

UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTÉ DE CHIRURGIE DENTAIRE

ANNÉE 2021

2021–TOU3-3082

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

Présentée et soutenue publiquement

par

Anaïs APARICIO

Le 13 décembre 2021

**MALADIE PARODONTALE ET
BRONCHOPNEUMOPATHIE CHRONIQUE
OBSTRUCTIVE**

Directrice de thèse : Dr VINEL Alexia

JURY

Présidente :	Pr NABET Catherine
1 ^{er} Assesseur :	Dr LAURENCIN-DALICIEUX Sara
2 ^{ème} Assesseur :	Dr VINEL Alexia
3 ^{ème} Assesseur :	Dr FOURNIER Geromine



Faculté de Chirurgie Dentaire

→ DIRECTION

DOYEN

M. Philippe POMAR

ASSESEUR DU DOYEN

Mme Sabine JONOT

Mme Sara DALICIEUX-LAURENCIN

DIRECTRICE ADMINISTRATIVE

Mme Muriel VERDAGUER

PRÉSIDENTE DU COMITÉ SCIENTIFIQUE

Mme Cathy NABET

→ HONORARIAT

DOYENS HONORAIRES

M. Jean LAGARRIGUE +

M. Jean-Philippe LODTER +

M. Gérard PALOUDIER

M. Michel SIXOU

M. Henri SOULET

CHARGÉS DE MISSION

M. Karim NASR (Innovation Pédagogique)

M. Olivier HAMEL (Maillage Territorial)

M. Franck DIEMER (Formation Continue)

M. Philippe KEMOUN (Stratégie Immobilière)

M. Paul MONSARRAT (Intelligence Artificielle)

→ PERSONNEL ENSEIGNANT

Section CNU 56 : Développement, Croissance et Prévention

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

ODONTOLOGIE PÉDIATRIQUE

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

Maîtres de Conférences : Mme Emmanuelle NOIRRIE-EBCLASSAN, Mme Marie-Cécile VALERA, M. Mathieu MARTY

Assistants : Mme Marion GUY-VERGER, Mme Alice BROUÏN (correspondant)

Adjoint(e) d'Enseignement : M. Sébastien DOMME, M. Robin BENETAH, M. Mathieu TESTE.

ORTHOPEDIE DENTO-FACIALE

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

Assistants : Mme Isabelle ARAGON, Mme Anais DVOUL.

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

Professeurs d'Université : M. Michel SIXOU, Mme Catherine NABET, M. Olivier HAMEL, M. Jean-Noël VERGNES

Assistant : Mme Géromine FOURNIER

Adjoint(e) d'Enseignement : M. Alan DURAND, Mlle Séche BARON, M. Romain LAGARD, M. Fabien BERLOZ

M. Jean-Philippe GATIGNOL, Mme Carole KANU

Section CNU 57 : Chirurgie Orale, Parodontologie, Biologie Orale

57.01 CHIRURGIE ORALE, PARODONTOLOGIE, BIOLOGIE ORALE (M. Philippe KEMOUN)

PARODONTOLOGIE

Maîtres de Conférences : Mme Sara DALICIEUX-LAURENCIN, Mme Alexis VINEL

Assistants : Mme Charlotte THOMAS, M. Joffrey DURAN

M. Loïc CALVO, M. Christophe LAFFORGUE, M. Antoine SANCIER, M. Romain BARRE

Mme Myriam KADECH, M. Mathieu RIMBERT.

CHIRURGIE ORALE

Professeur d'Université
Maîtres de Conférences
Assistants
Adjoints d'Enseignement

Mme Sarah COLSTY
M. Philippe CAMPAN, M. Bruno COURTOIS
Mme Léonora COSTA-MENDES, M. Clément CAMBRONNE
M. Gabriel FAUXPOINT, M. Arnaud LYOMME, Mme Marie-Pierre LAGADIE, M. Luc RAYNALDY,
M. Jérôme SALEFRANQUE,

BIOLOGIE ORALE

Professeur d'Université
Maîtres de Conférences
Assistants
Adjoints d'Enseignement

M. Philippe REMOUN
M. Pierre-Pascal FOULET, M. Vincent BLASCO-BAQUE
Mme Inessa TIMOFEEVA, M. Matthieu MINTY, Mme Claire CECCHINA-ALBERTON, M. Maxime LUIS
M. Mathieu FRANG, M. Hugo BARRAGUE, M. Olivier DENY

Section CNU 58 : Réhabilitation Orale

58.01 DENTISTERIE RESTAURATRICE, ENDOODONTIE, PROTHÈSES, FONCTIONS-DYSFONCTIONS, IMAGERIE, BIOMATÉRIAUX (R. Francis DÉMER)

DENTISTERIE RESTAURATRICE, ENDOODONTIE

Professeur d'Université
Maîtres de Conférences
Assistants
Adjoints d'Enseignement

M. Francis DÉMER
M. Philippe GLIGNES, Mme Marie DURCEL-GEORGEVIN, Mme Daphnie MARET-COMTESSE
M. Jérôme FASSE, M. Sylvain GALLAC, Mme Sophie BARRERE, Mme Marion SAUCOURT
M. Ludovic PELLETIER, M. Nicolas ALAUX
M. Eric BALGUERIE, M. Jean-Philippe MALLET, M. René HANOUAN, M. Roméo DUCASSE

PROTHÈSES

Professeurs d'Université
Maîtres de Conférences
Assistants
Adjoints d'Enseignement

M. Philippe POMAR
M. Jean CHAMPION, M. Rémi ESCLASSAN, M. Florent DESTRIHAUT, M. Armine GALIBOURG,
M. Antonin HENNEQUIN, M. Bertrand CHAMPION, Mme Margaux BROUTHIN, Mme Coralie BATAILLÉ,
M. Christophe GHRENASSIA, Mme Marie-Hélène LACOSTE-FERRE, M. Olivier LE BAC, M. Jean-
Claude COMBADAZOU, M. Bertrand ARCAUTE, M. Fabien LEMAGNER,
M. Eric SOLYON, M. Michel KNAPO, M. Alexandre HESO DEVEZA, M. Yacin EMOUET-DEMAND,
M. Thierry DENIS, M. Thibaut YAGLE

FONCTIONS-DYSFONCTIONS, IMAGERIE, BIOMATÉRIAUX

Maîtres de Conférences
Assistants
Adjoints d'Enseignement

Mme Sabine JONKOT, M. Karim NASR, M. Paul MONSARRAT, M. Thibaut CANCELL
M. Julien DELRIEU, M. Paul PAGES, Mme Julie FRANKEL
Mme Sylvie MAGNE, M. Thierry VERGÉ, Mme Justine BOUSQUET, M. Damien OSTROWSKI

Mise à jour pour le 01 novembre 2021

Remerciements

A mes parents, pour votre soutien et votre amour durant toutes ses années, je n'en serais pas là aujourd'hui sans vous, je vous remercie pour votre éducation et les valeurs que vous m'avez transmises, je suis heureuse que vous soyez mes parents

A Agathe, merci d'être une personne ainsi qu'une sœur incroyable, tu es pleine de qualité aussi diverses que formidables. Te compter dans ma vie fait mon bonheur, je t'aime plus que tout.

A mamie Jo, pour ton amour, ta gentillesse, tous les après-midis passés dans ton salon, je suis très reconnaissante de t'avoir comme grand-mère, tu es un modèle pour moi par toutes tes qualités et ton parcours universitaire

A Yayo, pour ta générosité sans limite et tes histoires à la fois surprenantes et amusantes, tu es un exemple de courage, de travail et de joie de vivre

Au MG et apparentés, Carla A, Carla M, Clara, Lisa, Lucie, Mathilde, Célia, Nolwenn, merci pour votre formidable amitié depuis bien des années, vous êtes toutes singulières et indispensables et je suis très chanceuse de partager cette étape de ma vie avec vous

A Astrid, mon binôme, merci d'avoir été à mes côtés depuis le premier jour de deuxième année et d'avoir rendu ces années de fac inoubliables, te compter parmi mes amis me remplit de joie

A Vincianne, tu es comme une sœur, merci de toujours être là depuis aussi longtemps, tu es une personne extraordinaire et je ne sais pas ce que je ferai sans toi

A Pierre-Alexandre, merci de toujours me faire rire quelque que soit le moment, et d'être une personne aussi fantastique, si j'avais eu un frère j'aurais aimé que ça soit toi

A Trebi, merci d'avoir échangé avec moi le premier jour de paces et depuis d'avoir été un ami aussi déconcertant que génial, je te souhaite cette année de réussir ce que tu as entrepris

A Gaïa et Betsalel, merci d'être là depuis le lycée et d'avoir rendu les expériences difficiles tellement incroyables et drôles, je suis très reconnaissante de notre trio et j'espère que celui-ci durera encore longtemps

A Thomas, Victor, Antoine, Arno et Louis, merci pour votre amitié malgré vos taquineries incessantes, à toutes les soirées qu'on a pu passer ensemble et à toutes celles à venir

A la Plage, Astrid, Mathilde C, Salomé, Pauline, Mathilde A, Lori et Eléonore, merci pour ces années de fac pleines de rebondissement et de rires, ces soirées, ces repas ...

A Ophélie, Jérôme et Telma, merci de rendre tous les moments passés ensemble, que ça soit en France ou au Mexique, aussi fabuleux, et merci d'avoir su prendre soin de moi lorsque ma main gauche me faisait défaut

A Adrien, Mateo, Lia et Chloé, merci de constituer ma deuxième famille depuis ma naissance, je suis heureuse d'avoir grandi avec vous et qu'on partage autant de souvenirs ensemble

A Sami, merci de m'avoir appris à me canaliser et à choisir mes combats

À notre présidente du jury de thèse,

Madame le Professeur NABET Catherine,

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier d'Odontologie

Docteur en Chirurgie Dentaire

Diplôme d'Études Approfondies de Santé Publique – Épidémiologie

Docteur de l'Université Paris XI

Habilitation à Diriger des Recherches (HDR)

Lauréate de la Faculté de Médecine

Lauréate de l'Université Paul Sabatier

Lauréate de l'Académie Nationale de Chirurgie Dentaire

Nous vous remercions d'avoir accepté la présidence de ce jury de thèse.

Veillez recevoir le témoignage de notre respectueuse considération et nos plus sincères remerciements.

Soyez assurée de notre profond respect.

À notre jury de thèse,

Madame le Docteur LAURENCIN-DALICIEUX Sara,

Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier d'Odontologie

Docteur en Chirurgie Dentaire

Docteur de l'Université Paul Sabatier

Diplôme Universitaire de Parodontologie

Lauréate de l'université Paul Sabatier

Diplôme Universitaire d'Injection d'Acide Hyaluronique en Odontologie

Diplôme Universitaire Approches Innovantes en Recherche Biomédicale et en Méta-recherche

Habilitation à Diriger des Recherches (H.D.R.)

Nous vous adressons toute notre reconnaissance et nos remerciements pour votre participation à ce jury de thèse.

Veillez croire en l'expression de notre respectueuse considération.

À notre directrice de thèse,

Madame le Docteur VINEL Alexia

Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier d'Odontologie

Docteur en Chirurgie Dentaire

Docteur de l'université Paul Sabatier

Diplôme d'Université de Parodontologie

Diplôme d'Université de Recherche Clinique en Odontologie

Diplôme d'Université de pédagogie en sciences de la Santé

Lauréate de l'Université Paul Sabatier.

Nous vous remercions pour votre implication et votre engagement tout au long de ce travail.

Nous vous témoignons notre plus sincère estime et respect pour vos conseils avisés, vos remarques, vos ressources bibliographiques ainsi que toute l'aide et le temps que vous avez pu nous accorder durant la rédaction de ce travail.

À notre jury de thèse,

Madame le Docteur FOURNIER Géromine,

Assistante Hospitalo-Universitaire d'Odontologie à la Faculté de Chirurgie Dentaire de
Toulouse

Docteur en Chirurgie Dentaire

Master 1 Biosanté

Master 2 Anthropobiologie intégrative

Lauréate de l'Université Paul Sabatier

DU Odontologie légale et éthique

DU Méthode et pratique en identification oro faciale

Membre du Collège National des Chirurgiens-Dentistes Universitaires en santé Publique

Membre de l'Association Française d'Identification Odontologie (AFIO) et de l'Unité
d'Identification Odontologique (UIO)

Nous vous adressons tous nos remerciements pour votre participation à ce jury de thèse.

