niveau de preuve élevé et ne constituent pas une mesure de causalité. Les auteurs des RS/MA recommandent des études plus approfondies pour clarifier la nature exacte de ces associations. Le tableau 6 présente et décrit les mesures utilisées dans les revues systématiques afin que les lecteurs puissent mieux comprendre les résultats.

Tableau 1. Résultats d'études sur la polyarthrite rhumatoïde associée à la parodontite

Référence	Type(s) d'étude(s)	Résultat	Solidité des données probantes
Kaur et coll., 2013 ¹⁴	RS :	Liens entre la PR et la perte de dents, la perte d'attache clinique et la vitesse de sédimentation des érythrocytes	Bonne
	16 études cas-témoins		
	3 études expérimentales	CRP, IL-1 β et autres marqueurs	Modérée
		Certaines preuves de résultats positifs associés au détartrage et surfaçage radiculaire sur la PR	Faible
Kaur et coll., 2014 ¹⁵	RS et MA : 4 ECR/1 CT	Effets de la thérapie parodontal non chirurgicale sur divers marqueurs biochimiques	Faible
		Réductions statistiquement significatives seulement pour la vitesse de sédimentation des érythrocytes (mais pas la CRP)	
Cerqueira Calderaro et coll., 2017 ¹⁶	RS et MA : Mêmes 4 ECR que Kaur et coll. ¹⁵	Aucune réduction significative dans la vitesse de sédimentation des érythrocytes, mais réductions statistiquement significatives dans le SAM28	Forte pour le SAM28
		Les résultats contredisent ceux de Kaur et coll. ¹⁵	
Tang et coll., 2017 ¹⁷	RS et MA : 8 études cas-témoins	Association statistiquement significative	Forte (mais études de niveau inférieur)
		Prévalence plus élevée de parodontite chez ceux ayant une PR. RC : 4,68 (IC de 95 %, 3,11 à 7,05)	
		Concentrations plus élevées de <i>P. gingivalis</i> IG-G chez les patients ayant une PR	
de Oliveira Ferreira et coll., 2019 ¹⁸	RS et MA : 2 études de cohorte 7 études transversales	Comprenant les personnes avec et sans parodontite; utilisé la PR comme résultat	Non concluante
		7 des 9 études ont déclaré des associations, mais seulement 3 études ont été utilisées dans les résultats de MA; les résultats n'étaient pas concluants	Études de niveau supérieur requises
Hussein et coll., 2020 ¹⁹	RS et MA : 8 études cas-témoins, mais 2 éliminées en raison de risque élevé de biais	Ont exploré si une relation bidirectionnelle existe	Aucune
		Aucun effet significatif de PR sur la parodontite	
		Ont déclaré une activité de la maladie de PR significativement pire chez les personnes ayant une parodontite ($p < 0,001$)	

Tableau 2. Résultats d'études sur la maladie d'Alzheimer/déficience cognitive associées à la parodontite

Référence	Type(s) d'étude(s)	Résultat	Solidité des données probantes
Dioguardi et coll., 2020 ³¹	RS : 15 études (6 animales, 1 bilan, 4 observationnelles, 1 clinique, 1 cas-témoins, 2 bases de données)	Ont examiné si l'inflammation causée par les microbes parodontaux a joué un rôle dans l'apparition et la progression de la maladie d'Alzheimer Une preuve d'association existe, mais elle provient surtout d'études animales plutôt que d'essais humains Résultats mixtes d'études observationnelles et résultat négatif d'un essai clinique	Faible <i>(surtout d'études animales)</i>
Leira et coll., 2017 ³²	RS et MA : 5 études (2 transversales, 2 études cas-témoins, 1 cohorte)	Association significative entre la maladie parodontale et la maladie d'Alzheimer (RC de 1,69; IC de 95 %, 1,21 à 2,35); plus élevée chez les personnes ayant une maladie plus grave. Les personnes ayant la maladie d'Alzheimer sont moins capables d'effectuer des soins d'hygiène buccale (facteur confusionnel si non contrôlé dans l'étude)	Forte <i>(pour les personnes ayant la maladie d'Alzheimer et la maladie parodontale, mais faible pour l'inverse)</i>
Foley et coll., 2017 ³³	RS et MA : 28 études, mais seulement 1 étude contrôlée pour l'hygiène buccale	Influence négative de démence sur l'état de santé buccodentaire chez les personnes avec la démence (préconisée pour la causalité, p. ex., la démence cause la maladie parodontale)	Faible <i>(seulement 1 étude a exploré la capacité des personnes ayant la maladie d'Alzheimer à effectuer des soins d'hygiène buccale)</i>
Gusman et coll., 2018 ³⁵	RS et MA : 14 études (de types variés)	Ont évalué la gravité de la maladie parodontale chez les personnes avec la démence Aucune association n'a été trouvée entre la démence/maladie d'Alzheimer et la gravité de la maladie parodontale	Aucune preuve
Nadim et coll., 2020 ³⁶	RS et MA : 5 cohortes et 7 études cas-témoins	11 études ont déclaré une association positive entre la maladie parodontale et le risque de démence RR de la démence liée à la maladie parodontale était seulement 1,38 (IC de 95 %, 1,01 à 1,90)	Faible <i>(significative à la limite)</i>
Alvarenga et coll., 2021 ³⁷	RS : 12 études (8 cas-témoins, 3 transversales, 1 cohorte)	Des associations ont été trouvées, mais les résultats étaient mélangés à d'autres maladies neurodégénératives	Faible
Hu et coll., 2021 ³⁸	RS et MA : 5 études pour la MA; 5 études pour la déficience cognitive légère Combinaison d'études transversales, cas-témoins et 2 cohortes	Les résultats pour le risque de la maladie d'Alzheimer par rapport aux patients n'ayant pas de parodontite étaient RC de 1,78 (IC de 95 %, 1,15 à 2,76) alors que le risque de déficience cognitive légère avait un RC de 1,60 (IC de 95 %, 1,24 à 2,06)	Faible

Tableau 3. Résultats d'études sur l'obésité associée à la parodontite

Référence	Type(s) d'étude(s)	Résultat	Solidité des données probantes
Suvan et coll., 2018 ⁴³ (Comprend les réf. 48 à 56)	Méta-analyse de la RS : 14 RS signalant la prévalence, l'incidence, la réponse à la thérapie parodontale et les marqueurs biologiques	<u>Prévalence</u> : les personnes obèses sont plus susceptibles à avoir une certaine forme de maladie parodontale par rapport à celles ayant un poids normal <u>Incidence</u> : Les études sont conformes aux conclusions que l'obésité expose les personnes à un risque plus élevé à la maladie parodontale <u>Réponse à la thérapie parodontale</u> : Des 6 RS, 2 n'ont déclaré aucune différence ^{49,53} , alors que 4 avaient des résultats mixtes ^{50,51,54,55}	Forte Forte Contradictoire
Khan et coll., 2018 ⁵⁷	RS : 25 études	Ont exploré si le surpoids et l'obésité étaient un facteur de risque pour la maladie parodontale chez les jeunes adultes et les adolescents L'obésité était associée de manière positive à la maladie parodontale dans 17 des 25 études, avec des RC allant de 1,1 à 4,5.	Modérée à forte
Chen et coll., 2021 ⁵⁹	Études de cohorte longitudinale de 13 ans fondée sur la population : Cohorte de personnes obèses : 4 140 Cohorte de personnes non obèses : 8 280	Les personnes qui étaient obèses avaient un risque légèrement plus élevé de maladie parodontale (RRI de 1,12; IC de 95 %, 1,01 à 1,25) Après l'analyse des sous-groupes, les personnes obèses âgées de plus de 65 ans avaient un risque beaucoup plus élevé de maladie parodontale (RRI de 1,98; IC de 95 %, 1,22 à 3,22)	Faible Modérée à forte (<i>selon la taille de la cohorte et la durée de l'étude</i>)
Gonçalves da Silva et coll., 2021 ⁵⁸	RS et MA : 90 études (82 desquelles étaient transversales/essais cliniques)	Axées sur l'inflammation gingivale La majorité des études n'ont trouvé aucune différence significative d'inflammation gingivale entre les personnes obèses et non obèses La MA a révélé des niveaux plus élevés d'inflammation gingivale chez les personnes ayant une parodontite par rapport aux personnes non obèses <i>*Cela pourrait suggérer une relation dose-effet</i>	Aucune preuve

Tableau 4. Résultats d'études sur les cancers inflammatoires associés à la parodontite

Référence	Type(s) d'étude(s)	Résultat	Solidité des données probantes
Corbella et coll., 2018 ⁶³	RS et MA : 8 études prospectives (6 dans des MA)	Ont cherché à savoir si les humains ayant une maladie parodontale étaient à risque plus élevé que ceux sans maladie parodontale; ont exploré des cancers variés (œsophagique, hépatique, pancréatique, gastrique, colorectal, de la prostate, hémato-gène) Faible association statistiquement significative pour tous les cancers compris, mais ont utilisé les RRI et non les RC <i>*Interpréter avec prudence</i>	Faible
Chen et coll., 2019 ⁶⁵	RS : 17 études cas-témoins	Ont déclaré des associations potentielles entre les microbes buccaux et divers cancers gastro-intestinaux (colorectal, pancréatique, gastrique, œsophagique, hépatique) Des associations ont été trouvées avec les <i>P. gingivalis</i> , les <i>T. forsythia</i> et les <i>P. intermedia</i> , mais avec des différences de microbes pour les cancers de la partie supérieure et de la partie inférieure du tractus gastro-intestinal Aucune MA	Non évalués
Xiao et coll., 2020 ⁶⁶	RS et MA : 18 articles (y compris 39 études)	Les effets de la bactérie parodontale sur l'incidence et le pronostic de divers cancers L'infection bactérienne a augmenté l'incidence globale du cancer (RC de 1,25) et était associée à une pauvre survie globale (RRI de 1,75) L'analyse du sous-groupe a révélé des associations avec les <i>P. gingivalis</i> (RC de 2,16; IC de 95 %, 1,34 à 3,47) et les <i>P. intermedia</i> (RC de 1,28; IC de 95 %, 1,01 à 1,63)	Forte (<i>P. gingivalis</i>) Faible (<i>P. intermedia</i>)
Reitano et coll., 2021 ⁶⁷	RS : 28 études (26 cas-témoins; 2 cohortes)	Variété de cancers de l'appareil digestif Les conclusions sont contraires à celles de Xiao et coll. ⁶⁶ Les <i>P. gingivalis</i> et les <i>F. nucleatum</i> semblaient être associés au cancer colorectal Aucune analyse quantitative	Faible (en raison des types d'études et des niveaux élevés d'hétérogénéité dans les études)
Maisonneuve et coll., 2017 ⁶⁸	RS et MA : 8 études (7 étaient des études de cohorte)	Ont exploré le lien entre la maladie parodontale, l'édentation et le cancer du pancréas Les résultats soutiennent un lien entre la maladie parodontale et le cancer du pancréas (RR de 1,74; IC de 95 %, 1,41 à 2,15) Pour l'édentation et le cancer du pancréas (RR de 1,54; IC de 95 %, 1,16 à 2,05)	Modérée Faible
Sun et coll., 2021 ⁶⁹	RS et MA : 14 études (incidence) 3 (mortalité)	Étaient axées sur l'incidence et la mortalité du cancer colorectal étant associé à la maladie parodontale Incidence RR de 1,179 (IC de 95 %, 1,036 à 1,342), $p < 0,013$	Faible
Wei al., 2021 ⁷⁴	RS et MA : 7 études (4 études de cohorte prospectives; 3 études de cohorte rétrospectives)	Ont exploré le lien entre la maladie parodontale et le cancer de la prostate Ont révélé un lien significatif (RR de 1,17; IC de 95 %, 1,07 à 1,27; $p < 0,000$)	Faible
Wu et coll., 2020 ⁷⁵	RS et MA : 6 études (4 cohortes, 1 cas-témoins, 1 cohorte rétrospective)	Ont examiné la relation entre la maladie parodontale et les cancers hématopoïétiques et lymphatiques Association significative entre les 2 types de cancers, mais plus forte pour le cancer lymphatique (RR de 1,17; IC de 95 %, 1,07 à 1,27; $p < 0,001$)	Faible

Tableau 5. Résultats d'études sur la maladie rénale chronique associée à la parodontite

Référence	Type(s) d'étude(s)	Résultat	Solidité des données probantes
Zhao et coll., 2018 ⁸¹	RS et MA : 2 études de cohorte (pour directivité) 3 études transversales et 1 étude cas-témoins (pour l'analyse du lien)	Les résultats n'étaient pas concluants pour la directivité Pour la relation omnidirectionnelle, les personnes ayant une maladie parodontale avaient des probabilités significativement plus élevées de maladie rénale chronique (RC de 3,54; IC de 95 %, 2,17 à 5,77; $p < 0,001$)	Forte <i>(faire preuve de prudence en raison de types d'études de niveau inférieur)</i>
Kapellas et coll., 2019 ⁷⁹	RS et MA : 17 études observationnelles	Ont évalué le lien entre la maladie parodontale et la maladie rénale chronique dans les deux sens La seule association statistiquement significative était celle où les personnes ayant une maladie parodontale développaient la maladie rénale chronique (RC de 1,60; IC de 95 %, 1,44 à 1,79)	Faible <i>(en raison du niveau faible des données probantes fondées sur des études)</i>
Deschamps-Lenhardt et coll., 2019 ⁸²	RS et MA: 17 études évaluant le lien (MA) 2 ECR évaluant l'effet du traitement (aucune MA)	Ont exploré le lien entre la maladie parodontale et la MRC et ont examiné si le traitement parodontal pourrait avoir un effet sur la maladie rénale chronique Association trouvée (RC de 2,39, IC de 95 %, 1,70 à 3,36) Résultats contradictoires pour l'évaluation du traitement	Modérée pour un lien
Zhao et coll., 2020 ⁸⁰	RS et MA : 4 séries d'études de cas (109 participants) 1 ECR (97 participants)	Preuves insuffisantes pour déclarer si la thérapie parodontale non chirurgicale a un effet bénéfique sur la maladie rénale chronique	Aucune preuve

Tableau 6. Interprétation de mesures habituelles utilisées dans les études de recherche

Mesure	Utilisation	Limites	Importance de l'association ^a
Rapport de cotes (RC)	Détermine l'association entre 2 variables (exposition au résultat)	Peut être utilisé dans n'importe quel type d'études, mais n'est pas toujours utile, car il peut exagérer le risque	RC de 1,0 à 1,5 (d'autres recherches sont nécessaires) RC de 1,5 < 2,0 (il vaudrait la peine de faire une enquête plus poussée) RC de 2 < 4 (possiblement importante) RC 4,0 (assez forte)
Rapport bénéfice-risque/Risque relatif (RR)	Détermine le risque de l'incidence d'une exposition à l'incidence sans l'exposition	La conception de l'étude doit être représentative de la population; ne peut être utilisé sur les études cas-témoins <i>À noter : Le RR est une mesure de risque plus précise et préférable</i>	RR 1,0 à 1,5 (d'autres recherches sont nécessaires) RR 1,5 < 2,0 (il vaudrait la peine de faire une enquête plus poussée) RR 2,0 < 4,0 (possiblement important) RR 4,0 (assez forte)
Rapport de risques instantanés (RRI)	Détermine comment 1 groupe change par rapport à un autre; basé sur le taux de changement entre 2 dangers; typiquement utilisé dans des études de survie	Utilité fondée sur la <u>cohérence du taux de changement</u> dans les 2 groupes; utilisé pour mesurer certains « moments dans le temps »; ne mesure pas la « moyenne » au fil du temps	RRI de 1 (aucune association) RRI de 1,5 < 2,0 (faible association) RRI de 2,5 < 3,5 (association modérée) RRI de 3,5 (forte association)

Table 6. suite

Mesure	Utilisation	Limites	Importance de l'association ^a
Intervalle de confiance (IC)	Intervalle dans lesquels la statistique de la population pourrait reposer; utilise typiquement un intervalle de confiance de 95 % comme seuil pour obtenir des résultats significatifs. (Fournit une gamme de valeurs entre lesquelles reposent les résultats)	S. O.	La gamme de valeurs sera fondée sur le RC, le RR ou le RRI mesuré et ainsi sera interprétée selon les échelles ci-dessus Plus l'IC est étroite, plus l'estimation est précise
Valeur p	Déclare la probabilité que la statistique de l'échantillon ait été produite à partir d'un échantillon au hasard d'une population Les valeurs de signification sont établies par les chercheurs avant le début de l'étude et sont fixées à un minimum de <0,05 (<5 % probabilité que les résultats soient dus au hasard)	S. O.	Signification basée sur ce que les chercheurs ont déterminé au début de l'étude; pas plus élevée que $p < 0,05$

Tableau adapté de George A, Stead TS, Ganti L. What's the risk: differentiating risk ratios, odds ratios and hazard ratios? *Cureus*, 2020, volume 12, numéro 8, e10047.

^aImportance de l'association, adapté de <http://utstat.utoronto.ca/reid/odds.pdf> et de <http://onbiostatistics.blogspot.com>

DISCUSSION

Polyarthrite rhumatoïde

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est classée comme maladie auto-immune, considérée comme la maladie articulaire inflammatoire chronique la plus courante à l'échelle mondiale, et la principale cause d'invalidité¹¹. Au Canada, la PR touche environ 1,2 % de la population (374 000 personnes) chaque année et elle a un taux d'incidence de 0,8 pour 1 000 personnes par an¹¹. Cette maladie se caractérise par le fait que le système immunitaire attaque par erreur la paroi des articulations ainsi que d'autres tissus avoisinants. L'inflammation qui en résulte provoque des douleurs, de l'enflure, des raideurs et, finalement, si elle n'est pas traitée, des lésions articulaires¹¹. La PR est plus fréquente chez les femmes et son incidence augmente avec l'âge¹¹.

Des études animales, ainsi qu'une pléthore d'études humaines, surtout sous forme d'études cas-témoins, ont confirmé l'existence d'une relation entre la PR et la parodontite^{12,13}. Afin de répertorier le plus grand nombre d'études humaines, 6 revues systématiques récentes ont été évaluées¹⁴⁻¹⁹. Parmi ces revues, 3 hypothèses étaient récurrentes en ce qui concerne la nature potentielle de la relation entre la PR et la parodontite. La première hypothèse était le « double modèle » proposé par Golub et ses collègues en 2006²⁰, qui suggère que la parodontite survient d'abord, puis mène à la polyarthrite rhumatoïde. La deuxième hypothèse, proposée originalement par Rosenstein et ses collègues²¹, semble être plus couramment évoquée, et repose sur la manifestation d'auto-anticorps peptide citrulliné anticyclique (APCA) au cours du développement de la PR. Ils suggèrent que, puisque les *P. gingivalis* ont une propension à citrulliner les protéines

et à induire la formation d'auto-anticorps, ces derniers pourraient être responsables du déclenchement de la PR²¹. La troisième hypothèse, décrite par Bartold et ses collègues en 2005²², suggère une voie moléculaire commune partagée entre les 2 maladies au sein de l'axe RANK/OPG/TRAIL (axe du récepteur activateur du facteur nucléaire kappa/ ostéoprotégérine/ ligand inducteur d'apoptose lié au facteur de nécrose tumorale) par lequel une diminution de l'ostéoprotégérine peut conduire à une réduction de la protection vasculaire.

La première revue systématique menée par Kaur et coll.¹⁴ en 2013, comprenait 16 études cas-témoins ainsi que 3 études expérimentales. Ils ont trouvé de bonnes preuves d'une association entre la parodontite et la PR en matière de perte de dents, de perte d'attache clinique et de vitesse de sédimentation des érythrocytes qui, si cette dernière est élevée, serait une indication d'inflammation ou d'infection. Cependant, il n'y avait que des preuves modérées de la présence d'autres paramètres mesurés, comme la protéine C réactive (CRP), l'interleukine-1 β (IL-1 β), et d'autres marqueurs biochimiques. Selon les 3 essais cliniques compris (dont 2 étaient des essais contrôlés randomisés), les auteurs ont trouvé quelques preuves d'un résultat positif du traitement parodontal sur la PR. Cependant, les échantillons de ces études étaient de très petite taille. Leurs conclusions suggèrent que des facteurs de risque communs et des processus pathologiques communs sont probablement plus responsables de l'association entre la PR et la parodontite. Des études plus rigoureuses et de plus haut niveau sont nécessaires pour étayer cette relation¹⁴. Une deuxième revue systématique publiée par le même auteur principal l'année suivante visait à savoir si le traitement parodontal avait un effet sur les mesures cliniques et biochimiques

de la PR¹⁵. Quatre essais cliniques contrôlés randomisés (ECR) et un essai clinique sans randomisation ont été inclus pour évaluer les effets de la thérapie parodontale non chirurgicale sur une variété de mesures biochimiques, y compris le facteur de nécrose tumorale alpha (FNA α), l'interleukine-6 (IL-6), la CRP, la vitesse de sédimentation des érythrocytes, l'APCA et le score d'activité de la maladie (SAM28). Comme pour les résultats précédents, la vitesse de sédimentation des érythrocytes a diminué de manière statistiquement significative, ce qui suggère une réduction de l'inflammation systémique. Cependant, il est surprenant de constater qu'il n'y a pas eu de réduction de la CRP, connue pour être un marqueur non spécifique de l'inflammation systémique. Il est intéressant de noter que parmi les 5 études comprises, 3 avaient été comprises dans leur revue systématique de 2013¹⁴. Une fois de plus, les auteurs ont conclu que les études avaient un faible nombre de participants et étaient de courte durée, signalant ainsi le besoin d'études plus approfondies, avec des échantillons de plus grande taille et de plus longue durée pour établir si la thérapie chirurgicale non chirurgicale a un effet positif sur la réduction de l'activité de la maladie chez les personnes atteintes de PR¹⁵.