*Nous vous remercions également pour le temps que vous passez au service des étudiants,
afin de nous apporter une formation de qualité.*

Tables des abréviations	13
Introduction.....	14
1 Les maladies parodontales	15
1.1 Rappels.....	15
1.1.1 Définition	15
1.1.2 Epidémiologie	15
1.1.3 Facteurs de risque	16
1.2 Mécanisme, physiopathologie, microbiologie.....	17
1.2.1 Complexes bactériens de Socransky	17
1.2.2 Formation et organisation de biofilm.....	18
1.2.3 Facteur de virulence des bactéries.....	18
1.3 Diagnostic et traitement	19
1.3.1 Diagnostic	19
1.3.2 Traitement	19
2 La BPCO	20
2.1 Définition, épidémiologie, facteurs de risques.....	20
2.1.1 Définition	20
2.1.2 Epidémiologie	21
2.1.3 Facteurs de risque	21
2.1.3.1 Facteurs de risque environnementaux	21
2.1.3.2 Facteurs de risque génétiques	21
2.2 Mécanisme, physiopathologie, microbiologie.....	22
2.2.1 Mécanisme, physiopathologie	22
2.2.2 Le microbiote pulmonaire sain.....	25
2.2.3 Le microbiote pulmonaire associé à la BPCO	25
2.2.3.1 Le microbiote intestinal et la BPCO.....	25
2.2.3.2 Le microbiote oral et la BPCO	26
2.3 Diagnostic, classification (stade de sévérité).....	27
2.3.1 Diagnostic	27
2.3.2 Signes fonctionnels.....	27
2.3.2.1 Signes physiques	28
2.3.2.2 Explorations fonctionnelles respiratoires	29
2.3.3 Classification, stade de sévérité	29

2.3.3.1	Le degré d'obstruction bronchique.....	30
2.3.3.2	L'intensité des symptômes.....	30
2.3.3.3	La fréquence des exacerbations.....	30
2.3.3.4	L'évaluation combinée de la sévérité dans le document GOLD	31
2.4	Exacerbations de la BPCO	32
2.4.1	Définition	32
2.4.2	Diagnostic	33
2.4.3	Signes de gravité immédiate	33
2.4.4	Facteurs déclenchants	34
2.4.5	Microbiologie.....	34
2.4.6	Traitement des exacerbations.....	35
2.4.6.1	Bronchodilatateurs.....	35
2.4.6.2	Antibiotiques	36
2.4.6.3	Oxygénothérapie.....	36
2.4.6.4	Corticothérapie	36
2.4.6.5	Autres traitements	37
2.4.6.6	Ventilation mécanique	37
2.5	Traitement de la BPCO.....	37
2.5.1	Sevrage tabagique	39
2.5.2	Bronchodilatateurs.....	39
2.5.3	Corticothérapie.....	39
2.5.4	Vaccins.....	40
2.5.5	Réhabilitation respiratoire	40
2.5.6	Oxygénothérapie	41
3	Association entre maladies parodontales et BPCO	42
3.1	Etudes cliniques	42
3.1.1	Analyses des données.....	42
3.1.2	Limites de ces études	43
3.2	Comment expliquer cette association ?	47
3.2.1	L'inflammation.....	47
3.2.2.	Composante bactérienne	48
3.2.3.	Le tabac.....	50
3.2.4.	Santé bucco-dentaire	51

4. Effets des traitements.....	52
4.2. Effets des traitements BPCO sur la sphère orale.....	52
4.2.2. Xérostomie	52
4.2.3. Caries	53
4.2.4. Changement muqueux oral	53
4.2.5. Gingivite et parodontite	53
4.3. Effets du traitement parodontal sur la BCPO	54
Conclusion	56
Tables des illustrations	57
Bibliographie.....	58

Tables des abréviations

BOP : saignement gingival au sondage

BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive

CAL : niveau d'attache

CRP : protéine C-réactive

CVF : capacité vitale forcée

EFR : explorations fonctionnelles respiratoires

GI : indice gingival

MMPs : métalloprotéinases matricielles

mMRC : échelle de dyspnée modifiée du *Medical Research Council*

OHI : indice d'hygiène orale

PI : indice de plaque

PPD : profondeur de poche au sondage

s-OHI : indice d'hygiène orale simplifié

Test CAT : *COPD Assessment Test*

TVO : trouble ventilatoire obstructif

VEMS : volume expiratoire maximal à la première seconde

Introduction

Les maladies parodontales et respiratoires sont parmi les pathologies les plus représentées dans le monde.

La bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) est une maladie chronique caractérisée par une obstruction des voies respiratoires en raison d'une réponse inflammatoire chronique accrue. C'est une des maladies respiratoires les plus courantes et une cause majeure de mortalité et de morbidité dans le monde. On compterait 174,5 millions de personnes dans le monde atteint de BPCO, et cela entrainerait plus de 3 millions de mort par an. Il s'agit donc d'un problème de santé publique majeur. De plus, le nombre de cas devrait augmenter dans les années à venir, et surtout dans les pays développés.

Les maladies parodontales sont des maladies inflammatoires infectieuses qui vont attaquer et détruire le système d'attache des dents et qui ont une prévalence très élevée.

Depuis plus de vingt ans, les études attestant d'une association entre les maladies parodontales et des maladies systémiques se multiplient. La parodontite serait en effet associée avec les maladies cardiovasculaires, le diabète de type 2, la maladie d'Alzheimer et même les accidents vasculaires cérébraux. Étant donné la communication directe entre la cavité orale et les poumons et les mécanismes physiopathologiques communs entre les parodontites et de la BPCO (inflammation neutrophile, facteurs de risques), la question de leur association se pose naturellement et intéresse les chercheurs.

Néanmoins, malgré le nombre croissant d'étude sur cette association et sur l'influence d'une maladie sur l'autre, le sujet reste aujourd'hui soumis à débat. L'objectif de cette thèse est donc de faire un bilan de la littérature sur l'association entre la parodontite et la BPCO.

1 Les maladies parodontales

1.1 Rappels

1.1.1 Définition

Les maladies parodontales sont des maladies inflammatoires multifactorielles qui s'attaquent au support des dents : le parodonte. Celui-ci, est composé de tissus mous comme la gencive et le ligament alvéolo-dentaire, mais également de tissus durs tels que le ciment et l'os alvéolaire (1).

On distingue deux grands types de maladies parodontales, les gingivites, réversibles, qui s'attaquent au parodonte superficiel et concernent donc uniquement la gencive, et les parodontites, qui touchent le parodonte profond.

Les parodontites sont des maladies inflammatoires résultant d'une rupture de l'homéostasie gingivale hôte/microbiote consécutive à un déséquilibre entre un facteur microbien dysbiotique et les défenses de l'hôte. Les parodontites entraînent la destruction irréversible de l'os alvéolaire, du ciment et du ligament parodontal (2).

1.1.2 Epidémiologie

En France, à partir de l'âge de 35 ans, la moitié de la population présente un problème parodontal (gingivite), et des formes sévères de parodontite dans 10% des cas (3). D'après les estimations publiées dans *The Lancet* de l'étude *Global Burden of Diseases* 2016, les atteintes parodontales sévères sont au onzième rang des maladies les plus présentes dans le monde (4).

Cependant, malgré le nombre important de personnes dans la population générale souffrant de problèmes parodontaux, peu d'entre elles pensent à aller consulter. Effectivement, selon les résultats d'une enquête de 2018, menée de concert par l'Union Française pour la Santé Bucco-Dentaire (UFSBD) et les laboratoires Pierre Fabre Oral Care, sur 32421 français il apparaît que 89% des individus présentent des signes de mauvaise

santé gingivale, de type érythème, douleurs, saignements, œdème, se considèrent en bonne santé bucco-dentaire. Seulement 9% des individus vont prendre la décision de consulter en cas de gencives douloureuses ou de saignements (5).

1.1.3 Facteurs de risque

On distingue des facteurs de risque non modifiables et des facteurs de risque modifiables.

Les facteurs de risque non modifiables sont l'âge, le sexe, l'origine ethnique et les facteurs génétiques. Effectivement, la génétique joue un rôle dans le développement de la parodontite. Le PST est un test qui évalue la susceptibilité d'un patient à la maladie parodontale. Ce test s'appuie sur les travaux de Kornman et al. qui ont prouvé une relation positive entre la présence d'une parodontite et la quantité d'interleukine-1 β (IL-1 β) (6). Un patient présentant un test PST positif aurait entre 6 à 19 fois plus de probabilité de développer une parodontite. De plus, les hommes seraient plus à risque que les femmes.

Les facteurs de risque modifiables sont entre autres le tabagisme, le diabète, le statut socio-économique, et stress. Les deux facteurs de risque principaux sont la présence de plaque sous gingivale et le tabagisme (7). Il apparaît que la nicotine exercerait une influence au niveau des cellules phagocytaires en altérant leurs fonctions (7). De plus, il semble qu'il y ait une corrélation entre la parodontite et un faible niveau d'éducation, ainsi qu'une faible condition socio-économique. Le stress, jouerait aussi un rôle important dans l'apparition et le développement de la maladie (8). Enfin, certaines maladies ou conditions systémiques entretiennent ou aggravent les maladies parodontales. C'est le cas des conditions qui affectent les polynucléaires neutrophiles, que ce soit de façon qualitatives ou quantitatives, de celles qui affectent l'immunité, des diabètes, de certaines déficiences en enzymes ou des maladies du collagène (9,10).

Cependant, la parodontite influe elle aussi sur d'autres maladies. Les maladies parodontales ont été associée à l'athérosclérose, à des problèmes cardiovasculaires, aux accidents cérébro-vasculaires, au diabète, aux naissances prématurées (11–13)...

1.2 Mécanisme, physiopathologie, microbiologie

La conférence de consensus EFP-AAP de Chicago 2017, a introduit et proposé une classification ainsi qu'une définition de la santé parodontale. On distingue quatre niveaux de santé parodontale, selon l'état du parodonte, à la fois cliniquement et structurellement, et sur les résultats du traitement parodontal.

Le premier niveau correspond à une santé parodontale impeccable, avec un parodonte sain et non enflammé. Le second niveau correspond à une santé parodontale cliniquement bien entretenue et un parodonte structurellement sain et cliniquement sain. Le troisième niveau, quant à lui correspond à une maladie parodontale stable avec néanmoins un parodonte réduit. Enfin, le quatrième niveau correspond à une rémission de la maladie parodontale avec un parodonte réduit (14).

L'accumulation de la plaque dentaire, qui entraîne l'augmentation de la masse bactérienne conduit à la gingivite (15). De plus, la gingivite est définie par un saignement au sondage supérieur ou égal à 10% (16).

1.2.1 Complexes bactériens de Socransky

Les complexes de Socransky classent les bactéries parodontopathogènes selon leurs propriétés et leur pathogénicité. Les bactéries du complexe rouge sont les plus pathogènes (17).

La parodontite a été majoritairement associée à trois espèces bactériennes qui sont *P. gingivalis*, *A.actinomycetemcomitans* (*Aa*) et *B. forsythus* (*Bf*) (18). On peut noter que d'autres espèces bactériennes interviennent également dans la maladie parodontale, mais celles-ci ne jouent qu'un rôle secondaire. C'est le cas de : *E nodatum*, *F nucleatum*, *P intermedia*, *E corrodens*, *P micros*, *S intermedius* et *T denticola* (18).

1.2.2 Formation et organisation de biofilm

En bouche, les bactéries vont s'organiser en adhérant entre elles à l'intérieur d'une matrice extra-cellulaire afin de former un biofilm bactérien leur permettant de coloniser les différentes surfaces en bouche et d'être protégées contre les systèmes de défense de leur hôte mais aussi des divers agents antimicrobiens utilisés (19).

1.2.3 Facteur de virulence des bactéries

Les trois espèces bactériennes majoritaires Gram – présentes dans les maladies parodontales, c'est-à-dire *Pg*, *Bf* et *Aa*, possèdent divers facteurs de virulence afin de résister à la réponse immunitaire, de faire des dommages tissulaires ou encore de coloniser les sites sous-gingivaux.

Les bactéries parodontopathogènes entraînent des dommages tissulaires en envahissant les sites de l'hôte, puis en produisant des enzymes de destruction tissulaire, en activant les métalloprotéinases matricielles (MMPs) et en favorisant la production de cytokines par les cellules de l'hôte (20,21). Un certain nombre de cytokines (IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α), de médiateurs de l'inflammation (PGE2) et de métalloprotéinases matricielles (MMP-2, MMP-3, MMP-8, MMP-9) ont été associés à la progression des parodontites (21,22).

Lors des maladies parodontales on observe un infiltrat inflammatoire localisé dans le tissu conjonctif adjacent à la poche. Dans cet infiltrat inflammatoire on peut retrouver des lymphocytes T, des lymphocytes B, des polynucléaires neutrophiles et des macrophages. Néanmoins, si la réponse inflammatoire est prolongée ou démesurée, la destruction tissulaire va se poursuivre et s'amplifier. Ainsi, la modulation de cette réponse inflammatoire intervient dans la survenue et la progression de la parodontite. La destruction du parodonte est ainsi provoquée par les bactéries mais elle est également le fait de la réponse inflammatoire (23,24).

1.3 Diagnostic et traitement

1.3.1 Diagnostic

Le diagnostic des maladies parodontales repose sur plusieurs éléments que sont l'anamnèse, l'examen clinique et des examens paracliniques (radiographiques, microbiologiques, génétiques).

1.3.2 Traitement

Le traitement des parodontites commence toujours par la thérapeutique étiologique. Celle-ci, a pour but de contrôler l'inflammation via la réduction de la charge bactérienne par le patient grâce au contrôle de plaque quotidien et par le praticien *via* un détartrage et un débridement radiculaire non chirurgical (25).

Il est important en premier lieu de contrôler les facteurs de risques modifiables généraux, comme la consommation de tabac, et locaux, avec la réfection des prothèses et traitements conservateurs iatrogènes, rétablissement de calages occlusaux postérieurs si besoin (26–28). Un détartrage permettant d'éliminer la plaque dentaire et le tartre sur ou sous gingival est ensuite réalisé, à la suite duquel, un bilan de sondage complet permettra de connaître l'emplacement des poches parodontales mais également leur profondeur.

Les poches supérieures à 4mm de profondeur seront instrumentées lors d'un débridement radiculaire une fois que le contrôle de plaque est maîtrisé par le patient. Le débridement est réalisé à l'aide d'instruments ultrasoniques qui permettant une irrigation continue (29,30).

2 La BPCO

2.1 Définition, épidémiologie, facteurs de risques

2.1.1 Définition

La BPCO est une maladie respiratoire chronique. Celle-ci est définie par l'existence d'une obstruction permanente et progressive des voies aériennes. Il y a donc présence d'un trouble ventilatoire obstructif (TVO) qui persiste après la prise de bronchodilatateurs. De plus, l'inflammation chronique présente dans la BPCO entraîne des changements de structure important des voies aériennes.