En 2017, Calderaro et ses collègues¹⁶ ont examiné les mêmes 4 ECR que Kaur et coll.¹⁵ avaient inclus dans leur publication de 2014, mais ils ont rapporté des résultats de méta-analyse contradictoires. Contrairement à Kaur et coll., ils n'ont trouvé aucune réduction significative de la vitesse de sédimentation des érythrocytes. Cependant, ils ont trouvé des réductions statistiquement significatives des scores de SAM28¹⁶. C'est un résultat important, car le SAM28 est un score validé couramment utilisé par les cliniciens pour surveiller l'activité de la maladie dans 28 articulations sélectionnées, utilisé ensuite pour orienter les décisions de traitement²³. Calderaro et coll. ont soupçonné que cette différence de résultats était due à l'inclusion par Kaur et coll. d'une étude qui utilisait un score d'activité de la PR différent pour mesurer le SAM28. Cette mesure, qui comprenait la CRP plutôt que la vitesse de sédimentation des érythrocytes, s'est avérée sous-estimer l'activité de la maladie par rapport au SAM28, et c'est pourquoi Calderaro et ses collègues ont exclu cette étude de leur méta-analyse^{16,23}.

Dans une revue systématique et une méta-analyse plus récentes de 8 études cas-témoins, Tang et ses collègues¹⁷ ont signalé une association statistiquement significative entre la parodontite et la PR, trouvant une prévalence plus élevée de parodontite chez les personnes atteintes de PR dans toutes les études comprises, allant de 15,5 % à 100 %¹⁷. Leur méta-analyse qui utilise un modèle à effets fixes a révélé un rapport de cotes combiné pour la parodontite de 4,68 (IC de 95 %, 3,11 à 7,05) par rapport aux témoins sains. Il est particulièrement intéressant de noter que, parmi les études évaluées dans cette revue systématique, plusieurs ont rapporté que les patients atteints de PR présentaient des taux d'immunoglobuline G anti-*P. gingivalis* significativement

plus élevés que les patients non atteints de PR. Ce résultat est notable, car des niveaux plus élevés d'IgG anti-*P. gingivalis* ont été associés à des concentrations sériques plus élevées d'APCA, qui est un marqueur spécifique de la PR¹⁷. Cette constatation appuie l'hypothèse selon laquelle les bactéries buccales, en particulier les *P. gingivalis*, pourraient induire la citrullination des peptides et ainsi être le lien entre la parodontite et la PR²¹.

de Oliveira Ferreira et ses collègues¹⁸, dans la poursuite de la quête visant à savoir si la maladie parodontale est un facteur de risque de la PR, ont inclus des études qui ne comparaient que des personnes avec et sans maladie parodontale et examinaient la PR comme résultat. Leur revue systématique comprenait 2 études de cohorte et 7 études transversales; 7 des 9 études ont déclaré des associations. Six des études ont été évaluées comme présentant un faible risque de biais, tandis que 3 des études ont été considérées comme présentant un risque élevé de biais. Seulement 3 des études ont pu être comprises dans leur méta-analyse (MA), qui a été répétée une deuxième fois en supprimant une des études en raison d'une hétérogénéité élevée. Les résultats étaient très contradictoires, puisque la première MA montrait une forte corrélation avec la PR pour le groupe des maladies parodontales, alors que la deuxième MA montrait une corrélation plus élevée avec le groupe des maladies non parodontales¹⁸. Compte tenu de ces résultats non concluants, ils ont établi la nécessité d'obtenir des études de niveau supérieur ayant des échantillons de plus grande taille et de meilleurs critères d'exclusion. Ils ont, cependant, suggéré qu'un lien génétique pourrait être responsable de ces résultats, car un des allèles du gène de l'antigène des leucocytes humains (HLA-DRBI) situé sur le chromosome 6 s'est avéré responsable de 25 % à 50 % de la vulnérabilité à la PR et a également été récemment reconnu comme un producteur de masse d'auto-anticorps peptides cycliques citrullinés^{18,24}. Ceci est important, car ces macromolécules ont démontré qu'ils provoquent une activité auto-immune dans les articulations¹⁸.

La revue systématique et la méta-analyse les plus récentes ont été publiées par Hussein et ses collègues¹⁹ en 2020, qui ont tenté de déterminer s'il existe une relation bidirectionnelle entre la PR et la maladie parodontale. Huit études cas-témoins ont été analysées, mais 2 études ont été éliminées en raison d'un risque élevé de biais. Les résultats de la MA n'ont pas révélé d'effets significatifs de la PR sur la maladie parodontale, d'après les mesures de profondeur des poches parodontales et de la perte d'attache clinique. Cependant, les auteurs ont déclaré un niveau élevé d'hétérogénéité. En revanche, ils ont signalé une activité significativement pire de l'activité de la maladie de la PR ($p < 0,001$), telle que mesurée par le SAM28, chez les personnes ayant une maladie parodontale. Les auteurs ont conclu que leurs résultats ne soutenaient pas une relation bidirectionnelle, même s'ils ont souligné que la maladie parodontale semblait avoir un impact négatif sur l'activité

de la maladie de la PR.

Malgré l'absence de réponses très claires à l'heure actuelle sur la nature de la relation entre la PR et la parodontite, il est évident qu'un certain type d'association existe. Il serait prudent de surveiller attentivement et régulièrement l'état parodontal des personnes qui vivent avec la PR. La collaboration entre les professionnels de la santé buccodentaire et les rhumatologues est essentielle pour comprendre le lien entre ces 2 maladies afin de fournir des soins aux patients qui produiraient de meilleurs résultats cliniques.

Déficiences cognitive/Maladie d'Alzheimer

À mesure que l'espérance de vie humaine continue d'augmenter, l'incidence du déclin cognitif chez les personnes âgées augmente aussi. De nombreuses affections sont associées à la déficience cognitive ou à la démence, la plus courante est la maladie d'Alzheimer. Au Canada, entre avril 2017 et mars 2018, il y avait 452 000 personnes de plus de 65 ans vivant avec la démence et environ 85 000 personnes nouvellement diagnostiquées²⁵. Parmi ces chiffres, 60 % à 70 % ont reçu un diagnostic de maladie d'Alzheimer. La démence est un terme utilisé pour décrire un ensemble de symptômes qui touchent les fonctions cérébrales, et elle est une maladie chronique et progressive. Il existe plusieurs types de démence, comme la maladie d'Alzheimer, la démence vasculaire, la maladie à corps de Lewy, la démence mixte, la démence frontotemporale et la démence de Korsakoff²⁵. Diverses hypothèses existent en matière de l'étiologie et de la pathogenèse de la maladie d'Alzheimer. Ce qui est généralement admis, c'est que la précipitation amyloïde, causée par une surproduction anormale de peptides amyloïdes dans le cerveau, entraîne des lésions telles que des enchevêtrements neurofibrillaires (protéine tau), des modifications des plaques séniles (protéine A β) et des cellules neurales ou gliales²⁶. Cependant, on ne sait pas ce qui entraîne cette surproduction de peptides amyloïdes.

Au cours des 10 dernières années, la recherche a fait des progrès considérables, démontrant que la barrière hémato-encéphalique (BHE), autrefois considérée comme imperméable, peut être rendue plus perméable par des médiateurs inflammatoires systémiques permettant la transmigration de macrophages et de cellules dendritiques activés à travers la BHE²⁷. Cette observation a poussé les chercheurs à explorer la possibilité qu'il y ait des pathogènes parodontaux, comme les *P. gingivalis*, effectuant une translocation par la BHE et étant une source potentielle d'inflammation qui pourrait mener à la démence²⁸. Les chercheurs ont récemment confirmé la présence de *P. gingivalis* dans le cerveau de patients ayant la maladie d'Alzheimer, ainsi que de gingipaines, qui sont des protéases toxiques associées à la bactérie²⁹. La présence de l'inflammation est une caractéristique commune de la déficience cognitive/maladie d'Alzheimer. Ainsi, l'hypothèse est plausible que l'inflammation dans le

cerveau reflète la propagation de l'inflammation systémique déclenchée par la parodontite. Une autre hypothèse est que la tempête de cytokines produites pendant l'inflammation parodontale augmente l'inflammation systémique par la libération de marqueurs inflammatoires tels que l'IL-1 β , l'IL-6, la CRP et le FNA α et pourrait jouer un rôle dans l'augmentation de la neuroinflammation^{30,31}.

Afin de saisir la documentation la plus actuelle sur la relation entre la parodontite et la déficience cognitive/maladie d'Alzheimer, les constatations obtenues de 7 revues systématiques^{31-33,35-38}, dont 4 comprenaient des méta-analyses^{32,35,36,38} publiées entre 2017 et 2021 sont discutées dans cet exposé de position. Dioguardi et ses collègues³¹ ont effectué une revue systématique visant à explorer si l'inflammation provoquée par les microbes parodontaux jouait un rôle dans l'apparition et la progression de la maladie d'Alzheimer. Leur analyse comprenait 15 études, dont 6 étaient des études animales, 1 était un bilan, 4 étaient des études observationnelles, 1 était une étude clinique, 1 était une étude cas-témoins et 2 étaient des études de base de données. Cette revue a révélé que, bien qu'il existe des preuves d'une relation entre la maladie parodontale et la maladie d'Alzheimer, la plupart proviennent d'études animales plutôt que d'essais humains. Les études observationnelles ont produit des résultats mixtes, et le seul essai clinique n'a pas appuyé l'hypothèse selon laquelle la maladie parodontale constitue un facteur de risque de la maladie d'Alzheimer³¹. Bien que 6 des études de cette RS étaient des études animales, l'auteur du présent exposé de position a choisi d'inclure cette RS³¹ puisque 9 des études de la revue étaient des études humaines.

En 2017, Leira et ses collègues³² ont réalisé une revue systématique avec une méta-analyse pour explorer s'il existe une relation entre la maladie d'Alzheimer et la maladie parodontale. Dans leur analyse, ils ont inclus 2 études transversales, 2 études cas-témoins et 1 étude de cohorte. Leurs résultats ont révélé une association significative entre les 2 affections (RC de 1,69; IC de 95 %, 1,21 à 2,35) dans l'ensemble et particulièrement pour les personnes présentant une maladie plus grave (RC de 2,98; IC de 95 %, 1,58 à 5,62). Cette constatation n'est pas surprenante, car on pourrait penser que les personnes atteintes de déficience cognitive/maladie d'Alzheimer sont moins capables d'effectuer des soins d'hygiène buccodentaire, surtout celles vivant dans des milieux institutionnels. Cela pourrait être une variable confusionnelle importante si leur capacité à effectuer des soins d'hygiène buccodentaire n'est pas considérée dans l'étude. Les auteurs d'une revue systématique canadienne publiée au cours de la même année³³ ont examiné l'état de santé buccodentaire des personnes ayant la démence. Dans leur examen, ils ont observé une influence négative de la démence sur la santé buccodentaire. Ils ont déclaré que les arguments en faveur de la maladie d'Alzheimer menant

au développement de la maladie parodontale sont évidents en raison du fait que le manque d'attention à l'hygiène buccale chez les personnes vivant avec la démence est bien documenté. Malheureusement, des 28 études comprises dans leur RS, seulement 1 étude a exploré la capacité des personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer à effectuer des soins buccodentaires³³. Les auteurs ont soulevé un point intéressant : celui qu'il n'est pas clair si les personnes ayant la maladie d'Alzheimer vivant en milieux institutionnels ont une moins bonne santé buccodentaire que d'autres personnes habitant dans le même milieu, ayant d'autres troubles psychiatriques. Il a été signalé que la prestation quotidienne de soins d'hygiène buccodentaire aux résidents de foyers de soins infirmiers par le personnel soignant est globalement problématique. Un ECR de 6 semaines mené dans un foyer de soins infirmiers au Canada, qui mesurait l'adhésion à la prestation de soins buccodentaires quotidiens avec une brosse à dents électrique ou des soins habituels par le personnel soignant à l'aide d'une auto-évaluation, a révélé qu'à la fin des 6 semaines, leur adhésion globale aux deux interventions avait chuté de 46,6 % à la semaine 1 à 36,0 % à la semaine 6³⁴.

Par ailleurs, en 2018, Gusman et coll.³⁵ ont publié une revue systématique et une méta-analyse pour évaluer la gravité de la parodontite chez les personnes ayant la démence et ont constaté que la plupart des 14 études ont signalé des taux plus élevés de maladie parodontale chez ces personnes. Il est intéressant de noter que la méta-analyse a été menée deux fois : une fois avec et une fois sans l'unique étude transversale. La méta-analyse qui comprenait l'étude transversale a signalé une association significative entre la démence et la parodontite, alors qu'aucune différence n'a été trouvée lorsque l'étude a été retirée. Ainsi, les auteurs ont conclu que la méta-analyse n'appuyait pas une association entre la démence et la gravité de la maladie parodontale. Ils ont expliqué que ces résultats sont causés par une forte hétérogénéité parmi les études, qui étaient de types variés³⁵.

En 2020, Nadim et ses collègues³⁶ ont publié une revue systématique et une méta-analyse examinant l'influence de la maladie parodontale sur la démence. Leur analyse comprenait 5 études de cohorte et 7 études cas-témoins. Sur les 12 études, 11 ont déclaré une association positive entre la maladie parodontale et le risque de démence, dont 10 étaient statistiquement significatives. Les résultats de leur MA, y compris toutes les études, ont révélé un risque relatif (RR) de démence lié à la maladie parodontale de 1,38 (IC de 95 %, 1,01 à 1,90), ce qui est significatif à la limite. Fait intéressant, bien que typique pour les types d'études, les résultats étaient beaucoup plus élevés pour les études cas-témoins (2,25 [1,48 à 3,42]) que pour les études de cohorte qui avaient des scores plus faibles (1,18 [1,06 à 1,31]). Ce qui est intéressant, c'est que les auteurs de cette étude ont aussi évalué les résultats par rapport aux critères de Bradford Hill pour la causalité, révélant que tous les critères

étaient satisfaits. Cependant, de nombreux critères ont été mal interprétés, notamment l'utilisation d'études animales comme répondant au critère d'expérience. Des études humaines expérimentales sont requises, de préférence des essais contrôlés randomisés ou, tout au moins, des essais de cohorte prospectifs. De plus, ils ont signalé que la force de la preuve était satisfaite avec un RR groupé de 1,38, qui comprenait tous les types d'études. Les résultats groupés des études de cohorte étaient beaucoup plus faibles (RR de 1,18). Dans les interprétations épidémiologiques, tout ce qui est inférieur à un RR de 2,0 n'est typiquement pas considéré comme étant fort. Finalement, l'interprétation de la temporalité n'a pas été démontrée, car, selon la définition, l'exposition (maladie parodontale) devrait avoir précédé le résultat (démence ou maladie d'Alzheimer). La seule exposition qui a précédé le résultat aurait été celle des personnes ayant la démence qui ont ensuite développé une maladie parodontale. Comme discuté précédemment, cela est plus réaliste. Avant d'évaluer la causalité, d'autres études sont requises, comme des essais interventionnels pour vérifier si l'élimination de l'inflammation buccale se traduit en une progression moins sévère, ou même en une amélioration de la démence.

Les revues systématiques les plus récentes ont été publiées en 2021 par Alvarenga et ses collègues³⁷ et par Hu et coll.³⁸ dont l'examen comprenait aussi une méta-analyse. Les deux RS ont déclaré des associations entre la déficience cognitive/maladie d'Alzheimer et la maladie parodontale. Cependant, l'examen d'Alvarenga et coll.³⁷ différait, car autre que l'évaluation des études sur la maladie d'Alzheimer, il comprenait aussi d'autres maladies neurodégénératives telles que la maladie de Parkinson et la sclérose en plaques. Des 12 études comprises, 8 étaient des études cas-témoins, 3 étaient des études transversales et 1 était une étude de cohorte. Bien qu'ils aient signalé des associations entre les maladies neurodégénératives, ils ont classé les preuves comme étant très faibles³⁷. En revanche, la RS de Hu et coll.³⁸ comprenait 5 études sur la maladie d'Alzheimer et 5 études sur la déficience cognitive légère. Les études étaient de nouveau une combinaison d'études transversales et d'études cas-témoins avec 2 études de cohorte. Dans la MA du risque de la maladie d'Alzheimer par rapport aux patients n'ayant pas de parodontite, le RC était de 1,78 (IC de 95 %, 1,15 à 2,76), alors que le risque pour la déficience cognitive légère était déclaré comme étant RC = 1,60 (IC de 95 %, 1,24 à 2,06). Les auteurs ont signalé plusieurs limites, y compris l'hétérogénéité des études et la diversité des définitions de diagnostics de la maladie parodontale et la déficience cognitive légère.

Les conclusions que l'on peut tirer de ces 7 revues systématiques en matière de l'association entre la parodontite et la déficience cognitive/maladie d'Alzheimer sont qu'il peut y avoir une certaine forme d'association, surtout lorsque les personnes ayant la démence ont une santé buccodentaire compromise. Cependant, il n'est pas

clair si la maladie parodontale présente réellement un risque pour le développement de la démence. De plus, des études complètes de niveau supérieur sont nécessaires pour déterminer la nature exacte de cette relation. Assurément, il existe une plausibilité biologique pour une telle relation fondée sur l'hypothèse de l'inflammation.

Obésité

L'obésité et le surpoids sont devenus des problèmes mondiaux aux proportions épidémiques et sont désormais considérés comme des maladies inflammatoires chroniques par les experts de la santé. Les National Institutes of Health (NIH) définissent l'obésité comme une « maladie chronique multifactorielle complexe »³⁹ tandis que l'Organisation mondiale de la santé (OMS) la considère comme une « maladie chronique »⁴⁰. L'OMS a signalé une augmentation significative des taux d'obésité dans le monde entier, dans tous les groupes d'âge, depuis 1975⁴¹. Au Canada, les statistiques sont péniblement élevées : 64 % des adultes de plus de 18 ans étaient considérés comme étant en surpoids ou obèses en 2017, représentant une augmentation de 15 % depuis 1978⁴². Santé Canada reconnaît l'obésité comme étant un facteur de risque majeur pour plusieurs maladies chroniques, telles que les maladies coronariennes, le diabète de type 2, les accidents vasculaires cérébraux, l'hypertension, certains cancers et l'arthrose⁴².

Bien que les causes de l'obésité et du surpoids soient fondamentalement citées comme étant un « déséquilibre d'énergie entre les calories consommées et les calories dépensées »⁴⁰, on comprend maintenant que les causes de la prise de poids sont beaucoup plus complexes qu'on ne le croyait auparavant et qu'elles comportent des facteurs environnementaux et génétiques⁴³.

Depuis plus de 20 ans, les chercheurs en santé buccodentaire étudient le lien potentiel entre l'obésité et la maladie parodontale. Plusieurs mécanismes possibles de ce lien ont été révélés, impliquant notamment la cascade inflammatoire. Des essais sur l'animal et sur l'humain ont confirmé que les personnes obèses ont une réponse immunitaire exagérée de l'hôte^{44,45} en plus des différences dans le microbiome buccal⁴⁶. Les cellules du tissu adipeux (adipocytes) sont de nature inflammatoire et il a été démontré qu'elles sécrètent des cytokines pro-inflammatoires, similaires à celles produites dans la maladie parodontale, et sont ainsi capables d'une réponse exagérée de l'hôte⁴⁷. De plus, d'autres mécanismes potentiels sont explorés : le FNA α , la production d'espèces réactives de l'oxygène produisant un stress oxydatif, le rôle de la leptine, sécrétée par le tissu adipeux et soupçonnée de jouer un rôle dans l'inflammation, la dyslipidémie et les changements dans la sécrétion de l'hormone ghréline dans l'estomac, qui joue un rôle dans l'équilibre de l'énergie⁴³. Les résultats de ces efforts de recherche ont confirmé la plausibilité biologique d'une

relation entre la maladie parodontale et l'obésité.

Une recherche de la littérature la plus récente sur la nature de la relation entre la parodontite et l'obésité a révélé 11 revues systématiques publiées entre 2015 et 2021⁴⁸⁻⁵⁸ et 1 méta-revue (examen-cadre) des RS, publiée en 2018 par Suvan et ses collègues⁴³, qui comprenaient 9⁴⁸⁻⁵⁶ de ces 11 RS. Le déluge de littérature sur ce sujet est accablant. Ainsi, l'analyse dans cet article a été limitée aux résultats de ces revues systématiques et de la méta-revue. Dans leur méta-revue⁴³, Suvan et ses collègues ont organisé leurs résultats en termes de « prévalence, incidence, réponse à la thérapie parodontale et marqueurs biologiques ». Neuf des 14 RS comprises dans leur méta-revue ont révélé des résultats sur la prévalence et étaient tous d'accord à dire que les personnes obèses sont plus susceptibles de souffrir d'une forme de maladie parodontale que les personnes de poids normal⁴³. Les RS de la méta-revue qui ont signalé l'incidence, dont certaines comprenaient des enfants et des adolescents, avaient aussi des résultats cohérents. Ainsi, les auteurs ont conclu que le surpoids ou l'obésité expose les personnes à un risque plus élevé de maladie parodontale⁴³. En outre, Khan et coll.⁵⁷ ont publié une RS en 2018 qui explorait plus spécifiquement si le surpoids ou l'obésité était un facteur de risque de parodontite chez les jeunes adultes et les adolescents. Les résultats de leur analyse ont révélé que l'obésité était positivement associée à la parodontite dans 17 des 25 études analysées, avec des RC allant de 1,1 à 4,5⁵⁷. Les résultats d'une récente étude de cohorte longitudinale de 13 ans fondée sur la population de Taiwan appuyaient ces conclusions générales. L'étude, publiée en 2021, comprenait des cohortes de 4 140 personnes obèses et 8 280 personnes non obèses⁵⁹. Les auteurs de l'étude ont déclaré que les personnes obèses présentaient un risque légèrement plus élevé de parodontite (RRI de 1,12; IC de 95 %, 1,01 à 1,25) que les personnes de poids normal. Il est intéressant de noter qu'après avoir effectué une analyse de sous-groupe, les auteurs ont observé un risque beaucoup plus élevé de complications parodontales chez les personnes obèses âgées de plus de 65 ans (RRI de 1,98; IC de 95 %, 1,22 à 3,22)⁵⁹. Ces résultats longitudinaux sont significatifs en raison de la taille de la cohorte et de la durée totale de l'étude.