Pour déterminer le TVO il faut réaliser une spirométrie avec mesure du volume expiratoire maximal à la première seconde (VEMS) et de la capacité vitale forcée (CVF) avant et après prise de bronchodilatateurs. Si le rapport VEMS/CVF est inférieur à 0.70 (ou 70%) après administration de bronchodilatateurs, le TVO est dit persistant, ce qui définit la BPCO (31).

La BPCO évolue par exacerbations, définies comme « des événements aigus avec aggravation durable des symptômes respiratoires supérieur à deux jours, au-delà des variations habituelles et imposant une modification du traitement ». Il peut même arriver qu'il y ait présence de signes de gravité qui engageront le pronostic vital du patient, dans ce cas de figure on parle de décompensation (32).

La BPCO représente un poids économique important pour la société. Effectivement, une étude de 2011 estime le coût des traitements par patient de 5516€ par an. Toujours en 2011, le coût de la prise en charge de la BPCO et ses diverses complications est estimé à 11,76 milliards d'euros, ce qui représente 5.6% de la dépense de santé cette année-là (33).

2.1.2 Epidémiologie

On estime en France que la BPCO touche environ 7.5% de la population adulte, ce qui représente entre 3 et 3,5 millions de sujets. Néanmoins, une part importante (environ 2/3) n'est pas diagnostiquée, il s'agit donc d'un problème de santé publique majeur (34).

En 2020, selon l'organisation mondiale de la santé (OMS) la BPCO est la troisième cause de mortalité dans le monde (35) .

2.1.3 Facteurs de risque

On distingue deux catégories de facteurs de risque : les facteurs de risque environnementaux et les facteurs de risque génétiques.

2.1.3.1 Facteurs de risque environnementaux

Le risque de développer une BPCO est lié à la quantité totale de particules inhalées au cours de sa vie par un individu. Le tabac est le principal facteur de risque de BPCO ; entre 15 à 50% des fumeurs chroniques développent en effet une BPCO (36,37). De plus, le tabagisme passif *in utero* accroît le risque de développer une BPCO une fois adulte (38)

Parmi les autres facteurs de risque environnementaux, on retrouve la pollution à la fois atmosphérique et domestique (notamment les chauffages au bois ou charbon), , l'exposition à des aérocontaminants d'origine professionnelle tels que l'amiante, la silice, des gaz, vapeurs, fumée et même des moisissures (39).

2.1.3.2 Facteurs de risque génétiques

Il existe un seul facteur de risque génétique qui a été clairement identifié, il s'agit du déficit en alpha-1 antitrypsine, dont résulte l'emphysème pan-lobulaire. Cet emphysème, s'il est associé à un tabagisme actif, sera plus précoce, fréquent et grave (40).

2.2 Mécanisme, physiopathologie, microbiologie

2.2.1 Mécanisme, physiopathologie

Le trouble ventilatoire obstructif a une composante double. C'est à la fois une maladie des petites voies aériennes qui associe le remodelage des bronches et l'inflammation et un syndrome inflammatoire systémique chronique (41). En effet, l'inflammation chronique va provoquer des changements de structure et un rétrécissement du diamètre de ces petites voies aériennes entraînant une obstruction bronchique (42). On observe ainsi une augmentation de l'épaisseur des voies aériennes, associée à une augmentation des sécrétions bronchiques qui vont contribuer à obstruer la lumière bronchique (32) (figure 1).

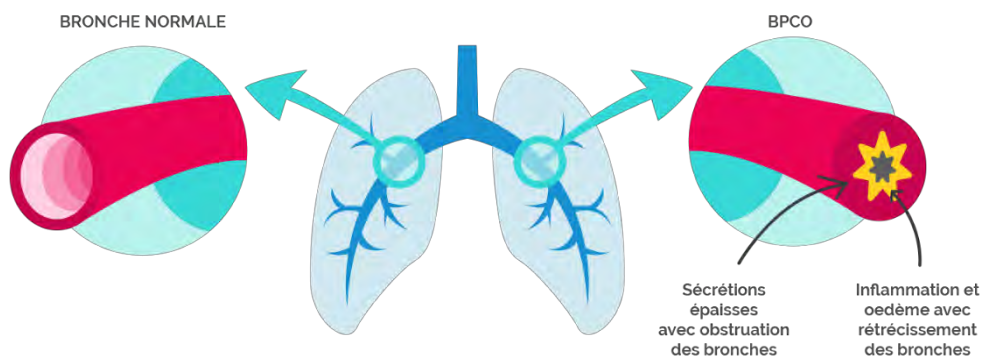


Figure 1, obstruction bronchique dans la BPCO (source : BPCO.org)

Mais la BPCO est également le fait d'une pathologie du parenchyme pulmonaire, l'emphysème, qui est lui aussi une cause de la réduction du calibre des bronches. Chez un patient sain, le tissu élastique pulmonaire va appliquer une traction à la fois sur la paroi des bronches mais également sur la paroi du thorax, ces forces de traction permettant d'ouvrir les bronches. En cas d'emphysème, il y a une réduction de ces forces associée à une réduction de la lumière des bronches et une distension du thorax ; on parle de thorax en tonneau (32) (figure 2). Ici aussi, c'est l'inflammation chronique qui est la cause de cette destruction du parenchyme pulmonaire (42).

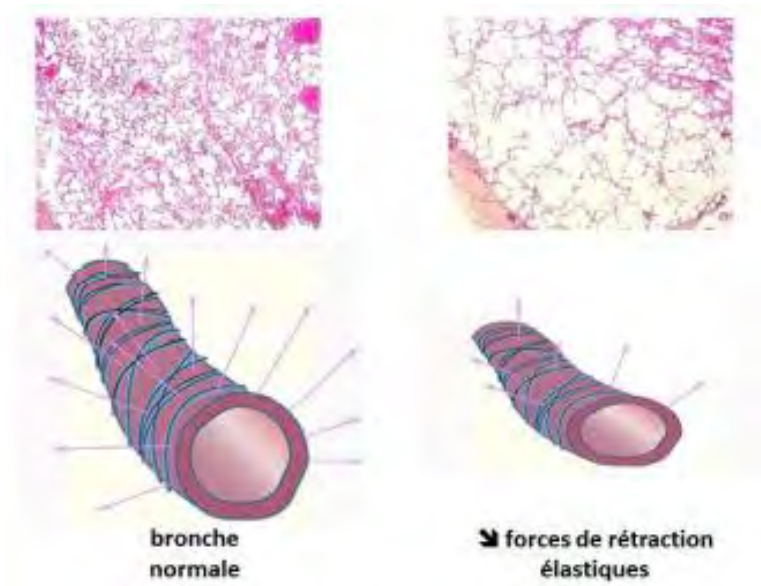


Figure 2, emphysème dans la BPCO (source : collège des enseignants de pneumologie 2017), destruction des alvéoles pulmonaires entraînant une raréfaction du tissu pulmonaire

La BPCO peut être le résultat de plusieurs trajectoires respiratoires. Dans un premier temps, elle peut résulter d'un déclin rapide de la fonction respiratoire, dans ce cas il est primordial que le patient arrête toute exposition à des facteurs de risque, avec en première ligne l'arrêt du tabac, sans quoi rien ne pourra retarder ce déclin de la fonction respiratoire (figure 3). Dans un second temps, la BPCO peut être du fait d'une croissance fonctionnelle non suffisante. C'est-à-dire que dans ce cas de figure la capacité pulmonaire du sujet n'a pas pu se développer complètement. Ces patients, ont des petits poumons, et au fil du temps leurs capacités respiratoires vont s'amoinrir jusqu'à développer une BPCO. C'est le cas du tracé TR4 (figure 4).

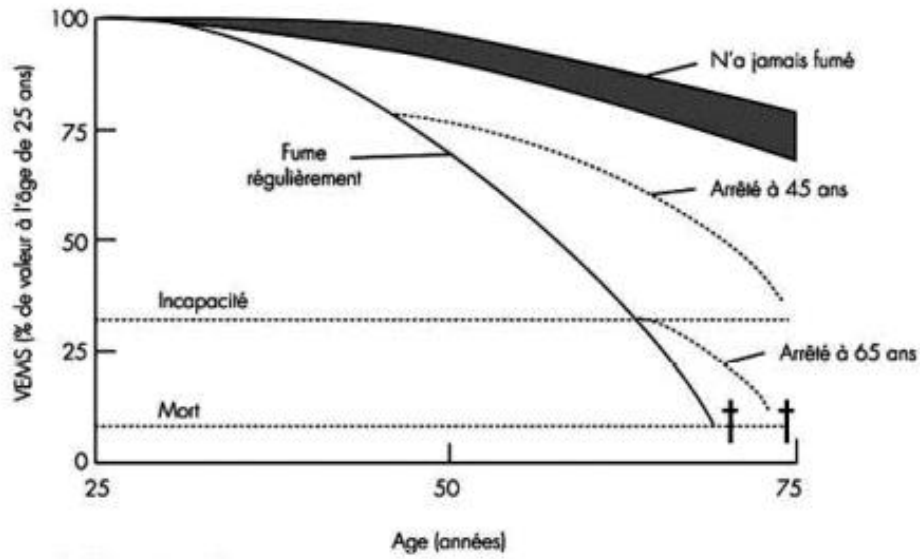


Figure 3, déclin de la fonction respiratoire en fonction de l'âge et du tabagisme (source : Fletcher, Br Med J. 1977)

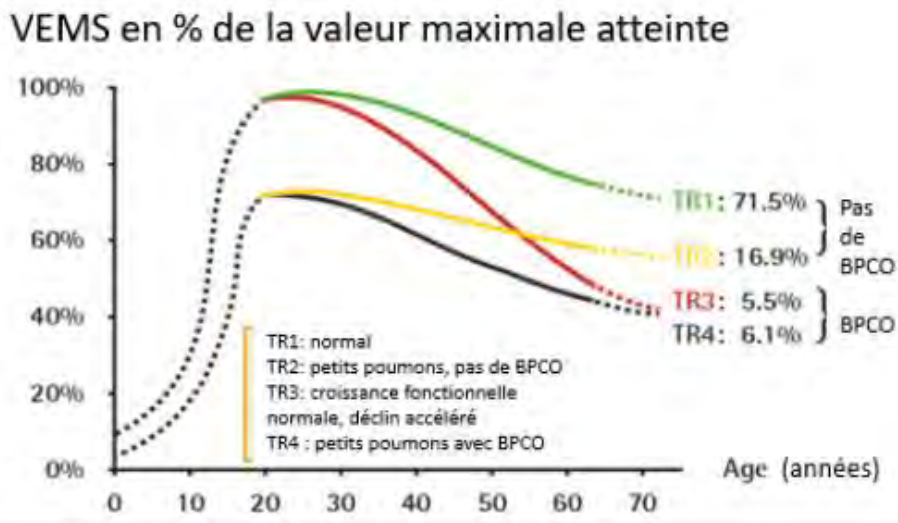


Figure 4, trajectoire respiratoire fonctionnelle (source : collège des enseignants de pneumologie 2017)

2.2.2 Le microbiote pulmonaire sain

Alors que les poumons ont longtemps été considérés comme stériles, leur colonisation bactérienne débute rapidement après la naissance ; il s'agit d'un processus dynamique influencé par des facteurs génétiques et environnementaux.

Le microbiote pulmonaire est composé de bactéries des voies respiratoires supérieures du fait de la respiration, la clairance muqueuse et la microaspiration (43). Chez un patient sain les microbiotes pulmonaires et oraux sont relativement similaires et les bactéries les plus présentes dans les voies respiratoires inférieures sont *Prevotella*, *Veillonella*, *Streptococcus*, *Fusobacterium* et *Haemophilus* (44,45,46).

2.2.3 Le microbiote pulmonaire associé à la BPCO

La diversité du microbiote pulmonaire ainsi que l'abondance chez un patient atteint de BPCO diffèrent considérablement de celles d'un patient sain. L'inflammation chronique pulmonaire dans la BPCO est associée à un microbiome dominé par les *gammaproteobactéries*, une classe de bactéries qui contient de nombreuses bactéries Gram – connues comme étant des pathogènes pulmonaires (47). Ces bactéries vont favoriser la production de médiateurs de l'inflammation par les cellules inflammatoires (48,49).

Ces différences vont encore augmenter lors des phases d'exacerbations, où les bactéries les plus retrouvés sont *Haemophilus influenzae* (*Hi*), *Streptococcus pneumoniae* (*Sp*), *Moraxella catarrhalis* (*Mc*), et *Pseudomonas aeruginosa* (*Pa*) (59,62, 61,63,64).

2.2.3.1 Le microbiote intestinal et la BPCO

Le microbiote intestinal n'est pas associé à la sévérité de la BPCO mais il y a bien une association entre le microbiote intestinal et les éosinophiles sanguins. Ainsi, le microbiote intestinal en façonnant le système immunitaire du patient par l'inflammation intestinale pourrait affecter la BPCO (53). Cependant, il faut noter que le tabagisme, qui est le principal facteur de risque de la BPCO, entraîne une dysbiose du microbiote intestinal. On retrouve ainsi, chez les fumeurs, plus de bactéries de type *Bacteroides* et de *Prevotella* (54).

Les poumons et l'intestin étant tous les deux des sites muqueux exposés aux facteurs environnementaux, il est possible que les deux partagent un microbiote, et que celui-ci puisse induire à la fois des inflammations locales et systémiques. Les patients atteints de BPCO ont une augmentation de la perméabilité intestinale, ce qui soutient l'hypothèse du lien entre les poumons et l'intestin (55,56). De plus, des études posent l'hypothèse d'une relation immunologique entre ces deux organes (57,58).

Le microbiote intestinal pourrait donc façonner l'immunité intestinale et systémique et donc affecter le développement de maladies respiratoires telles que la BPCO.

2.2.3.2 Le microbiote oral et la BPCO

Des études ont montré qu'une microaspiration chronique, la respiration et la clairance muqueuse conduisent à des microbiotes oral et pulmonaire très similaires. Cependant, malgré cela, les poumons ont leurs propres bactéries et les poumons sains vont éliminer les bactéries orales (44,59–62).

Nous savons que les parodontites sont déclenchées et entretenues par une dysbiose orale, et ce microbiote dysbiotique pourrait également être impliqué dans des pathologies pulmonaires tel que l'asthme ou la BPCO. Une étude a ainsi montré la présence de *Sp* et *Pa* (bactéries pulmonaires associées aux exacerbations de la BPCO) dans la plaque sous-gingivale de patients souffrant d'exacerbation aiguë (63).

Des études récentes ont montré que *Fn*, une bactérie impliquée dans le développement des parodontites, est capable d'induire la production des cytokines pro-inflammatoires IL-6 et IL-8 par des cellules épithéliales respiratoires *in vitro* (64). De plus, *Fn* et *Pa*, qui coexistent dans les voies respiratoires des patients souffrant d'exacerbation aiguë de leur BPCO, sont capables de collaborer pour permettre la croissance bactérienne dans un modèle de co-culture bactérienne (65). Cette co-culture de *Fn* et *Pa* favorise la prolifération bactérienne mais induit également une tolérance aux antibiotiques en formant un biofilm dense (65). Enfin, la coinfection simultanée de lignées de cellules épithéliales respiratoires humaines par *Fn* et *Pa* favorise l'invasion cellulaire et induit la production *in vitro* d'IL-6, IL-8 et TNF- α (66).

2.3 Diagnostic, classification (stade de sévérité)

2.3.1 Diagnostic

Le diagnostic de la BPCO est réalisé cliniquement en fonction des symptômes, des signes physiques et des facteurs de risque. Ce diagnostic sera confirmé par une spirométrie avec test de réversibilité. Le pronostic et la sévérité de la maladie, quant à eux, sont déterminés par les explorations fonctionnelles respiratoires, les comorbidités et les symptômes (67).

2.3.2 Signes fonctionnels

On recherche deux signes fonctionnels principaux : la dyspnée et la toux/expectoration.

La dyspnée est définie comme étant « une gêne respiratoire ressentie par le patient ». C'est le symptôme majeur de la BPCO, et cette dyspnée doit être recherchée chez tout fumeur lors de l'interrogatoire. Elle varie selon les patients, et elle est très souvent sous-estimée par les patients qui ne viendront donc pas consulter. Au tout début, elle ne survient qu'à l'effort.

L'échelle de dyspnée modifiée du *Medical Research Council* (mMRC) (figure 5) permet d'évaluer et de classer les patients en fonction de la sévérité de leur dyspnée. Plus leur dyspnée est sévère plus leur stade de BPCO est élevé. Ce score obtenu à l'échelle mMRC permet ensuite d'évaluer le risque d'exacerbation (68).

Stade 0	: je suis essoufflé uniquement pour un effort important
Stade 1	: je suis essoufflé quand je me dépêche à plat ou quand je monte une pente légère
Stade 2	: je marche moins vite que les gens de mon âge à plat ou je dois m'arrêter quand je marche à mon pas à plat
Stade 3	: je m'arrête pour respirer après 90 mètres ou après quelques minutes à plat
Stade 4	: je suis trop essoufflé pour quitter ma maison ou je suis essoufflé rien qu'à m'habiller

Figure 5, échelle de mMRC de la dyspnée (source (69))

2.3.2.1 Signes physiques

Ces signes sont absents au tout début de la maladie, ou sont limités à des râles bronchiques lors de l'auscultation pulmonaire, qui sont le reflet de l'hypersecrétion (42). Plus tard, et le plus souvent après l'apparition du TVO, on peut remarquer des signes physiques. On note une diminution du murmure vésiculaire et une atténuation des bruits du cœur, une distension thoracique avec par exemple un thorax dit « en tonneau » et enfin un allongement du temps expiratoire ; il arrive que cette expiration se fasse à lèvres pincées.

Ces modifications de la mécanique thoracique à un stade plus avancé entraîneront une posture assez typique. En effet, le patient présente un thorax très distendu et adopte la position dite du tripode (figure 6). Dans cette position, le patient est assis, penché en avant en prenant appui sur ses mains qu'il aura préalablement posées en rotation interne sur ses cuisses ou ses genoux (32,42).



Figure 6, patients en position dite du tripode (source : BPCO guide 2013)

Dans un stade encore plus avancé et lors des exacerbations on note la mise en jeu des muscles respiratoires accessoires, que ça soit expiratoires avec une expiration abdominale active ou inspiratoires avec l'activité des sterno-cléido-mastoïdiens.

On constate également, une cyanose qui témoigne de l'hypoxie et un signe de Hoover (diminution du diamètre transversal de la partie inférieure du thorax à l'inspiration) qui souligne une distension sévère (70).

Enfin, des signes d'hypertension pulmonaire, de dysfonction cardiaque droite et d'hypercapnie se manifestent (42).

2.3.2.2 Explorations fonctionnelles respiratoires

Lors de ces explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) on réalise une spirométrie qui permet le diagnostic. Effectivement, la BPCO est définie par un TVO caractérisé par le rapport $VEMS / CVF < 0.70$ qui persiste après administration de bronchodilatateurs ; la spirométrie permet d'obtenir cette valeur et d'identifier ce TVO.

La valeur du VEMS post bronchodilatateur permet de déterminer la sévérité de l'obstruction bronchique. En effet, lorsque le VEMS est en dessous de 50% de la valeur théorique, on est dans un cas de figure où la dyspnée à l'effort est invalidante pour le patient et le risque de se retrouver en insuffisance respiratoire existe ; on parle d'handicap respiratoire. Lorsque le VEMS est inférieur à 30% de la valeur théorique, en cas d'exacerbation sévère, le patient présente un risque de décès (68).

D'autres tests existent également, comme la pléthysmographie qui permet d'identifier la distension pulmonaire ou les tests pharmacodynamiques qui eux vont évaluer la réversibilité du TVO (32).

2.3.3 Classification, stade de sévérité

La classification de la BPCO se fait selon le stade de sévérité pouvant être déterminé de plusieurs manières : en fonction du degré d'obstruction bronchique, de l'intensité des symptômes, des comorbidités qui participent à déterminer le pronostic, de la fréquence des exacerbations et enfin de l'évaluation combinée de la sévérité dans le document GOLD (42).

2.3.3.1 Le degré d'obstruction bronchique

Le degré d'obstruction chronique d'un patient après administration de bronchodilatateurs permet de déterminer de façon simple la sévérité de la BCPO. Pour cela on dispose d'un tableau (figure 7) qui donne la sévérité de l'obstruction bronchique en 4 stades, en fonction du rapport VEMS / CVF.

Ce rapport est exprimé en valeur absolue, les mesures sont faites après administration de bronchodilatateurs et le VEMS est exprimé en pourcentage de la valeur prédite (68).

TVO	sévérité	Définition
VEMS/CVF < 70%	grade GOLD 1 Obstruction bronchique légère	VEMS ≥ 80%
	grade GOLD 2 Obstruction bronchique modérée	VEMS 50-80%
	grade GOLD 3 Obstruction bronchique sévère	VEMS 30-49%
	grade GOLD 4 Obstruction bronchique très sévère	VEMS < 30%

Figure 7, tableau de la sévérité de la BPCO en fonction du TVO (source : GOLD, pocket guide to copd, 2020)

2.3.3.2 L'intensité des symptômes

On utilise surtout l'intensité de la dyspnée avec l'échelle mMRC (figure 5).

2.3.3.3 La fréquence des exacerbations

Un patient qui présente des exacerbations fréquentes, c'est-à-dire deux ou plus dans l'année, possède un phénotype « exacerbateur fréquent » qui entre dans l'évaluation de la sévérité.

2.3.3.4 L'évaluation combinée de la sévérité dans le document GOLD

C'est une classification qui date de 2017, et qui a été revue en 2020 permettant de déterminer 4 groupes en fonction de deux facteurs de sévérité clinique : l'intensité des symptômes, notamment avec l'échelle mMRC et le test CAT, et le nombre d'exacerbations annuelles. Le test CAT (*COPD Assessment Test*) est un questionnaire qui évalue l'impact de la BPCO sur l'état de santé du patient (figure 8).

Nom : Date :

Quel est l'état de votre BPCO ? Répondez au questionnaire CAT (COPD Assessment Test™) pour évaluer votre BPCO

Ce questionnaire mesure l'impact de la BPCO sur votre vie au quotidien. Pour chaque item indiquez d'une croix (x) la case qui correspond le mieux à votre état actuel. Vous ne pouvez sélectionner qu'une réponse par question.

Exemple : je suis très heureux (heureux) 0 1 2 3 4 5 Je suis très triste

Item	0	1	2	3	4	5	Points
Je ne tousse jamais	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Je n'ai pas du tout de glaires (mucus) dans les poumons	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Je n'ai pas du tout la poitrine oppressée	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Quand je monte une côte ou une volée de marches, je ne suis pas essouffé(e)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Je ne suis pas limité(e) dans mes activités chez moi	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Je ne suis pas inquiet(e) quand je quitte la maison, en dépit de mes problèmes pulmonaires	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Je dors bien	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Je suis plein(e) d'énergie	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Je suis très triste	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Je tousse tout le temps	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
J'ai les poumons entièrement encombrés de glaires (mucus)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
J'ai la poitrine très oppressée	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Quand je monte une côte ou une volée de marches, je suis très essouffé(e)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Je suis très limité(e) dans mes activités chez moi	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Je suis très inquiet(e) quand je quitte la maison, en raison de mes problèmes pulmonaires	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Je dors mal à cause de mes problèmes pulmonaires	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Je n'ai pas d'énergie du tout	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
SCORE TOTAL							<input type="text"/>

FIGURE Questionnaire CAT sur l'impact de la BPCO sur la vie quotidienne : > 30 : très élevé ; > 20 : élevé ; 10-20 : modéré ; < 10 : léger
BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive ; CAT : COPD assessment test. D'après www.catestonline.org

Figure 8, COPD assessment test (source: gold, pocket guide to copd 2020)

On identifie donc 4 groupes de sévérité (figure 9) :

- Le groupe A qui présente un faible risque d'exacerbation et peu de symptômes
- Le groupe B qui présente un faible risque d'exacerbation et des symptômes significatifs
- Le groupe C qui présente un risque élevé d'exacerbation et peu de symptômes
- Le groupe D qui présente un risque élevé d'exacerbation et des symptômes significatifs

Groupes		Exacerbations/an
C	D	2 ou plus (ou une avec hospitalisation)
A	B	0 ou 1
MRC < 2 CAT < 10	MRC ≥ 2 CAT ≥ 10	
Symptômes		

Figure 9, classification GOLD de la BPCO (source : gold, pocket guide to copd, 2020)

Pour être dans la catégorie B ou D, le patient doit avoir une échelle mMRC ≥ 2 ou un test CAT ≥ 10 . Et pour être en catégorie C ou D, le patient doit faire au moins deux exacerbations par an ou une avec nécessité d'hospitalisation.

2.4 Exacerbations de la BPCO

2.4.1 Définition

L'exacerbation est définie comme « un évènement aigu caractérisé par une aggravation des symptômes respiratoires au-delà des variations quotidiennes et conduisant à une modification thérapeutique (augmentation des bronchodilatateurs et/ou corticothérapie systémiques et/ou antibiothérapie) » (68). Néanmoins, si la seule modification du traitement appliquée est l'augmentation des bronchodilatateurs, il faudra attendre une durée supérieure à 24 heures pour pouvoir parler d'exacerbation (32).

On parlera d'exacerbation sévère lorsque celle-ci met en jeu le pronostic vital du patient. Les exacerbations sévères sont le résultat d'une rupture de l'équilibre entre la charge respiratoire qui est accrue, et la capacité de compensation qui est diminuée. Elles entraînent fréquemment une acidose respiratoire décompensée avec un $\text{pH} \leq 7,35$ et une majoration de la capnie (taux du gaz carbonique (CO_2) présent à l'état dissous dans la circulation sanguine). Lors de ces exacerbations sévères, des mesures d'assistance respiratoires seront généralement nécessaires (71).

En 2007, Celli and Barnes, proposent d'ajouter dans le diagnostic de l'exacerbation des paramètres bien définis, dont le niveau élevé de neutrophiles circulant dans le sang (≥ 9000 neutrophiles /mm) et de protéine C-réactive (CRP ≥ 10 mg L⁻¹) (72).

2.4.2 Diagnostic

On observera deux cas différents selon que le diagnostic de BPCO est établi ou non. Chez le patient dont la BPCO est connue, le diagnostic de l'exacerbation se base sur l'augmentation de la dyspnée, de la toux et/ou de l'expectoration (68). Il peut arriver que seule la dyspnée s'aggrave. En revanche, chez le patient où la BPCO n'est pas diagnostiquée, l'exacerbation peut être sévère dès le début et inaugurale. La stratégie de diagnostic sera donc la même que pour une détresse respiratoire aiguë, dont les éléments diagnostics de la détresse respiratoire aiguë sont la tachypnée, qui est une augmentation de la fréquence respiratoire conjointe à une diminution du volume courant mais aussi le recrutement de muscles expiratoires et inspiratoires entraînant du tirage, un battement des ailes du nez et une expiration active. Ces deux signes sont qualifiés de « signe de lutte ». Il existe également des signes dit «de faillite », ce sont la respiration abdominale paradoxale et la cyanose, respectivement signe de la faillite de la pompe musculaire ventilatoire et signe de la faillite de l'oxygénation (73).