Les études antérieures qui examinaient la relation entre la parodontite et l'obésité étaient surtout des études animales, transversales, cas-témoins ou de cohorte. Cependant, des études d'intervention plus récentes ont commencé à faire surface. Six RS^{49-51,53-55}, qui comprenaient des études d'intervention, ont été analysées dans la méta-revue⁴³. Aucune réponse claire n'a émergé puisque les résultats de ces études étaient mixtes. Par exemple, dans un RS de Gerber et coll.⁵¹, 3 études qui étaient comprises n'ont pas démontré de différences dans les résultats de la thérapie parodontale non chirurgicale entre les groupes obèses et de poids normal, alors que 5 études faisant partie

de la même RS ont révélé de meilleurs résultats pour les personnes de poids normal. Malheureusement, en raison de l'hétérogénéité de ces études, une méta-analyse n'était pas possible. Deux^{49,53} des 6 RS n'ont signalé aucune différence dans les résultats cliniques entre les groupes d'étude, alors que 4 RS^{50,51,54,55} avaient des résultats mixtes. Certaines RS qui comprenaient des études d'intervention évaluées dans la méta-revue comprenaient des mesures de divers marqueurs biologiques en réponse à la thérapie parodontale non chirurgicale. La variété de marqueurs biologiques mesurés, ainsi que l'endroit où les échantillons ont été recueillis (c.-à-d. le fluide gingival, la salive, le plasma) n'étaient pas cohérents, ce qui explique probablement les résultats mixtes. Dans l'ensemble, une tendance vers des taux plus élevés de CRP et d'autres cytokines pro-inflammatoires a été notée. Cependant, il y avait des incohérences entre les études relatives à la réduction des taux après la thérapie parodontale non chirurgicale⁴³.

Une revue systématique et une méta-analyse publiées à la mi-2021 par Gonçalves da Silva et ses collègues⁵⁸ ont examiné s'il existe une association entre les mesures cliniques de l'inflammation gingivale et l'obésité. Cette RS/MA diffère des revues précédentes, car elle était axée sur l'inflammation gingivale plutôt que sur la parodontite. Elle comprenait 90 études (82 desquelles étaient transversales/essais cliniques). Il est intéressant de noter que la majorité des études n'ont pas trouvé de différences significatives en matière de l'inflammation gingivale globale entre les personnes obèses et non obèses. Cependant, la MA a révélé des taux plus élevés d'inflammation gingivale chez les personnes obèses ayant obtenu un diagnostic de parodontite, par rapport aux personnes non obèses⁵⁸. Cette constatation pourrait suggérer une relation dose-effet, mais d'autres études seront nécessaires pour la corroborer.

Les auteurs ont aussi noté des variations dans la mesure d'obésité, bien que la majorité des études aient utilisé l'indice de masse corporelle comme unité de mesure. Certaines études ont utilisé le rapport taille-hanche et le tour de taille et, fait intéressant, elles ont signalé des taux significativement plus élevés d'inflammation gingivale chez les personnes avec un rapport taille-hanche et un tour de taille plus élevés⁵⁸. Il faudra une plus grande cohérence dans l'utilisation des outils de mesure dans les études futures pour éviter l'hétérogénéité.

Ces RS et MA montrent clairement qu'il existe une association positive entre l'obésité et la parodontite à tous les âges, même si la conclusion d'une relation de cause à effet est prématurée à l'heure actuelle. Des conceptions d'études prospectives de meilleure qualité, ayant des échantillons de plus grande taille et des mesures plus homogènes sont requises pour examiner les réponses à la thérapie parodontale non chirurgicale chez les personnes en surpoids ou obèses par rapport

aux personnes non obèses. Par ailleurs, des études plus poussées sont nécessaires pour établir les mécanismes exacts et l'importance de cette relation. Il a été suggéré que les professionnels de la santé buccodentaire sensibilisent leurs clients à l'impact que le surpoids et l'obésité peuvent avoir en tant que facteurs de risque pour le développement de la parodontite^{43,60}. En cette époque de médecine personnalisée ou de précision, il serait prudent, dans le cadre de l'évaluation routinière des risques, d'inclure la mesure de l'indice de masse corporelle et d'éduquer les clients sur la nature complexe et l'implication de plusieurs organes dans l'obésité. La communication avec les endocrinologues, les diététiciens et d'autres spécialistes est justifiée pour mieux gérer les clients qui vivent avec l'obésité^{43,60}.

Cancers inflammatoires

Selon les statistiques de la Société canadienne du cancer publiées en 2019, les cancers sont la principale cause de décès au Canada, représentant 28,2 % de l'ensemble des décès⁶¹. La Société a déclaré que les 4 principaux cancers étaient ceux de la prostate, du poumon, du sein et le cancer colorectal, représentant respectivement 20 %, 13 %, 25 % et 11 % de tous les nouveaux cas⁶¹. Bien que les causes de tous les cancers n'aient pas encore été établies, de nombreux facteurs de risque ont été proposés. Plus récemment, certains types de cancers sont considérés comme étant de nature inflammatoire, comme les cancers de l'appareil digestif, qui comprennent les cancers oropharyngiens, de l'œsophage, gastriques, pancréatiques, et colorectaux. Compte tenu de la prévalence élevée à l'échelle mondiale de la maladie parodontale, ainsi que de ses associations bien établies avec d'autres maladies systémiques telles que les maladies cardiovasculaires, les microbes respiratoires et le diabète^{1,3,4}, les chercheurs ont commencé à explorer la possibilité que ces cancers soient associés à des microbes parodontaux spécifiques. En 2012, Ahn et ses collègues ont mené l'une des premières études prospectives portant sur un échantillon de population représentatif au niveau national (N = 7 852) qui a déclaré un lien entre la mortalité causée par le cancer de l'appareil buccodigestif et les maladies parodontales⁶². En plus d'avoir trouvé un lien entre la maladie parodontale et la mortalité en raison des cancers de l'appareil digestif (RR = 2,28), ces auteurs ont relevé la présence des *P. gingivalis*, suggérant qu'ils pourraient être des marqueurs biologiques indépendants du risque de cancers de l'appareil digestif⁶². Cette constatation a mené à une pléthore d'études qui ont examiné les divers microbes parodontaux et leurs associations potentielles avec des cancers oropharyngiens plus spécifiques. Les résultats de ces études ont été mixtes. Certaines études ont déclaré la présence de microbes particuliers pour des cancers spécifiques, tandis que d'autres avaient des résultats contradictoires.

Le présent exposé de position évalue la littérature la plus récente sur la nature de ces relations potentielles,

notamment 9 revues systématiques^{63,65-72} (6 avec MA) publiées entre les années 2017 et 2021. Ces RS/MA ont fait rapport sur une variété de cancers, y compris le cancer de l'œsophage, du foie, du pancréas, de l'estomac, colorectal, de la prostate et hémopoïétique. Corbella et ses collègues⁶³ ont publié une RS et une MA en 2018 dans le but d'évaluer si les humains ayant une parodontite présentaient un risque plus élevé de cancer par rapport à ceux qui n'en ont pas. Sur les 8 articles compris, 2 ont été jugés de faible qualité et ainsi, ils n'ont pas été inclus dans leur MA. Les résultats de leur analyse quantitative utilisant les rapports de risques instantanés (RRI) ont révélé des associations statistiquement significatives pour tous les cancers qui étaient inclus. Leur utilisation des RRI plutôt que des rapports de cotes (RC) pour leur calcul de la MA est intéressante. Les RRI sont typiquement utilisés comme indicateurs d'une relation causale entre 2 affections, représentant une estimation ponctuelle, alors que les RC sont utilisés, de manière plus appropriée, pour mesurer l'association entre une exposition et un résultat⁶⁴. Les auteurs ont noté qu'il s'agissait d'une limite et ont expliqué que la majorité des études comprises avaient utilisé des RRI, alors que seulement quelques-unes avaient utilisé des RC, empêchant ainsi l'utilisation des RC dans leurs calculs de MA, car les 2 résultats différents ne pouvaient pas être regroupés⁶³. Cette limite majeure a réduit le nombre d'articles qui pouvaient être utilisés dans les différentes analyses de MA. Ainsi, malgré les résultats statistiquement significatifs, les corrélations déclarées dans leur RS/MA doivent être davantage corroborées par des études plus rigoureuses, avec des échantillons de plus grande taille et une meilleure méthodologie.

Trois RS plus récentes ont signalé des résultats globaux pour divers types de cancers en relation avec la présence de microbes buccaux. En 2019, Chen et coll.⁶⁵ ont signalé la possibilité que les microbes buccaux soient associés à divers cancers gastro-intestinaux, y compris les cancers colorectaux, pancréatiques, gastriques, œsophagiens et hépatiques. À partir de l'évaluation qualitative des 17 études comprises, ils ont signalé une association avec plusieurs microbes parodontaux y compris les *P. gingivalis*, les *T. forsythia* et les *P. intermedia*, quel que soit le type de cancer⁶⁵. Il est intéressant que des différences microbiennes ont été trouvées entre les cancers des voies digestives supérieures et les cancers colorectaux, ce qui suggère un mécanisme différent en raison des différences anatomiques et physiologiques. Il est important de noter que la validation de l'utilisation de l'échantillonnage de salive était la méthode préférée pour la collecte d'échantillons d'ADN microbien, ce qui pourrait devenir une pratique future en cabinet comme méthode de dépistage des cancers.

Une autre RS/MA mixte a été effectuée par Xiao et coll. en 2020⁶⁶. Leur étude a exploré les effets de la bactérie parodontale sur l'incidence et le pronostic du cancer, révélant que l'infection bactérienne parodontale augmentait l'incidence globale du cancer et était associée

à une faible survie générale, une survie sans maladie et une survie spécifique au cancer. De plus, leur analyse de sous-groupe a révélé des associations entre 2 bactéries parodontales et le risque de cancer : les *Porphyromonas gingivalis* (Pg) (RC de 2,16; IC de 95 %, 1,34 à 3,47) et, dans une moindre mesure, les *Prevotella intermedia* (Pi) (RC de 1,28; IC de 95 %, 1,01 à 1,63), mais pas les *Tannerella forsythia* (Tf), les *Treponema denticola* (Td), les *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (Aa) ou les *Fusobacterium nucleatum* (Fn)⁶⁶.

La troisième RS mixte qui comprenait une variété de cancers digestifs a été publiée en 2021 par Reitano et ses collègues⁶⁷. Bien que leur RS ne comprenait pas de MA, leur analyse qualitative était approfondie, produisant des rapports sur 28 études (26 études cas-témoins et 2 études de cohorte). Leur enquête sur la composition des microbes dans une variété de cancers digestifs comprenait le carcinome squameux de l'œsophage, le cancer gastrique, le cancer colorectal, le carcinome hépatocellulaire et le cancer du pancréas. Leurs résultats globaux ont révélé, dans la majorité des 28 études, une différence dans la composition bactérienne entre les personnes atteintes du cancer par rapport à celles qui ne le sont pas. L'une des principales conclusions était notamment que les *F. nucleatum* et les *P. gingivalis* semblaient être associés aux cancers colorectaux⁶⁷. Ceci contredit les résultats de Xiao et ses collègues qui n'ont trouvé aucune association avec les *F. nucleatum*⁶⁶. Les auteurs de cette RS⁶⁷ ont suggéré que le microbiote buccal est différent chez les personnes qui ont un cancer digestif et celles qui n'en ont pas, et ont recommandé des études supplémentaires pour confirmer quels microbes sont liés à quelle forme de cancer. Ils ont aussi suggéré un rôle futur pour le dépistage des biomarqueurs microbiens buccaux pour déceler des cancers spécifiques une fois que les microbes particuliers auront été confirmés.