2.4.3 Signes de gravité immédiate

Les signes de gravité immédiate ne sont pas seulement spécifiques à la BPCO mais entrent dans le cadre des signes de détresse respiratoire aiguë. De plus, leur présence entrainera l'hospitalisation du patient.

Les critères d'hospitalisation des exacerbations de BPCO sont :

- L'Age avancé, fragilité
- L'aggravation rapide des symptômes
- L'incertitude diagnostique
- L'absence de réponse au traitement médical initial
- Une Dyspnée dans les activités de la vie quotidienne
- L'absence de soutien au domicile du patient

- L'oxygénothérapie au long cours
- Un/des Antécédent/s de séjour en réanimation pour exacerbations
- L'Existence de comorbidités : cardiovasculaires, alcoolisme, neurologiques, psychiatriques

On notera qu'en plus des signes de détresse respiratoire, d'autres critères entrent en ligne de compte comme l'âge, les comorbidités, le contexte social, etc (32,74).

2.4.4 Facteurs déclenchants

Les exacerbations de la BPCO sont en majorité d'origine infectieuse, que ce soit viral, bactérien ou mixte (75). La modification à la fois quantitative et qualitative (notamment au niveau de la coloration) de l'expectoration est le principal argument qui soutient la thèse de l'infection bactérienne. On retrouve des infections virales et/ou bactérienne dans 78% des exacerbations en milieu hospitaliers. 29.7% de ces infections sont d'origine bactérienne tandis que 23.3% sont d'origine virale ; 25% relèvent d'une co-infection à la fois virale et bactérienne (76).

Néanmoins, il peut arriver, que l'exacerbation ne soit pas le fait d'une infection mais d'un souci environnemental, comme un pic de pollution (77).

2.4.5 Microbiologie

Lors des exacerbations, bien que la source primaire de l'inflammation se trouve au niveau des voies respiratoires, il faut noter qu'il y a également des manifestations inflammatoires systémiques avec notamment une élévation anormale dans le sang des protéines inflammatoire et des cytokines telle que la CRP, l'amyloïde A et les interleukines 6 et 8 (78–80). Les exacerbations d'origine infectieuse entraînent des hospitalisations plus longues et une plus grande déficience des fonctions respiratoires que les exacerbations d'origine non infectieuse (81). De plus, il apparait que les infections bactériennes et virales agissent en synergie pour augmenter la sévérite des exacerbations.

Cependant, même en dehors des exacerbations, et donc lors de phases cliniquement stables, les patients atteints de BPCO sont souvent colonisés par des bactéries. En effet, des études bronchoscopiques ont isolé des bactéries non seulement chez 50% des patients en cours d'exacerbations mais aussi chez 25% à 30% des patients stables (82).

Il a été montré que les patients présentant de nombreuses exacerbations ont une sensibilité accrue aux infections bactériennes, liée à une activité altérée des macrophages aux agents pathogènes ou aux cellules apoptotiques (83). Par ailleurs, l'acquisition de nouvelles souches bactériennes dans l'environnement serait le principal facteur des exacerbations. Dans ce modèle, l'équilibre entre la virulence de l'agent pathogène et la défense pulmonaire de l'hôte détermine le degré d'inflammation systémique, qui en retour détermine l'intensité des symptômes (52,84).

Les bactéries les plus présentes lors des exacerbations sont dans l'ordre décroissant *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, et *Pseudomonas aeruginosa* (48,49,51).

Une fois que les bactéries activent les cellules immunitaires du système respiratoire, cela entraîne une cascade de médiateurs de l'inflammation (85). À leur tour, ces médiateurs de l'inflammation recrutent des neutrophiles en majorité mais également des éosinophiles, des monocytes, des cellules CD8 T+, et ces différentes cellules peuvent causer des dommages et des perturbations importantes quand elles entrent en masse dans les tissus respiratoires. Cette cascade inflammatoire entraîne également une réaction inflammatoire systémique avec augmentation de protéine C-réactive circulante (75).

2.4.6 Traitement des exacerbations

2.4.6.1 Bronchodilatateurs

Les bronchodilatateurs sont le traitement de base des exacerbations. On les utilise à des doses élevées en privilégiant la voie inhalée, celle-ci étant plus efficace que la voie systémique, et on les prescrit jusqu'à l'amélioration des symptômes. Il est important de distinguer deux familles de bronchodilatateurs : les anticholinergiques et les bêta-2-agonistes ; en première intention, les bêta-2-agonistes à courte durée d'action seront administrés, soit seuls ou alors associés aux anticholinergiques à courte durée d'action (39).

2.4.6.2 Antibiotiques

Les antibiotiques seront indiqués dans certaines conditions : si les expectorations sont purulentes, si la BPCO sous-jacente est très sévère (avec le VEMS du patient inférieure à 30% de la valeur théorique), si le patient présente des comorbidités sévères qui peuvent mettre en jeu son pronostic vital, ou enfin s'il existe des signes cliniques de gravité (86). Le traitement antibiotique est prescrit pour une durée de 5 à 7 jours, et celui-ci est réévalué au plus tard au jour 3 (39).

En première intention, les molécules qui peuvent être utilisées sont l'amoxicilline avec ou sans acide clavulanique, la pristinamycine et les macrolides (39).

2.4.6.3 Oxygénothérapie

Si le patient nécessite une oxygénothérapie c'est un motif d'hospitalisation. En effet, celle-ci est proposée après une exacerbation sévère avec insuffisance respiratoire hypercapnique et persistance de l'hypercapnie après guérison de l'exacerbation. L'oxygénothérapie permet d'obtenir une saturation pulsée en oxygène (SpO₂) entre 88 et 92% (68).

2.4.6.4 Corticothérapie

La corticothérapie ne fait pas l'objet d'un consensus médical et elle n'est pas indiquée en première intention pour les patients non hospitalisés. Cependant, si après 48 heures de traitement aucune amélioration n'est observée, on pourra l'envisager en deuxième intention.

Néanmoins, chez les patient hospitalisés, la corticothérapie pourrait diminuer le temps d'hospitalisation de 24 heures et le risque de rechute en accélérant l'augmentation du VEMS (87). La posologie est alors d'une dose $\leq 0,5$ mg/kg/j sur une durée courte de 5 à 7 jours.

2.4.6.5 Autres traitements

D'autres traitements peuvent être mis en place comme la prévention des complications chez les malades hospitalisés, la kinésithérapie de désencombrement des bronches et le traitement étiologique du facteur ayant déclenché l'exacerbation (74).

2.4.6.6 Ventilation mécanique

La ventilation mécanique devra être envisagée à chaque fois que l'exacerbation ira de pair avec une acidose respiratoire, donc avec un $\text{pH} \leq 7,35$ (68). Cette ventilation mécanique, sera le plus souvent réalisée de façon non invasive avec l'aide d'un masque facial.

2.5 Traitement de la BPCO

Les objectifs du traitement sont doubles, d'un côté améliorer les symptômes et de l'autre réduire les risques futurs pour le patient.

Tout d'abord, il est important de noter qu'hormis le sevrage définitif et total du tabac, il n'existe aucun traitement qui peut modifier le déclin du VEMS. L'objectif principal du traitement de la BCPO est donc l'amélioration de la qualité de vie du patient, en réduisant la dyspnée, en augmentant les capacités d'exercice et en diminuant le nombre d'exacerbations. Ce n'est donc pas une maladie curable (39).

Les thérapeutiques médicamenteuses mises en place dépendent surtout des symptômes et principalement de la dyspnée et de l'apparition d'exacerbation. On utilisera en majorité des bronchodilatateurs (88).

Le principe de base dans la thérapeutique médicamenteuse de la BPCO est qu'on commence par un seul bronchodilatateur, puis on passe à deux en fonction de la persistance, puis enfin à trois si le patient fait des exacerbations (32) (figure 10).

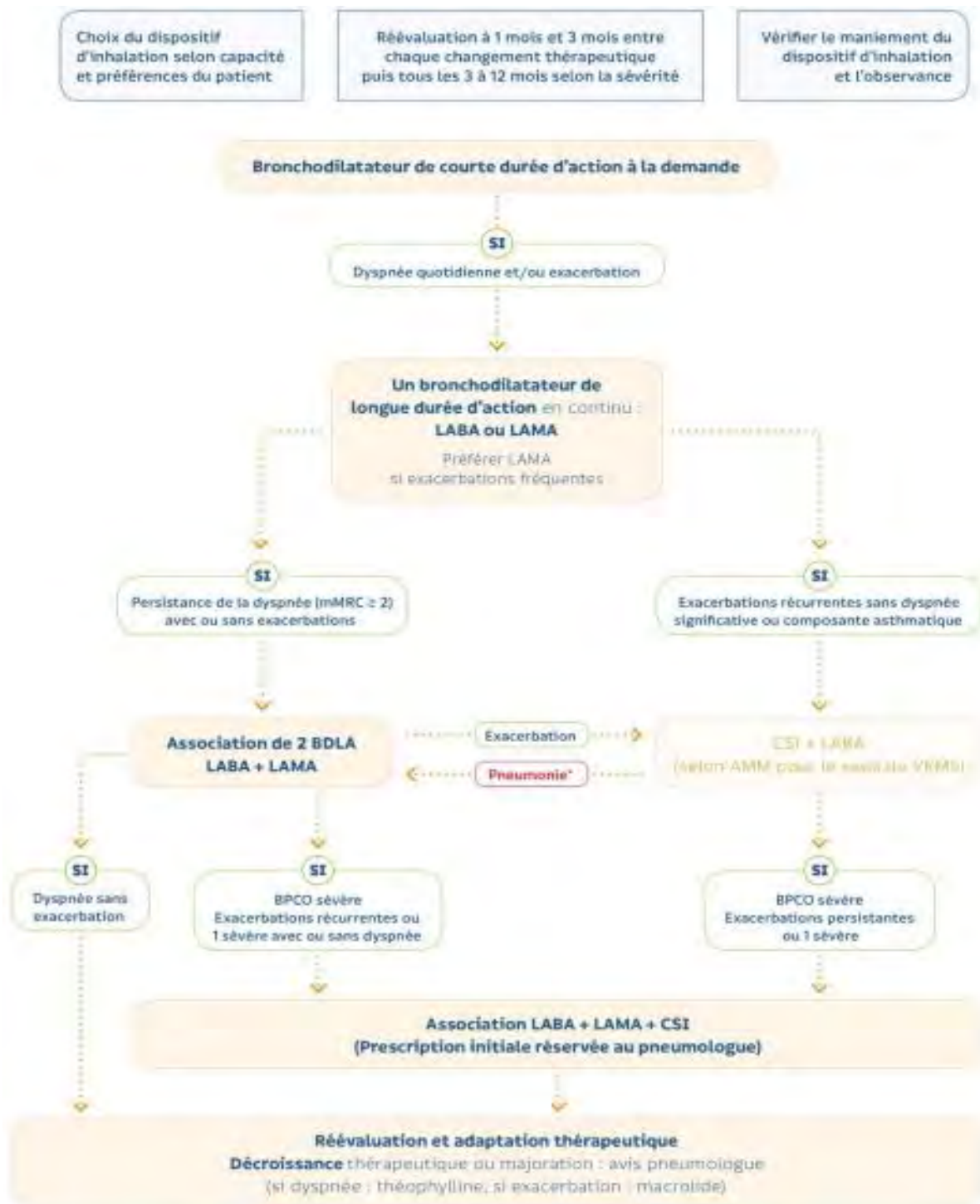


Figure 10, stratégie médicamenteuse dans le cadre de la BPCO (source : guide HAS, prise en charge du patient BPCO)

2.5.1 Sevrage tabagique

Le sevrage tabagique est la mesure principale susceptible d'arrêter la progression de l'obstruction des bronches et de ralentir l'apparition de l'insuffisance respiratoire, quel que soit le stade de la maladie (39,68).

2.5.2 Bronchodilatateurs

On distingue deux familles de bronchodilatateurs qui peuvent être utilisés : les bêta-2-agonistes et les anticholinergiques, administrés par voie inhalée (39,88).

Les bronchodilatateurs de longue durée d'action ont une efficacité sur les symptômes de la BPCO et notamment sur la dyspnée. Leur efficacité est également démontrée dans l'amélioration de la qualité de vie des patients et la diminution du nombre d'exacerbations. Ces formes à longue durée d'action présentent moins de contraintes de prise pour le patient, et elles existent pour les bêta-2-agonistes comme pour les anticholinergiques. Cependant, l'efficacité des anticholinergiques à longue durée d'action est supérieure dans la prévention des exacerbations (89).

Lorsque le patient ressent une gêne respiratoire celui-ci doit prendre un traitement dit de courte durée d'action, comme un bêta-2-agonistes seul ou associé à un anticholinergique.

2.5.3 Corticothérapie

Dans le traitement de la BPCO, la corticothérapie orale ou les corticostéroïdes inhalés en monothérapie ne sont pas indiqués.

Cependant, chez certains malades qui répondent à des critères bien établis, la corticothérapie inhalée associée aux bêta-2-agonistes de longue durée d'action va permettre une diminution des exacerbations, des symptômes et améliorer la qualité de vie des patients (90).