En plus de ces RS et MA qui ont examiné une variété de cancers digestifs, 5 autres RS (dont 4 comprenaient des MA) ont chacune étudié un type spécifique de cancer. En 2017, Maisonneuve et ses collègues⁶⁸ d'Italie ont publié une RS/MA sur la relation entre la maladie parodontale, l'édentation et le cancer du pancréas. Leur MA comprenait 8 études, et était axée sur l'examen du risque de cancer du pancréas lié à la maladie parodontale. Puisque 7 des 8 études étaient des études de cohorte, les chercheurs ont pu calculer le risque relatif (RR), une mesure plus robuste que le rapport de cotes (RC). Leurs résultats ont révélé un RR = 1,74 pour le cancer du pancréas (IC de 95 %, 1,41 à 2,15) et un RR = 1,54 pour l'édentation (IC de 95 %, 1,16 à 2,05)⁶⁸. Les auteurs n'ont signalé aucune preuve d'hétérogénéité ou de biais de publication et ont déclaré que la plupart des études avaient été ajustées pour de nombreuses variables précédemment associées au cancer du pancréas⁶⁸.

Fait intéressant, ces constatations sont presque identiques à celles de Corbella et coll.⁶³ à l'exception que

Corbella et ses collègues ont calculé le résultat comme étant un RRI plutôt qu'un RR (RRI de 1,74; IC de 95 %, 1,21 à 2,52). Bien que la RS de Maisonneuve et coll.⁶⁸ n'ait pas évalué la relation entre les agents pathogènes parodontaux et le cancer du pancréas, elle cite de nombreuses études qui appuient une relation positive entre la présence des *P. gingivalis* et le cancer du pancréas, ce qui concorde avec les RS publiées par Chen et coll.⁶⁵ et Xiao et coll.⁶⁶. Les auteurs ont conclu que leur MA soutient l'hypothèse d'une relation entre la maladie parodontale et le cancer du pancréas et ont suggéré que l'association était susceptible d'être généralisée en raison de l'inclusion d'études provenant de 3 continents⁶⁸.

La Société canadienne du cancer a estimé que le cancer colorectal était responsable de 11 % de tous les nouveaux cas au Canada en 2019, le classant comme l'un des 4 cancers les plus répandus⁶¹. Bien que les examens systématiques discutés plus tôt dans ce document comprenaient l'incidence du cancer colorectal, une méta-analyse spécifique au cancer colorectal a été publiée en 2020 par Sun et coll.⁶⁹ en tant que résumé de conférence. Leur MA a évalué la relation entre la maladie parodontale et à la fois l'incidence et la mortalité du cancer colorectal avec les données de 14 études axées sur l'incidence et 3 études axées sur la mortalité. Les résultats de leur analyse groupée pour l'incidence ont signalé un RR = 1,179 (IC de 95 %, 1,036 à 1,342; $p = 0,013$; $I^2 = 84,7$ %). Bien que ces chiffres soient faibles, mais tout de même significatifs, leur sous-analyse des études par région et par taille a montré des chiffres légèrement plus élevés. Leur analyse de l'impact de la maladie parodontale sur la mortalité liée au cancer colorectal n'était pas significative. La revue systématique de Reitano et coll.⁶⁷, qui a précédemment fait l'objet de discussions, a signalé que les *F. nucleatum* et les *P. gingivalis* étaient associés aux cancers colorectaux. De même, de nombreuses études individuelles⁷⁰⁻⁷² ont signalé des associations entre les *F. nucleatum* et le cancer colorectal. Cependant, ces conclusions ont été contradictoires selon les analyses de Chen et coll.⁶⁵ et Xiao et coll.⁶⁶. Une explication possible suggérée par Chen et ses collègues, fondée sur les différences d'espèces microbiennes entre les cancers du tube digestif supérieur et inférieur, est que des méthodes d'échantillonnage différentes peuvent être requises pour les cancers du tube digestif inférieur pour obtenir une meilleure précision⁶⁵.

Même si certains des RS mixtes comprenaient le cancer du foie dans leur analyse^{65,67,73}, il y avait un nombre faible d'études incluses et les analyses ont été combinées avec d'autres cancers. De plus, les études étaient considérées comme étant de faible qualité en raison de nombreux défauts méthodologiques, de résultats mixtes et d'une hétérogénéité considérable. Les auteurs de ces études ont conclu que, bien qu'il pourrait y avoir un lien entre la maladie parodontale et le risque de cancer du foie, des études plus approfondies sont nécessaires pour explorer

cette association proposée^{65,67,73}.

Des RS/MA liées au risque parodontal ont exploré 2 autres cancers qui ne sont pas spécifiquement liés aux cancers digestifs. En 2021, Wei et coll.⁷⁴ ont publié une RS/MA qui explorait l'association entre la maladie parodontale et le cancer de la prostate, tandis que Wu et ses collègues⁷⁵ ont effectué une RS/MA en 2020 qui étudiait l'association entre la parodontite et les cancers hématopoïétiques et lymphatiques. Les résultats de la RS/MA de Wei et coll.⁷⁴ ont révélé une association significative entre la maladie parodontale et le cancer de la prostate par l'intermédiaire des résultats regroupés de 7 études. (RR de 1,17; IC de 95 %, 1,07 à 1,27; $p = 0,001$). Il est intéressant de noter que l'association était significative pour les populations asiatiques et européennes, mais pas pour les populations américaines⁷⁴. Une exploration plus poussée de cette association potentielle est justifiée, en particulier avec une population nord-américaine.

Les résultats de l'étude de Wu⁷⁵ ont révélé une association significative entre les 2 types de cancers (RR de 1,17; IC de 95 %, 1,07 à 1,27; $p = 0$) et un lien plus fort aux cancers lymphatiques. Il est remarquable que, dans leur analyse stratifiée, les auteurs aient déterminé que les personnes n'ayant jamais fumé ainsi que la population américaine semblaient présenter un risque plus élevé. Les auteurs ont conclu qu'il est nécessaire de mener des études plus vastes et plus approfondies, qui tiennent compte de variables confusionnelles comme l'âge, le sexe, la race et le tabagisme⁷⁵.

Les preuves d'un lien entre la maladie parodontale et une variété de cancers, surtout ceux de l'appareil buccodigestif, semblent étayer une certaine forme d'association. Cependant, le mécanisme et la nature de telles associations exigent davantage d'enquêtes. Il est intéressant de noter la relation proposée entre les cancers digestifs et les pathogènes parodontaux spécifiques. Une fois que la recherche aura confirmé l'existence de microbes plus spécifiques associés aux différents types de cancers, de concert avec le concept de médecine personnalisée/de précision, les professionnels de la santé buccodentaire pourraient avoir la possibilité d'effectuer un dépistage en cabinet des marqueurs biologiques de la salive afin de déterminer le risque de ces cancers.

Maladie rénale ou maladie rénale chronique

La maladie rénale chronique a été déclarée comme étant l'une des principales maladies chroniques non transmissibles dans le monde, qui augmente à un rythme rapide^{76,77}. En 2019, l'Institut canadien d'information sur la santé (ICIS) a signalé que le nombre de Canadiens qui commencent une thérapie de remplacement rénal (dialyse) avait presque doublé au cours des 20 dernières années et que le nombre de transplantations rénales effectuées avait augmenté de 41 % entre 2010 et 2019⁷⁸. Ces augmentations

sont sérieuses et imposent un lourd fardeau sur le système de santé canadien, tant sur le plan financier que sur celui des ressources. Il est essentiel de repérer et de modifier les facteurs de risque de la maladie rénale chronique pour remédier à cette maladie mondiale en croissance.

De nombreux facteurs de risque de la maladie rénale chronique ont été définis, comme l'hypertension, le tabagisme, l'âge, un diabète mal géré, l'origine raciale et l'inflammation systémique⁷⁹. Deux de ces facteurs de risque sont applicables à la maladie parodontale : le tabagisme et le diabète. L'inflammation systémique a été proposée comme mécanisme d'association entre la maladie rénale chronique et la maladie parodontale, car il a été bien établi que la parodontite libère de nombreuses cytokines inflammatoires entraînant une élévation de la protéine C réactive dans le système. Il a été suggéré que cette augmentation de l'inflammation systémique pourrait avoir un impact négatif sur la fonction rénale^{79,80}.

Seulement 4 revues systématiques traitant d'une association possible entre la parodontite et la maladie rénale chronique⁷⁹⁻⁸², toutes avec des méta-analyses et publiées entre 2018 et 2020, ont été identifiées comme étant propices à en faire partie. Il semble que les preuves soient plus limitées en matière de ce lien propos, puisque la majorité des études comprises dans ces examens étaient transversales ou de cas-témoins et avaient souvent des échantillons de petite taille. En 2018, Zhao et coll.⁸¹ ont mené une RS/MA d'études observationnelles pour explorer la nature de l'association entre la parodontite et la maladie rénale chronique en matière de directionnalité. Les résultats de leur analyse n'étaient pas concluants, car seulement 2 études de cohorte étaient comprises, et les résultats étaient contradictoires. Pour évaluer la relation non directionnelle, ils ont inclus 3 études transversales et 1 étude cas-témoins, qui ont montré que les personnes ayant une parodontite avaient une probabilité significativement plus élevée d'être atteintes de la maladie rénale chronique (RC de 3,54; IC de 95 %, 2,17 à 5,77; $p < 0,001$) que celles qui n'avaient pas de parodontite. Les auteurs ont conclu qu'il existait des preuves qui soutenaient une association non directionnelle entre la parodontite et la maladie rénale chronique, mais ont suggéré que d'autres études étaient nécessaires pour évaluer la présence de la parodontite comme facteur de risque de la maladie rénale chronique⁸¹. Bien que les résultats déclarés dans cette étude soient solides, les conclusions doivent être traitées avec prudence, car les preuves sont de faible niveau⁸¹. Les études cas-témoins sont de nature rétrospective et donnent typiquement des RC plus élevés que les études de cohorte ou prospectives.

Kapellas et ses collègues⁷⁹ ont suivi en 2019 avec une RS/MA qui évaluait aussi l'association dans les 2 sens en utilisant 9 études observationnelles avec la maladie parodontale comme exposition et la maladie rénale chronique comme résultat, et 8 études avec la maladie rénale chronique comme exposition et la maladie

parodontale comme résultat. Bien que les 2 analyses aient montré des associations positives, seulement l'association entre les personnes ayant une maladie parodontale et une probabilité plus élevée de développer une maladie rénale chronique était statistiquement significative (RC de 1,60; IC de 95 %, 1,44 à 1,79)⁷⁹. Ces résultats sont similaires à ceux de Zhao et coll.⁸¹. Cependant, les probabilités calculées par Kapellas et ses collègues sont beaucoup plus faibles que celles déclarées dans l'étude de Zhao, ce qui est vraisemblablement attribuable au plus grand nombre d'études analysées dans l'étude de Kapellas. Les auteurs ont conclu que, malgré la qualité méthodologique élevée des études, toutes les études étaient observationnelles et présentaient des incohérences dans la définition de la maladie parodontale, donc le niveau de preuve doit être considéré comme faible⁷⁹.

En 2019, Deschamps-Lenhardt et ses collègues⁸² ont réalisé une RS/MA pour explorer l'association entre la parodontite et la maladie rénale chronique. Ils ont aussi inclus une enquête sur l'influence potentielle du traitement parodontal chez les patients atteints de maladie rénale chronique. Les résultats de leur MA évaluant l'association entre la parodontite et la maladie rénale chronique dans 17 études ont révélé un RC de 2,39 (IC de 1,70 à 3,36), ce qui se situe entre les résultats des 2 études qui ont déjà fait l'objet de discussions^{79,81}. Leur évaluation des effets du traitement parodontal n'était que qualitative en raison du manque d'ECR, faisant en sorte que la réalisation d'une MA était impossible. Sur les 2 ECR compris, les résultats étaient contradictoires. Les auteurs ont conclu que davantage d'ECR seraient requis pour évaluer l'impact du traitement parodontal sur le résultat de la maladie rénale chronique.

Finalement, en 2020, Zhao et coll.⁸⁰ ont effectué une RS/MA des effets de la thérapie parodontale non chirurgicale sur la fonction rénale des personnes qui vivent avec la maladie rénale chronique et la parodontite. Tel que signalé par Deschamps-Lenhardt et ses collègues⁸², le nombre d'essais interventionnels était limité. Zhao a localisé et inclus 4 études de séries de cas avec un total de 109 participants et 1 ECR avec 97 participants. Bien qu'ils aient effectué 2 MA, 1 sur le DFGe (débit de filtration glomérulaire) et 1 sur la créatinine sérique, aucun n'a révélé de résultats significatifs. Ils ont conclu que les preuves étaient insuffisantes pour affirmer que la thérapie parodontale non chirurgicale a un effet bénéfique ou non sur la maladie rénale chronique.

Il semble que d'après les résultats de ces 4 RS/MA, il y a quelques preuves qu'une association existe entre la parodontite et la maladie rénale chronique, mais la nature de cette association reste à confirmer. La pénurie d'essais d'intervention fait qu'il est impossible de déterminer si le traitement parodontal serait considérablement avantageux pour les personnes atteintes de maladie rénale chronique.

CONCLUSION

En fonction de l'évaluation des preuves présentées dans le présent exposé de position, il est clair qu'il existe des associations, d'intensité variable, entre la parodontite et les 5 affections qui ont fait l'objet de discussions. L'association la plus forte semble être celle entre la maladie parodontale et l'obésité, puisqu'une pléthore de preuves soutient ce lien dans toutes les catégories d'âge. La deuxième plus grande quantité de preuves soutient un lien entre la démence/la maladie d'Alzheimer et la maladie parodontale, en particulier pour ce qui est de la probabilité accrue de maladie parodontale chez les personnes ayant la démence ou la maladie d'Alzheimer. Ce qui est important, c'est que les maladies parodontales et ces 5 affections semblent avoir un lien commun : l'inflammation systémique. Il semble que ces liens puissent être causés par le fardeau inflammatoire qui résulte d'une dysbiose du microbiome buccal. Il faut des études plus rigoureuses et de niveau plus élevé, avec des paramètres plus cohérents pour la mesure de la maladie parodontale, pour mieux définir la nature de ces liens. En attendant, les hygiénistes dentaires doivent être sensibilisés à ces associations, qu'elles soient fortes ou faibles, afin de pouvoir éduquer leurs clients sur les effets systémiques potentiellement lourds de conséquences de la maladie parodontale inflammatoire et sur l'importance de maintenir une bonne santé buccodentaire.

REMERCIEMENTS

L'auteur a reçu une rémunération de l'Association canadienne des hygiénistes dentaires (ACHD) pour avoir mené la recherche et rédigé le présent exposé de position. Elle remercie le comité consultatif de l'ACHD pour sa précieuse contribution et ses conseils tout au long de l'élaboration du document.

CONFLITS D'INTÉRÊTS

L'auteur n'a déclaré aucun conflit d'intérêts.

RÉFÉRENCES

1. Lavigne SE, Forrest JL. An umbrella review of systematic reviews of the evidence of a causal relationship between periodontal disease and cardiovascular diseases: Position paper from the Canadian Dental Hygienists Association. *Can J Dent Hyg.* 2020;54(1):32-41.
2. Lavigne SE, Forrest JL. An umbrella review of systematic reviews of the evidence of a causal relationship between periodontal disease and adverse pregnancy outcomes: Position paper from the Canadian Dental Hygienists Association. *Can J Dent Hyg.* 2020;54(2):92-100.
3. Lavigne SE, Forrest JL. An umbrella review of systematic reviews of the state of the evidence of a causal relationship between periodontal microbes and respiratory diseases: Position paper from the Canadian Dental Hygienists Association. *Can J Dent Hyg.* 2020;54(3):144-55.
4. Lavigne SE, Forrest JL. An umbrella review of systematic reviews examining the relationship between type 2 diabetes and periodontitis: Position paper from the Canadian Dental Hygienists Association. *Can J Dent Hyg.* 2021;55(1):57-67.
5. Tonetti MS, Van Dyke TE, 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. *J Periodontol.* 2013;84(4 Suppl):S24-S29. doi:10.1902/jop.2013.1340019
6. 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(4 Suppl):S106-S112. doi:10.1902/jop.2013.1340011
7. Sanz M, Kornman K, Working group 3 of the joint EFP/AAP workshop. Periodontitis and adverse pregnancy outcomes: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *J Clin Periodontol.* 2013;40(Suppl 14):S164-S169.
8. Linden GJ, Herzberg MC, Working group 4 of the joint EFP/AAP workshop. Periodontitis and systemic diseases: a record of discussions of working group 4 of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *J Clin Periodontol.* 2013;40(Suppl 14):S20-S23. doi:10.1111/jcpe.12091
9. Linden GJ, Lyons A, Scannapieco FA. Periodontal systemic associations: review of the evidence. *J Periodontol.* 2013;84(4 Suppl):S8-S19. doi:10.1902/jop.2013.1340010
10. Monsarrat P, Blaizot A, Kémoun P, Ravaud P, Nabet C, Sixou M, et al. Clinical research activity in periodontal medicine: a systematic mapping of trial registers. *J Clin Periodontol.* 2016;43:390-400. doi:10.1111/jcpe.12534
11. Public Health Agency of Canada. Rheumatoid Arthritis in Canada [Internet]. Ottawa: PHAC: Sept 2020 [cited 2021 March]. Available from: www.canada.ca/en/public-health/services/publications/diseases-conditions/rheumatoid-arthritis.html
12. Cantley MD, Haynes DR, Marino V, Bartold PM. Pre-existing periodontitis exacerbates experimental arthritis in a mouse model. *J Clin Periodontol.* 2011;38:532-41.
13. Ramamurthy NS, Greenwald RA, Celiker MY, Shi EY. Experimental arthritis in rats induces biomarkers of periodontitis which are ameliorated by gene therapy with tissue inhibitor of matrix metalloproteinases. *J Periodontol.* 2005;76:229-33.
14. Kaur S, White S, Bartold PM. Periodontal disease and rheumatoid arthritis: a systematic review. *J Dent Res.* 2013;92(5):399-408.
15. Kaur S, Bright R, Proudman SM, Bartold MP. Does periodontal treatment influence clinical and biochemical measures for rheumatoid arthritis? A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2014;44(2):113-22.
16. Cerqueira Calderaro D, Dias Corrêa J, Aparecida Ferreira G, Guimarães Barbosa I, Castro Martins C, Aparecida Silva T, et al. Influence of periodontal treatment on rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Revista Brasileira de Reumatologia.* 2017;57(3):238-44.

17. Tang Q, Fu H, Qin B, Hu Z, Liu Y, Liang Y, et al. A possible link between rheumatoid arthritis and periodontitis: A systematic review and meta-analysis. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 2017;37(1):79–86.
18. de Oliveira Ferreira R, de Brito Silva R, Baraúna Mago M, Costa Ponte Sousa Carvalho Almeida AP, Fernandes Fagundes NC, Cople Maia L, et al. Does periodontitis represent a risk factor for rheumatoid arthritis? A systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2019;11:1–16.
19. Hussein SB, Botelho J, Machado V, Zehra AS, Mendes JJ, Ciurtin C, et al. Is there a bidirectional association between rheumatoid arthritis and periodontitis? A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2020;50(3):414–22.
20. Golub LM, Payne JB, Reinhardt RA, Nieman G. Can systemic diseases co-induce (not just exacerbate) periodontitis? A hypothetical "two-hit" model. *J Dent Res*. 2006;85:102–105.
21. Rosenstein ED, Greenwald RA, Kushner LJ, Weissman G. Hypothesis: the humoral immune response to oral bacteria provides a stimulus for the development of rheumatoid arthritis. *Inflammation*. 2004;28(6):311–18.
22. Bartold PM, Marchall RI, Haynes DR. Periodontitis and rheumatoid arthritis: a review. *J Periodontol*. 2005;76(11 Suppl):2066S–2074S.
23. Wells G, Becker JC, Teng J, Dougados M, Schiff M, Smolen J, et al. Validation of the 28-joint disease activity score (DAS28) and European League Against Rheumatism response criteria based on C-reactive protein against disease progression in patients with rheumatoid arthritis, and comparison with the DAS28 based on erythrocyte sedimentation rate. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(6):954–60.
24. Potempa J, Mydel P, Koziel J. The case for periodontitis in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2017;13:606–20.
25. Government of Canada. Dementia: Overview [Internet]. Modified 2021 Dec 23 [cited 2021 Dec 29]. Available from: www.canada.ca/en/public-health/services/diseases/dementia.html.
26. Lopez Sanchez MIG, van Wijngaarden P, Trounce IA. Amyloid precursor protein-mediated mitochondrial regulation and Alzheimer's disease. *Br J Pharmacol*. 2019;176(18):3464–3474.
27. Takeda S, Sato N, Ikimura K, Nishino H, Rakugi H, Morishita R. Increased blood-brain barrier vulnerability to systemic inflammation in an Alzheimer disease mouse model. *Neurobiol Aging*. 2013;34(8):2064–2070. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2013.02.010>
28. Wang RP-H, Ho Y-S, Leung WK, Goto T, RC-C Chang. Systemic inflammation linking chronic periodontitis to cognitive decline. *Brain Behav Immun*. 2019;81:63–73.
29. Dominy SS, Lynch C, Ermini F, Benedyk M, Marczyk A, Konradi A, et al. Porphyromonas gingivalis in Alzheimer's disease brains: Evidence for disease causation and treatment with small-molecule inhibitors. *Sci Adv*. 2019; 5(1):eaau3333.
30. D'Aiuto F, Parkar M, Andreou G, Suvan J, Brett PM, Ready D, et al. Periodontitis and systemic inflammation: Control of the local infection is associated with a reduction in serum inflammatory markers. *J Dent Res*. 2004;83:156–60.
31. Dioguardi M, Crincoli V, Laino L, Alovise M, Sovereto D, Mastrangelo F, et al. The role of periodontitis and periodontal bacteria in the onset and progression of Alzheimer's disease: a systematic review. *J Clin Med*. 2020;9(2):495. doi:10.3390/jcm9020495.
32. Leira Y, Dominguez C, Seoane J, Seoane-Romero J, Pías-Peleteiro JM, Takkouche B, et al. Is periodontal disease associated with Alzheimer's disease? A systematic review with meta-analysis. *Neuroepidemiology*. 2017;48:21–31.
33. Foley NC, Affoo RH, Siqueira WL, Martin RE. A systematic review examining the oral health status of persons with dementia. *JDR Clin Trans Res*. 2017;2(4):330–42.
34. Lavigne SE. Effects of power toothbrushing on oral inflammation, caregiver adherence, and systemic inflammation in a sample of nursing home residents [dissertation]. Winnipeg: University of Manitoba; 2015. Available from: <http://hdl.handle.net/1993/30403>
35. Gusman DJR, Mello-Neto JM, Alves BES, Matheus HR, Ervolino E, Theodoro LH, et al. Periodontal disease severity in subjects with dementia: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gerontol Geriatr*. 2018;76:147–59.
36. Nadim R, Tang J, Dilmohamed A, Yuan S, Wu C, Bakre AT, et al. Influence of periodontal disease on risk of dementia: a systematic literature review and a meta-analysis. *Eur J Epidemiol*. 2020;35:821–33.
37. Alvarenga MOP, Frazão DR, Gomes de Matos I, Bittencourt LO, Fernandes Fagundes NC, Kuchenbecker Rösing C, et al. Is there any association between neurodegenerative diseases and periodontitis? A systematic review. *Front Aging Neurosci*. 2021;13:651437.
38. Hu X, Zhang J, Qiu Y, Liu Z. Periodontal disease and the risk of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *Psychogeriatrics*. 2021;21(5):813–25.
39. National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute in cooperation with the National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. *Clinical guidelines on the identification, evaluation and treatment of overweight and obesity in adults: the evidence report*. NIH publication no. 98-4083. Bethesda, MD: NIH; 1998. Available from: www.nhlbi.nih.gov/guidelines/obesity/ob_gdlns.pdf
40. WHO Consultation on Obesity. *Obesity: Preventing and managing the global epidemic*. Report of a WHO consultation. Geneva: World Health Organization; 2000.
41. World Health Organization. Obesity and Overweight [Internet]. Geneva: WHO; 2021. Available from: www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight
42. Public Health Agency of Canada. Tackling Obesity in Canada: Obesity and Excess Weight Rates in Canadian Adults [Internet]. Modified 2018 Jan 25. Available from: www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/obesity-excess-weight-rates-canadian-adults.html
43. Suvan JE, Finer N, D'Aiuto F. Periodontal complications with obesity. *Periodontol 2000*. 2018;78:98–128.
44. Amar S, Zhou Q, Shaik-Dasthagirisahab Y, Leeman S. Diet-induced obesity in mice causes changes in immune responses and bone loss manifested by bacterial challenge. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007;104(51):20466–20471.
45. Lundin M, Yucel-Lindberg T, Dahllöf G, Marcus C, Modéer T. Correlation between TNF α in gingival crevicular fluid and body mass index in obese subjects. *Acta Odontol Scand*. 2004;62(5):273–77.
46. Maciel SS, Feres M, Gonçalves TE, Zimmermann GC, Pereira da Silva HD, Figueiredo LC, et al. Does obesity influence the subgingival microbiota composition in periodontal health and disease? *J Clin Periodontol*. 2016;43(12):1003–1012.