Ces critères sont les suivants, les patients doivent avoir des exacerbations fréquentes (plus de deux par an), ils doivent avoir un VEMS inférieur à 70% de la normale après administration de bronchodilatateurs et doivent présenter des symptômes cliniques type dyspnée qui se poursuivent malgré l'administration régulière de bronchodilatateurs (39).

2.5.4 Vaccins

Il est recommandé pour les patients atteints de BPCO de se vacciner annuellement contre la grippe, tout comme la vaccination anti-pneumococcique. L'efficacité de cette vaccination a été démontrée chez le patient souffrant de BCPO sévère et chez les sujets de plus de 65 ans (32,38,39).

En ce qui concerne le COVID-19, il n'est pas définitivement acquis à l'heure actuelle que les patients atteints de BPCO aient plus de risque d'être infectés par le SARS-CoV-2 (91). Cependant, la BPCO est incluse dans les « pathologies facteurs de risque des formes grave » de COVID-19, selon la classification établie par la HAS et les sujets atteints sont donc prioritaires pour la vaccination ainsi que le rappel vaccinal.

2.5.5 Réhabilitation respiratoire

La réhabilitation respiratoire est efficace pour diminuer la dyspnée et la consommation de soins, tout en augmentant la capacité d'exercice du patient et sa qualité de vie. Cette réhabilitation est recommandée à tous les stades de la maladie tant que le patient présente une gêne respiratoire malgré traitement médicamenteux (39).

Cette réhabilitation respiratoire est une approche multidisciplinaire et globale de la BPCO. Elle inclut (92):

- Une aide pour arrêter le tabac
- L'optimisation du traitement médicamenteux
- Un réentraînement à l'exercice
- Une prise en charge psychosociale du patient
- La kinésithérapie respiratoire afin de permettre un drainage bronchique
- L'éducation thérapeutique du patient
- Une prise en charge nutritionnelle

2.5.6 Oxygénothérapie

La ventilation non invasive assistée au long cours peut être proposée après une exacerbation comme vu précédemment. Mais celle-ci peut également être indiquée en dehors des phases d'exacerbation chez des patients souffrant d'insuffisance respiratoire chronique hypercapnique et présentant de fréquentes exacerbations (93).

3 Association entre maladies parodontales et BPCO

3.1 Etudes cliniques

3.1.1 Analyses des données

Les différentes études cliniques étudiées sont présentées dans le tableau 1. On peut remarquer que la perte d'attache est significativement plus importante chez les patients BPCO que chez les patients sains (94–97). De plus, cette perte d'attache est associée de façon négative avec le VEMS (97). Ainsi, les sujets avec des valeurs de VEMS diminuées ont des marqueurs de parodontite plus sévères que les sujets avec des valeurs de VEMS normales (97).

En outre, la perte d'attache et les indices parodontaux sont généralement significativement plus mauvais chez les patients BPCO après ajustement sur les co variables comme l'âge, le sexe ou le tabagisme (95,97–99). Enfin, plus la BPCO est sévère plus les indices parodontaux sont mauvais (97).

On observe également qu'il y a une association entre l'hygiène bucco-dentaire et les incidents liés à la BPCO de façon statistiquement significative ; par ailleurs, le nombre de dents chez les sujets BPCO est inférieur à celui retrouvé chez les sujets contrôles (99,100). Les patients édentés sont plus à risque d'être hospitalisés, de faire des exacerbations ou de décéder du fait de leur maladie chez les patients BPCO GOLD I et GOLD II (100). Ceci peut s'expliquer par le fait que 97% des patients édentés portent des prothèses dentaires qui sont connus pour abriter des biofilms bactériens très importants, sachant que les biofilms des prothèses dentaires comportent une plus grande proportion de *Candida* et notamment de *Candida albicans*. Il apparaît probable que ces biofilms entraînent une réponse inflammatoire similaire à celle existant dans la parodontite. Ces sujets auraient donc une réponse inflammatoire démesurée susceptible d'entraîner la survenue d'incidents lié à la BPCO tel qu'une hospitalisation ou un décès (100).

Les taux élevés d'IL-6 témoignant de la gravité de la parodontite en association avec une incidence plus élevée d'incidents liés à la BPCO soutiennent la potentielle origine systémique de l'inflammation et suggèrent que l'édentement est un facteur important dans la morbidité des patients atteints de BPCO (100). D'autre part, les patients BPCO ont donc des taux plus élevés de hs-CRP, PGE2 et IL-1B dans le fluide gingival crévulaire et un taux plus élevé d'hs-CRP dans le sérum que les sujets contrôles (99).

Enfin, on note une association positive entre la sévérité de la parodontite et le risque de BPCO après ajustement des variables telles que les antécédents tabagiques, les autres maladies (diabète, hypertension, maladie cardiaque, ostéoporose ...) (95,101).

3.1.2 Limites de ces études

Une des limites concerne les échantillons, qui sont soit de trop petite taille (98,99,101), soit uniquement composés d'individus masculins (96), ou de sujets âgés (moyenne d'âge de cette étude 63.9 ans) (100).

Ensuite, on retrouve un biais majeur relatif à la définition des parodontites et de la BPCO. En effet, ces définitions varient selon les auteurs (95), et le fait de demander aux patients de rapporter eux même la maladie entraîne des biais avec une augmentation de la prévalence de la maladie (102).

De plus, la présence de nombreux facteurs de confusion entraîne des biais (95) et lors d'étude où l'on suit les sujets sur une longue période, il arrive que des paramètres changent comme leurs habitudes tabagiques, ou leurs comorbidités, ce qui doit être pris en compte dans les analyses (101).

Enfin, ces études étant majoritairement des études transversales ou rétrospectives on ne peut conclure en une association entre les différents paramètres étudiés, nous n'avons pas de preuve directe de causalité (95,96,98,99).

Il faudrait donc, des essais contrôlés randomisés avec de plus grands échantillons de sujets qui s'appuieraient sur une définition reconnue et validée de la parodontite.

Etude, Date de publication	Type d'étude	Nombres de patients	Paramètres évalués	Définition parodontite	Définition BPCO	Résultats significatifs (avec $p \leq 0.05$)
F.A. Scannapieco et al. (94) en 2001	Rétrospective transversale	N = 13792	- BOP - Récession gingivale - PPD CAL	Santé parodontale mesurée sur une dent d'un quadrant maxillaire et une d'un quadrant mandibulaire (sélectionnés aléatoirement)	Historique de bronchite / emphysème et Spirométrie avec VEMS et CVF (valeurs seuil non communiquées) ; spirométrie réalisée 5 fois afin d'avoir des valeurs reproductibles	- Les sujets BPCO ont plus de perte d'attache que les sujets sains. - Le risque de développer une BPCO apparaît comme étant significativement élevé quand le CAL est sévère (OR = 1.35 [1.07-1.71]).
I. Leuckfeld et al. (98) en 2008	Rétrospective, transversale	N = 180 Avec BPCO : n = 130 Sans BPCO : n = 50	Sur une radiographie panoramique : - Nombre dents restantes - Atteintes de furcations - Niveau moyen de l'os marginal	Niveau de l'os marginal supérieur ou égal à 4mm (distance entre la jonction cémento-émail et le sommet de la crête alvéolaire)	Critères GOLD (tous les patients sont en GOLD IV)	- Perte osseuse ≥ 4 mm chez 43.8% des BPCO ($p < 0.05$) - BPCO et parodontite : perte osseuse plus importante (5.371.3 vs. 3.170.5 mm, $p < 0.001$), moins de dent (17 vs. 22, $p < 0.001$), et plus d'atteintes de furcations (21% vs. 5%, $p < 0.05$) que BPCO sans parodontite
SP. Barros et al. (100) en 2013	Cohorte	N = 1635 Edenté et BPCO : n = 440 Denté et BPCO : n = 1195	- Survenue d'incidents liés à la BPCO (hospitalisations ou exacerbations) - Mort imputable à la BPCO durant une période de 5 ans suivant la quatrième visite - Taux IL-6	Sévérité déterminée selon la PPD et la récession gingivale selon la définition CDC/AAP (103).	Spirométrie avec BPCO si VEMS / CVF < 0.70 Puis classement en groupe selon les critères GOLD	- Une mauvaise santé orale (évaluée par l'édentement/parodontite) est associée à la survenue d'incidents liés à la BPCO ($p < 0.0001$). - L'édentement est un facteur de risque pour la survenue d'incidents liés à la BPCO (HR de 2.45 [1.61-3.74]) chez les patients GOLD I et II. - Un taux élevé d'IL6 entraîne plus d'incidents chez les sujets GOLD I ($p = 0.004$) et II ($p = 0.008$)
KP. Peter et al. (97) en 2013	Cas-témoin	N = 501 Avec BPCO : n = 102 Sans BPCO : n = 399	- PI - OHI - PPD - CAL - GI	Pas de définition	Spirométrie (BPCO = VEMS/CVF < 0.70 et VEMS $< 80\%$ de la valeur prédite après administration de bronchodilatateurs)	Corrélation négative entre le CAL, la PPD et le GI et le (VEMS) ($p < 0.0001$).
G. Öztekin et al. (99) en 2013	Cas-témoin	N = 90 Avec BPCO : n = 52 Sans BPCO : n = 38	- PI - BOP - PPD	Pas de définition	Spirométrie (BPCO = VEMS/CVF < 0.70 ; classement	- Nombre de dents inférieur chez les sujets BPCO ($p < 0.001$).

			<ul style="list-style-type: none"> - CAL - GI -Taux sérique et crémiculaire IL-1B, PGE2, CRP 		de la sévérite avec la valeur prédite de la VEMS)	<ul style="list-style-type: none"> - PI et GI plus importants chez les patients BPCO ($p < 0.001$ et $p = 0.023$). - Taux crémiculaire d'IL-1B et de PGE2 supérieurs chez les sujets BPCO ($p < 0.001$). Taux de hs-CRP sérique et crémiculaire supérieurs chez les patients BPCO ($p = 0.01$ et $p = 0.0035$).
A. Lopez-De-Andrés et al. (102) en 2018	Transversale	<p>N = 5420</p> <p>Sans BPCO : n = 2699</p> <p>Avec BPCO : n = 2721</p>	Présence de parodontite	S'ils répondent à « souffrez-vous d'un problème dentaire » par « je saigne lorsque je me brosse les dents ou de façon spontanée » et/ou « mes dents bougent ».	S'ils répondent oui à une des deux questions : « Votre docteur vous a-t-il déjà dit que vous souffriez d'une bronchite chronique, emphysème ou de BPCO ? » et/ou « durant les deux dernières semaines avez-vous pris des médicaments pour le traitement de la bronchite chronique, l'emphysème ou de la BPCO ? ».	<ul style="list-style-type: none"> - Le fait de souffrir d'une BPCO augmente de 21 % la probabilité d'avoir une parodontite (OR : 1.21).
L. Tan, et al. (95) en 2018	Cohorte (suivi 6 mois)	<p>N = 160</p> <p>Avec BPCO : n = 80 (n = 71 GOLD III et n = 9 GOLD IV)</p> <p>Sans BPCO : n = 80</p>	<ul style="list-style-type: none"> - PPD - CAL - sOHI - BOP <p>Analyse microbiologique de plaque sous gingivale</p>	Selon la perte d'attache (PA) : - Pas/peu de parodontite (PA entre 0 et 2 mm) Parodontite modérée à sévère (PA ≥ 3 mm).	Spirométrie avec VEMS /CVF < 0.70	<ul style="list-style-type: none"> - Dans le groupe BPCO, sOHI ($p=0.014$), CAL ($p < 0.01$) et PPD ≥ 5mm ($p < 0.01$) sont plus élevés que dans le groupe témoin. - Le nombre de patient atteints de parodontite modérée à sévère est plus important dans le groupe BPCO ($p < 0.01$). - Dans le groupe BPCO <i>Pg</i>, <i>Kp</i>, <i>Pa</i> et <i>Sp</i> sont présentes en plus grandes quantités que dans le groupe témoin ($p < 0.01$). - Association négative entre <i>Pg</i>, et le % de valeur prédite de VEMS dans le groupe BPCO ($p < 0.01$)
L. Winning et al. (96) en 2019	Cohorte (suivi 2 ans)	<p>N = 1380</p> <p>Avec 4 groupes en fonction du % du VEMS prédit avec :</p>	<ul style="list-style-type: none"> - PPD - CAL - Récession gingivale - Taux de CRP 	Définition CDC/AAP (103).	Spirométrie (BPCO = VEMS < 80% de la valeur prédite)	Le CAL est associé négativement avec la valeur prédite de VEMS ($p < 0.001$)

		≤80.0% : n = 345 80.1-92.0 % : n = 345 92.1-102.9% : n = 345 ≥103.0% : n = 345				
H.Takeuchi et al. (101) en 2019	Cohorte (suivi 5 ans)	N = 900 (> 60 ans) 3 groupes en fonction de la parodontite : n = 59 : sévère n = 212 : modérée n = 629 : absente	- Nombre de dents - PPD - CAL	Définition CDC/AAP (103).	Spirométrie avec au moins 2 tests satisfaisants/sujet. BPCO = VEMS/CVF < 0.7 (valeurs de VEMS et de CVF les plus hautes utilisées pour déterminer le ratio VEMS / CVF)	- Association positive entre sévérité de la parodontite et risque de BPCO (p = 0.043). - Le RR ajusté de développer une BPCO est significativement plus élevé chez les sujets atteints de parodontite sévère que ceux ne souffrant pas ou très peu de parodontite (RR = 3.55, 95% CI [1.18-10.67]).

Tableau 1 : synthèse des études cliniques évaluant l'association entre parodontite et BPCO

Définition CDC/AAP (103) : parodontite sévère = aux moins 2 sites interproximaux sur des dents différentes avec CAL ≥ 6 mm et au moins 1 site interproximal avec PPD ≥ 5 mm ; parodontite modérée = au moins 2 sites interproximaux sur des dents différentes avec CAL ≥ 4 mm, ou au moins 2 sites interproximaux sur des dents différentes avec PPD ≥ 5 mm.

PI = indice de plaque ; GI = indice gingival ; PPD = profondeur de sondage ; CAL = niveau d'attache ; BOP = saignement gingival au sondage ; OHI = indice d'hygiène orale ; sOHI = indice d'hygiène orale simplifié ; VEMS = volume expiratoire maximal à la première seconde ; CVF = capacité vitale forcée

3.2 Comment expliquer cette association ?

3.2.1 L'inflammation

Les neutrophiles

De nombreuses études ont suggéré que la parodontite et la BPCO partagent des processus sous-jacents, tels que l'inflammation riche en neutrophile et la destruction protéolytique des tissus conjonctifs (104,105). Effectivement, les neutrophiles sont les cellules clés de l'initiation de l'inflammation et sont retrouvées en grand nombre à la fois dans les parodontites et la BPCO (106).

Dans la parodontite, on retrouve un infiltrat de neutrophiles hyper réactifs dont la fonction est altérée (107), ce qui conduit à des dommages oxydatifs (106). Également, la phagocytose bactérienne des neutrophiles est diminuée (108). On retrouve de plus une augmentation de la prévalence des parodontites chez les sujets atteints de maladies avec une fonction des neutrophiles anormale avec une vitesse et une précision diminuées (109). Cependant, il apparaît que ces caractéristiques s'améliorent après un traitement parodontal (110).

De façon similaire, les neutrophiles circulants chez les patients BPCO produisent plus d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) que celles des sujets sains non-fumeurs ou des sujets fumeurs avec une fonction pulmonaire normale (111,112). Ces neutrophiles hyper réactifs sont généralement créés en réponse aux produits issus des pathogènes parodontaux. Or, dans le poumon, ces neutrophiles vont entraîner la destruction du tissu conjonctif par la libération de divers médiateurs biologiquement actifs (106). De plus, le niveau des neutrophiles dans les voies respiratoires est corrélé à la gravité de la maladie et à la progression de la BPCO, qu'elles soient mesurées par la physiologie pulmonaire, radiologiquement ou l'état de santé (113–115).

Ainsi, cet infiltrat de neutrophiles retrouvé dans les parodontites et la BPCO pourrait en partie expliquer le lien entre ces deux maladies (116,117).

Les médiateurs de l'inflammation

Les taux de cytokines pro-inflammatoires se sont avérés être élevés dans les tissus parodontaux (118,119), dans le sang (120,121) et dans les sécrétions des poumons de patients atteints de BPCO (114,122–124). En outre, les taux de cytokines pro-inflammatoires des patients atteints de BPCO et de ceux atteints de parodontite présentent des taux plus élevés de CRP, IL-8, TNF- α et MMPs (125–127).

Également, la propagation des médiateurs pro-inflammatoires tels que les cytokines et les MMPs produits dans les tissus parodontaux malades (128) peut augmenter la charge inflammatoire, ce qui exacerbe l'activité de la maladie pulmonaire et donc diminue le flux d'air (129). De plus, tous ces marqueurs de l'inflammation comme l'IL-6, l'IL-8, les MMP-1,3, 7, 9, 12, la CRP et le TNF- α ont aussi été associés à la morbidité de la BPCO (125,130). Les sujets avec les taux d'IL-6 et de CRP les plus hauts ont plus d'événements liés à la BPCO, tels que les exacerbations (97).

Les taux augmentés des marqueurs inflammatoires, qui témoignent de la sévérité de la parodontite, en association avec une incidence plus élevée d'événements liés à la BPCO soutiennent une potentielle origine systémique de l'inflammation et suggèrent, en outre, que la parodontite est un des facteurs pertinents dans la morbidité des patients atteints de BPCO (97).

D'autres études, ont montré que traiter la parodontite conduit à une diminution des marqueurs inflammatoires sériques, indiquant donc que la parodontite augmente et entretient l'inflammation systémique (97,131,132).

3.2.2. Composante bactérienne

Il est reconnu que les bactéries parodontales passent dans la circulation systémique et peuvent entraîner des infections à distance. Ainsi, le biofilm supra gingival est composé de nombreuses bactéries qui peuvent facilement passer dans la circulation générale (106). De plus, le parodonte est un réservoir de cytokines exerçant un effet systémique produites par les pathogènes parodontaux (106). Plusieurs mécanismes pourraient donc lier parodontite et BPCO.

Le premier est mécanique, avec l'aspiration des pathogènes oraux dans les voies aériennes (133). La cavité orale étant en directe communication avec les voies respiratoires, cela conduit à leur contamination par les microorganismes des régions oropharyngées qui sont aspirés (106). Des études ont montré que le volume aspiré était en accord avec la présence de bactéries (111). La micro-aspiration est courante, et cela même chez les sujets sains. En revanche, chez ces sujets sains, on observe des mécanismes de défense protégeant le parenchyme pulmonaire (133). L'élimination des pathogènes parodontaux chez les patients sains résulte du réflexe de toux et de leur phagocytose par les cellules immunitaires locales. Cependant, chez les patients avec des problèmes de santé chroniques, l'aspiration des sécrétions orales contient des bactéries et celles-ci ne peuvent pas toujours être éliminées (134,135). Dans ces cas-là, le parodonte agit donc comme un réservoir de bactéries conduisant à la colonisation et l'inflammation des voies aériennes. Chez les patients BPCO, ces infections récurrentes causent des exacerbations qui diminuent la fonction pulmonaire (136).

Le second mécanisme concerne la circulation sanguine. Les bactéries parodontales entreraient dans le système vasculaire, lors de saignement provoqué par les repas ou durant le brossage et cela entraînerait une réponse inflammatoire aiguë comme montré par les taux élevés des médiateurs inflammatoires dans le sérum (137). De plus, chez les patients atteints de parodontite les neutrophiles périphériques présentent une hyper réactivité aux stimuli bactériens et une hyper réactivité aux ROS et aux cytokines pro-inflammatoires (117,138–140).

Il est donc plausible que le statut inflammatoire puisse être modifié soit par l'aspiration des bactéries de la plaque dentaire ou/et par la dissémination dans le sang des médiateurs de l'inflammation et des microorganismes présents dans les poches parodontales (141). La réponse inflammatoire locale à la parodontite pourrait donc conduire à un « débordement » de cytokines parodontales dans le système circulatoire, avec des séquelles inflammatoires dans des organes à distance, tels que les poumons (111).

3.2.3. Le tabac

La BPCO et les maladies parodontales, en plus d'avoir des mécanismes pathologiques communs, ont également, des facteurs de risques similaires comme le tabac mais aussi l'âge (125). En effet, 80% des patients atteints de BPCO seraient d'anciens fumeurs et le fait de fumer est également un facteur de risque parodontal majeur (142,143). D'après des études transversales il apparaît que les fumeurs ont 2 à 7 fois plus de probabilité de développer une parodontite (144–149). De plus, le tabac diminuerait l'efficacité du traitement parodontal et augmenterait le risque de récurrence(150). Il a également été prouvé que l'inhalation de fumée augmente la destruction osseuse parodontale (131).

Aussi, le fait de fumer augmente encore le recrutement des neutrophiles et une libération ultérieure plus importante de protéinases destructrices des tissus (151), soutenant le déclin physiologique plus rapide observé chez les patients atteints de BPCO qui continuent de fumer (111).

Par ailleurs, les fumeurs ont un niveau inflammatoire plus élevé, qui est caractérisé par une augmentation des cytokines circulantes tels qu'IL-6, IL-1 et TNF-alpha. En effet, des études *in vitro* ont montré que la nicotine augmente les taux d'IL-6 et IL-8 produites par les fibroblastes gingivaux (152). De plus, des taux plus élevés de TNF- α ont été retrouvés dans le fluide gingival des fumeurs en comparaison au non-fumeurs (153).

Ainsi, le tabagisme contribue à la physiopathologie des deux pathologies en provoquant une inflammation locale, en augmentant la production de cytokines pro-inflammatoires et surtout, en augmentant localement l'activité des enzymes protéolytiques qui dégradent la matrice extracellulaire dans les tissus parodontaux et pulmonaires (154).

Enfin, les fumeurs ont un indice de plaque plus élevé (154) et une prévalence plus importante de bactéries liées aux parodontites que les non-fumeurs, incluant *Pi*, *Aa*, *Bf*, *Pi*, et *Fn* (154).

3.2.4. Santé bucco-dentaire

Les patients atteints de BPCO ont de plus mauvais marqueurs de la santé bucco-dentaire que les patients sains. L'indice de plaque est plus élevé, la perte d'attache moyenne est plus importante et les comportements bucco-dentaires tels que la fréquence de brossage des dents, l'utilisation du fil dentaire et le nombre de visites dentaires par an sont plus faibles (155,156).

Les patients avec une mauvaise hygiène bucco-dentaire ont plus de bactéries dans leur salive que ceux avec une bonne hygiène bucco-dentaire (157). Une mauvaise hygiène augmente donc la complexité et la quantité de la plaque dentaire, entraînant la colonisation de la plaque dentaire par des pathogènes respiratoires qui éventuellement se retrouvent dans la salive et du fait du phénomène d'auto-aspiration contaminent ensuite les voies respiratoires (158). La plaque dentaire joue ainsi le rôle de réservoir de pathogènes respiratoires (159). De plus, des études ont montré que les pathogènes respiratoires colonisent préférentiellement les dents ou les prothèses dentaires (160,161).

On retrouve à partir de culture de fluide pulmonaire infecté de nombreuses bactéries orales telle que *Pg*, *Fn*, *Bacteroides gracilis*, *Eikenella corrodens*, , *Fusobacterium necrophorum*, *Peptostreptococcus*, *Clostridium*, et *Actinomyce* soutenant les échanges de bactéries entre la sphère orale et les poumons (106) .

Les patients édentés atteints de BPCO sont plus à risque d'évènement liés à la BPCO (hospitalisation ou décès) que ceux qui ont des dents et un parodonte sain (154). En effet, l'édentement est un facteur de risque car ces patients portent généralement des prothèses, et les biofilms qui se déposent sur ces prothèses comportent de nombreuses bactéries anaérobies et aérobies, mais également des *Candida* qui entraînent une réponse inflammatoire des tissus oraux (111,162).

4. Effets des traitements

4.2. Effets des traitements BPCO sur la sphère orale

Le traitement de la BPCO par des beta-2 agonistes, des anticholinergiques ou des corticostéroïdes inhalés a des effets sur la santé orale en fonction du dosage, de la fréquence et de la durée d'administration. Parmi ces effets, on retrouve une xérostomie, des caries dentaires, des candidoses, des ulcérations, des gingivites, des parodontites ainsi que des modifications du goût.

Du fait, que ces traitements sont inhalés, une grande proportion des aérosols reste dans la cavité orale et l'oropharynx et interféreraient avec la physiologie des tissus oraux.

4.2.2. Xérostomie

Les beta-2 agonistes diminuent les sécrétions salivaires. Effectivement, on retrouve des récepteurs beta-2 dans les glandes salivaires et ceux-ci sont saturés par les beta-2 agonistes entraînant ainsi une diminution de la salive. On note ainsi une diminution du débit salivaire chez les patients traités par bêta-2-agonistes (163,164).

La composition de la salive se trouve elle aussi altérée avec une réduction de ses composants actifs comme l'amylase, les ions calcium ou les ions phosphate, ce qui favorise la colonisation bactérienne et la croissance du biofilm sur les surfaces muqueuses et dentaires. A noter que les anticholinergiques et les corticostéroïdes inhalés sont également responsables de la diminution salivaire (165). On parle de xérostomie.

En raison du manque de salive, les patients ont du mal à parler et manger, ils se plaignent d'une altération du goût, d'un inconfort, de sensation de brûlure, d'ulcérations, d'halitose ; pour les patients porteurs de prothèses amovibles, la rétention en est diminuée (166).

4.2.3. Caries

L'altération qualitative et quantitative de la salive est accompagnée d'une augmentation des *Lactobacillus sp.* et *Streptococcus mutans* dans la cavité orale. La présence de ces bactéries combinée à la réduction du débit salivaire résulte en une augmentation de la fréquence des caries (167). De plus, les médicaments inhalés contenant des carbohydrates et du sucre cela augmente aussi le risque carieux (164,167).

Les médicaments inhalés peuvent également baisser le pH salivaire. Le pH critique pour l'émail est en dessous de 5.5. Or, 30 minutes après inhalation le pH buccal est inférieur à 5.5 et donc plus acide, ce qui provoque des déminéralisations de l'émail (167).

4.2.4. Changement muqueux oral

Du fait de l'utilisation de corticostéroïdes inhalés, des candidoses oropharyngées se développent (168). Ce sont des lésions pseudomembraneuses blanches (dites en muguet) sous forme de plaques molles qui laissent une surfaces érythémateuse érodée ou ulcérée.

4.2.5. Gingivite et parodontite

On remarque une augmentation de la fréquence de gingivite lors d'utilisation de corticostéroïdes inhalés (169). Il apparait que les patients atteints de BPCO ont tendance à respirer par la bouche, ce qui conduit à la déshydratation de la muqueuse alvéolaire, ce qui combiné à la xérostomie augmente la prévalence des gingivites chez ces patients (170). Enfin, la salive jouant un rôle majeur dans la protection du parodonte et la limitation de la maladie parodontale, lorsque celle-ci est altérée et/ou diminuée par des médicaments cela affecte fatalement le parodonte (171,172).