47. Falagas ME, Kompoti M. Obesity and infection. *Lancet Infect Dis*. 2006;6(7):438–46.
48. Nascimento GG, Leite FRM, Do LG, Peres KG, Correa MB, Demarco FF, et al. Is weight gain associated with the incidence of periodontitis? A systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol*. 2015;42:495–505. doi:10.1111/jcpe.12417
49. Papageorgiou SN, Reichert C, Jäger A, Deschner J. Effect of overweight/obesity on response to periodontal treatment: systematic review and a meta-analysis. *J Clin Periodontol*. 2015;42:247–61. doi:10.1111/jcpe.12365
50. Keller A, Rohde JF, Raymond K, Heitmann BL. Association between periodontal disease and overweight and obesity: a systematic review. *J Periodontol*. 2015;86:766–76.
51. Gerber FA, Sahrman P, Schmidlin OA, Heumann C, Beer JH, Schmidlin PR. Influence of obesity on the outcome of non-surgical periodontal therapy—a systematic review. *BMC Oral Health*. 2016;16:90. DOI 10.1186/s12903-016-0272-2
52. Nascimento GG, Leite FRM, Conceição DA, Ferrúa CP, Singh A, Demarco FF. Is there a relationship between obesity and tooth loss and edentulism? A systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2016;17(7):587–98.
53. Nascimento GG, Leite FRM, Correa MB, Peres MA, Demarco FF. Does periodontal treatment have an effect on clinical and immunological parameters of periodontal disease in obese subjects? A systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Invest*. 2016;20(4):639–47.
54. Akram Z, Safii SH, Vaithilingam RD, Baharuddin NA, Fawad Javed F, Vohra F. Efficacy of non-surgical periodontal therapy in the management of chronic periodontitis among obese and non-obese patients: a systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Invest*. 2016;20(4):903–14.
55. Martinez-Herrera M, Silvestre-Rangil J, Silvestre F-J. Association between obesity and periodontal disease. A systematic review of epidemiological studies and controlled clinical trials. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2017;22(6):e708–e715.
56. Martens L, De Smet S, Yusuf MYPM, Rajasekharan S. Association between overweight/obesity and periodontal disease in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Eur Arch Paediatr Dent*. 2017;18:69–82. DOI 10.1007/s40368-017-0272-1
57. Khan S, Barrington G, Bettiol S, Barnett T, Crocombe L. Is overweight/ obesity a risk factor for periodontitis in young adults and adolescents? A systematic review. *Obes Rev*. 2018;19(6):852–83.
58. Gonçalves da Silva F, Marcumini Pola N, Casarin M, Silva CFE, Gomes Muniz FWM. Association between clinical measures of gingival inflammation and obesity in adults: systematic review and meta-analyses. *Clin Oral Invest*. 2021;25(7):4281–4298.
59. Chen TP, Yu HC, Lin TH, Wang YH, Chang YC. Association between obesity and chronic periodontitis: a nationwide population-based cohort study in Taiwan. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(41):e27506.
60. Ganesan SM, Vazana S, Stuhr S. Waistline to the gumline: Relationship between obesity and periodontal disease—biological and management considerations. *Periodontol 2000*. 2021;87:299–314.
61. Canadian Cancer Society. Cancer Statistics at a Glance [Internet]. Toronto, ON: Canadian Cancer Society; 2019. Available from: <https://cancer.ca/en/research/cancer-statistics/cancer-statistics-at-a-glance>
62. Ahn J, Segers S, Hayes RB. Periodontal disease, Porphyromonas gingivalis serum antibody levels and orodigestive cancer mortality. *Carcinogenesis*. 2012;33(5):1055–1058.
63. Corbella S, Veronesi P, Galimberti V, Weinstein R, Del Fabbro M, Francetti L. Is periodontitis a risk indicator for cancer? A meta-analysis. *PLoS One*. 2018;13(4):e0195683. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0195683>
64. George A, Stead TS, Ganti L. What's the risk: Differentiating risk ratios, odds ratios and hazard ratios? *Cureus*. 2020;12(8):e10047.
65. Chen, Y, Chen X, Yu H, Zhou H, Xu S. Oral microbiota as promising diagnostic biomarkers for gastrointestinal cancer: a systematic review. *Onco Targets Ther*. 2019;12:11131–11144.
66. Xiao L, Zhang Q, Peng Y, Wang D, Liu Y. The effect of periodontal bacteria infection on incidence and prognosis of cancer: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(15):e19698.
67. Reitano E, de'Angelis N, Gavriilidis P, Gaiani F, Memeo R, Inchingolo R, et al. Oral bacterial microbiota in digestive cancer patients: a systematic review. *Microorganisms*. 2021;9(12):2585. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9122585>
68. Maisonneuve P, Amar S, Lowenfels AB. Periodontal disease, edentulism, and pancreatic cancer: a meta-analysis. *Ann Oncol*. 2017;28(5):985–95.
69. Xuan K, Jha AR, Zhao T, Uy JP, Sun C. Is periodontal disease associated with increased risk of colorectal cancer? A meta-analysis. *Int J Dent Hyg*. 2021;19(1):50–61.
70. Proença MA, Biselli JM, Succi M, Severino FE, Berardinelli GN, Caetano A, et al. Relationship between *Fusobacterium nucleatum*, inflammatory mediators and microRNAs in colorectal carcinogenesis. *World J Gastroenterol*. 2018;24(47):5351–5365.
71. Liu Y, Baba Y, Ishimoto T, Iwatsuki M, Hiyoshi Y, Miyamoto Y, et al. Progress in characterizing the linkage between *Fusobacterium nucleatum* and gastrointestinal cancer. *J Gastroenterol*. 2019;54:33–41.
72. Bullman S, Pedamallu CS, Sicinska E, Clancy TE, Zhang X, Cai D, et al. Analysis of *Fusobacterium* persistence and antibiotic response in colorectal cancer. *Science*. 2017;358(6369):1443–1448.
73. Al-Maweri SA, Ibraheem WI, Al-Ak'hali MS, Shamala A, Halboub E, Alhadj MN. Association of periodontitis and tooth loss with liver cancer: a systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2021;159:103221. doi: 10.1016/j.critrevonc.2021.103221
74. Wei Y, Zhong Y, Wang Y, Huang R. Association between periodontal disease and prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2021;26(4):e459–e465.
75. Wu Y, Shi X, Li Y, Xia J, Gu Y, Qian Q, Hong Y. Hematopoietic and lymphatic cancers in patients with periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2020;25(1):e21–e28.
76. Thomas B, Matsushita K, Abate KH, Al-Aly Z, Arnlov J, Asayama K, et al. Global cardiovascular and renal outcomes of reduced GFR. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(7):2167–2179.
77. Nanayakkara S, Zhou X. Periodontitis may be associated with chronic kidney disease, but evidence on causal association is limited. *J Evid Based Dent Pract*. 2019;19(2):192–94. doi:10.1016/j.jebdp.2019.05.014

78. Canadian Institute of Health Information. *Trends in end-stage kidney disease in Canada, 2020—Infographic*. Ottawa, ON: CIHI; 2020. Available from: www.cihi.ca/en/trends-in-end-stage-kidney-disease-in-canada-2019
79. Kapellas K, Singh A, Bertotti M, Nascimento GG, Jamieson LM. Periodontal and chronic kidney disease association: a systematic review and meta-analysis. *Nephrology*. 2019;24:202–212. doi:10.1111/nep.1322
80. Zhao D, Khawaja AT, Jin L, Chan KW, Tonetti M, Tang SCW, Pelekos G. Effect of non-surgical periodontal therapy on renal function in chronic kidney disease patients with periodontitis: a systematic review and meta-analysis of interventional studies. *Clin Oral Investig*. 2020;24:1607–1618. <https://doi.org/10.1007/s00784-019-03066-w>
81. Zhao D, Khawaja AT, Jin L, Li K-Y, Tonetti M, Pelekos G. The directional and non-directional associations of periodontitis with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Periodont Res*. 2018;53:682–704.
82. Deschamps-Lenhardt S, Martin-Cabezas R, Hannedouche T, Huck O. Association between periodontitis and chronic kidney disease: systematic review and meta-analysis. *Oral Dis*. 2019;25:385–402.