Cependant, dans une étude de Raashi Raj et al (173), évaluant la sévérité de la parodontite chez les patients atteints de BPCO, ne fumant pas et sous traitement depuis minimum 6 mois en comparaison à des individus sains, les résultats montrent que les patients atteints de BPCO ont plus de caries, de plaque, de tartre et une moins bonne hygiène orale que les patients du groupe témoin. Néanmoins, chez les patients atteints de BPCO, la sévérité des parodontites était moindre par rapport au groupe contrôle. Ceci peut être expliqué par le fait que dans cette étude on est face à une population jeune (20-45 ans) avec un niveau

d'hygiène bucco-dentaire passable voir moyennement bon (47.6% des sujets tests se brossent les dents deux fois par jours *versus* 55.3% chez les sujets témoins).

Néanmoins, il apparaît que l'utilisation de corticostéroïdes inhalés conduit à une probabilité plus importante de développer une parodontite (174,175).

4.3. Effets du traitement parodontal sur la BCPO

Le traitement parodontal permettrait de diminuer la survenue d'événements respiratoires indésirables et également de diminuer les exacerbations chez les patients atteints de BPCO (176–179).

Kucukcoskun et al ont démontré que les patients qui souffraient à la fois de parodontite et de BPCO, après avoir reçu un traitement parodontal avaient moins d'exacerbations (176).

Dans une étude publiée en 2016, les patients BPCO bénéficiant d'un traitement parodontal ont moins d'exacerbations et une mortalité toutes causes confondues 37% plus basse que les patients n'ayant pas eu de traitement parodontal sur un suivi de 5 ans (179). Les auteurs concluent que le traitement parodontal, en réduisant la charge bactérienne orale, diminuerait la dissémination des médiateurs de l'inflammation et des potentiels pathogènes respiratoires, ce qui limiterait l'inflammation respiratoire et les exacerbations.

Une autre étude réalisée en Chine par Zhou et al corrobore ces résultats. En effet, chez les patients BPCO avec traitement parodontal, les valeurs de VEMS et de CVF sont légèrement augmentées traduisant une réduction de la limitation pulmonaire, à l'inverse des patients BPCO sans traitement parodontal qui ont vu ces valeurs diminuer. De plus, les patients avec traitement parodontal ont moins d'exacerbation (178).

Cela peut s'expliquer par le fait que le traitement parodontal, en éliminant le biofilm supra ou sous-gingival, diminue la colonisation orale par les pathogènes pulmonaires. Effectivement, des pathogènes respiratoires isolés à partir d'un lavage bronchoalvéolaire de personnes en maison de retraite et de patients hospitalisés sont les mêmes que des pathogènes isolés dans leur plaque dentaire (180,181). De plus, cette élimination du biofilm supra et sous gingival va aussi diminuer la quantité de pathogènes parodontaux. Or, les

produits des pathogènes parodontaux peuvent favoriser l'inflammation des voies respiratoires et l'exacerbation de la maladie. En conclusion, cette étude suggère que la thérapie parodontale pourrait ralentir le développement de la BPCO et diminuer ses exacerbations.

Conclusion

Les parodontites et la BPCO partagent des facteurs de risque et des mécanismes physiopathologiques communs. C'est donc sans grande surprise que la revue de littérature effectuée dans ce travail a montré que la présence d'une parodontite augmente le risque de BPCO et qu'il existe une association entre la sévérité de la parodontite et le risque de BPCO, et ce indépendamment des facteurs de risque communs à ces deux pathologies. Bien que les mécanismes associant les deux pathologies ne soient pas encore clairs, le traitement parodontal semble diminuer les exacerbations survenant chez les patients BPCO et améliorer les paramètres pulmonaires et le pronostic de la maladie.

Il apparaît primordial de porter une plus grande attention à l'hygiène des patients afin de réduire le risque de BCPO. En effet, la plaque dentaire qui contient des bactéries peut contribuer à l'apparition et/ou l'évolution de la BPCO. Le parcours de soins des patients BPCO proposé par la HAS en 2014 a été mis à jour en 2019 pour intégrer dans la phase diagnostique la recherche de foyers infectieux dentaires de type parodontite et dans les phases thérapeutiques le traitement parodontal.

Le chirurgien-dentiste doit ainsi faire partie intégrante de l'équipe de soins des patients atteints de BPCO et participer activement à la prise en charge de ces patients.

La présidente du jury

Pr Cathy NABET



Le 18/11/2021

La directrice de thèse

Dr Alexia VINEL



Tables des illustrations

Figure 1 : obstruction bronchique dans la BPCO, provenance : BPCO.org

Figure 2 : emphysème dans la BPCO, provenance : collège des enseignants de pneumologie 2017

Figure 3 : déclin de la fonction respiratoire en fonction de l'âge et du tabagisme, provenance : collège des enseignants de pneumologie

Figure 4 : trajectoire respiratoire fonctionnelle, provenance : collège des enseignants de pneumologie 2017

Figure 5 : échelle de mMRC de la dyspnée, provenance : collège des enseignants de pneumologie 2017

Figure 6 : patients en position dite du tripode, provenance : BPCO guide 2013

Figure 7 : tableau de la sévérité de la BPCO en fonction du TVO, provenance : collège des enseignants de pneumologie 2017

Figure 8 : COPD assessment test, provenance : collège des enseignants de pneumologie 2017

Figure 9 : classification GOLD de la BPCO, provenance : collège des enseignants de pneumologie 2017

Figure 10 : stratégie médicamenteuse dans le cadre de la BPCO, provenance : collège des enseignants de pneumologie 2017

Tableau 1 : études cliniques, analyses et résultat

Bibliographie

1. Kumar S. Evidence-Based Update on Diagnosis and Management of Gingivitis and Periodontitis. *Dent Clin North Am.* janv 2019;63(1):69-81.
2. Slots J. Periodontitis: facts, fallacies and the future. *Periodontol 2000.* oct 2017;75(1):7-23.
3. Billings M, Holtfreter B, Papapanou PN, Mitnik GL, Kocher T, Dye BA. Age-dependent distribution of periodontitis in two countries: Findings from NHANES 2009 to 2014 and SHIP-TREND 2008 to 2012. *J Clin Periodontol.* juin 2018;45:S130-48.
4. GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Lond Engl.* 16 sept 2017;390(10100):1211-59.
5. Pierre Fabre, UFSBD, les Français et la santé de leur gencive, 2018.
6. Kornman KS, Crane A, Wang H-Y, Giovine FS di, Newman MG, Pirk FW, et al. The interleukin-1 genotype as a severity factor in adult periodontal disease. *J Clin Periodontol.* janv 1997;24(1):72-7.
7. Zhang Y, He J, He B, Huang R, Li M. Effect of tobacco on periodontal disease and oral cancer. *Tob Induc Dis.* 2019;17:40.
8. Pitzurra L, Loos BG. [Stress and periodontitis]. *Ned Tijdschr Tandheelkd.* juin 2020;127(6):358-64.
9. Bui FQ, Almeida-da-Silva CLC, Huynh B, Trinh A, Liu J, Woodward J, et al. Association between periodontal pathogens and systemic disease. *Biomed J.* févr 2019;42(1):27-35.
10. Nazir MA. Prevalence of periodontal disease, its association with systemic diseases and prevention. *Int J Health Sci.* juin 2017;11(2):72-80.
11. Page RC, Offenbacher S, Schroeder HE, Seymour GJ, Kornman KS. Advances in the pathogenesis of periodontitis: summary of developments, clinical implications and future directions. *Periodontol 2000.* juin 1997;14:216-48.
12. Gendron R, Grenier D, Maheu-Robert L. The oral cavity as a reservoir of bacterial pathogens for focal infections. *Microbes Infect.* juill 2000;2(8):897-906.
13. Paquette DW. The periodontal infection-systemic disease link: a review of the truth or myth. *J Int Acad Periodontol.* juill 2002;4(3):101-9.
14. Lang NP, Bartold PM. Periodontal health. *J Clin Periodontol.* juin 2018;45:S9-16.
15. Sreenivasan PK, Prasad KVV. Distribution of dental plaque and gingivitis within the dental arches. *J Int Med Res.* oct 2017;45(5):1585-96.

16. Trombelli L, Farina R, Silva CO, Tatakis DN. Plaque-induced gingivitis: Case definition and diagnostic considerations. *J Clin Periodontol.* juin 2018;45:S44-67.
17. Socransky SS, Haffajee AD, Cugini MA, Smith C, Kent RL. Microbial complexes in subgingival plaque. *J Clin Periodontol.* févr 1998;25(2):134-44.
18. Haffajee AD, Socransky SS. Microbial etiological agents of destructive periodontal diseases. *Periodontol 2000.* juin 1994;5:78-111.
19. Marsh PD. Dental Plaque as a Microbial Biofilm. *Caries Res.* 2004;38(3):204-11.
20. Lamont RJ, Yilmaz O. In or out: the invasiveness of oral bacteria. *Periodontol 2000.* 2002;30:61-9.
21. Abhyankar VP, Bates AM, Fischer CL, Johnson GK, Guthmiller JM, Progulske-Fox A, et al. Dataset on the chemokine and cytokine responses of multi-cell cultures treated with *Porphyromonas gingivalis* hemagglutinin B. *Data Brief.* févr 2019;22:964-70.
22. Cai J, Chen J, Guo H, Pan Y, Zhang Y, Zhao W, et al. Recombinant fimbriae protein of *Porphyromonas gingivalis* induces an inflammatory response via the TLR4/NF- κ B signaling pathway in human peripheral blood mononuclear cells. *Int J Mol Med.* mars 2019;43(3):1430-40.
23. Kornman KS, Page RC, Tonetti MS. The host response to the microbial challenge in periodontitis: assembling the players. *Periodontol 2000.* juin 1997;14:33-53.
24. Kinane DF, Lappin DF. Clinical, pathological and immunological aspects of periodontal disease. *Acta Odontol Scand.* juin 2001;59(3):154-60.
25. Sanz M, Herrera D, Kerschull M, Chapple I, Jepsen S, Beglundh T, et al. Treatment of stage I-III periodontitis-The EFP S3 level clinical practice guideline. *J Clin Periodontol.* juill 2020;47 Suppl 22:4-60.
26. Ercoli C, Caton JG. Dental prostheses and tooth-related factors. *J Clin Periodontol.* juin 2018;45 Suppl 20:S207-18.
27. Jepsen S, Caton JG, Albandar JM, Bissada NF, Bouchard P, Cortellini P, et al. Periodontal manifestations of systemic diseases and developmental and acquired conditions: Consensus report of workgroup 3 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions: Classification and case definitions for periodontal manifestations of systemic diseases and developmental and acquired conditions. *J Clin Periodontol.* juin 2018;45:S219-29.
28. Papapanou PN, Sanz M, Buduneli N, Dietrich T, Feres M, Fine DH, et al. Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Clin Periodontol.* juin 2018;45 Suppl 20:S162-70.
29. Rapport de la HAS, Evaluation du détartrage-surfaçage radiculaire (assainissement parodontal) dans le traitement des parodontites, décembre 2018.

30. Suvan J, Leira Y, Moreno Sancho FM, Graziani F, Derks J, Tomasi C. Subgingival instrumentation for treatment of periodontitis. A systematic review. *J Clin Periodontol.* juill 2020;47 Suppl 22:155-75.
31. Varmaghani M, Dehghani M, Heidari E, Sharifi F, Moghaddam SS, Farzadfar F. Global prevalence of chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis. *East Mediterr Health J Rev Sante Mediterr Orient Al-Majallah Al-Sihhiyah Li-Sharq Al-Mutawassit.* 19 mars 2019;25(1):47-57.
32. Collège des enseignants de pneumologie, item 205, 2017.
33. Laurendeau C, Chouaid C, Roche N, Terrioux P, Gourmelen J, Detournay B. Prise en charge et coûts de la bronchopneumopathie chronique obstructive en France en 2011. *Rev Mal Respir.* sept 2015;32(7):682-91.
34. Latapy et al, BPCO - causes fréquentes : tabagisme et expositions professionnelles, article HAS, 2019.
35. OMS, les 10 principales causes de mortalité, 2020.
36. Willemsse BWM, Postma DS, Timens W, ten Hacken NHT. The impact of smoking cessation on respiratory symptoms, lung function, airway hyperresponsiveness and inflammation. *Eur Respir J.* mars 2004;23(3):464-76.
37. Lundbäck B, Lindberg A, Lindström M, Rönmark E, Jonsson AC, Jönsson E, et al. Not 15 but 50% of smokers develop COPD?--Report from the Obstructive Lung Disease in Northern Sweden Studies. *Respir Med.* févr 2003;97(2):115-22.
38. Inserm, Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), une toux chronique et un essoufflement à ne pas négliger, modifié le 19/06/2020.
39. Guide du parcours de soins bronchopneumopathie chronique obstructive, HAS, 2019.
40. Strange C. Alpha-1 Antitrypsin Deficiency Associated COPD. *Clin Chest Med.* sept 2020;41(3):339-45.
41. LM Fabbri et al, from COPD to chronic systemic inflammatory syndrome, *The Lancet*, 2007, page 173.
42. Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, Jones PW, Vogelmeier C, Anzueto A, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: GOLD Executive Summary. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 févr 2013;187(4):347-65.
43. Chotirmall SH, Gellatly SL, Budden KF, Mac Aogáin M, Shukla SD, Wood DLA, et al. Microbiomes in respiratory health and disease: An Asia-Pacific perspective: Microbiomes in respiratory health. *Respirology.* févr 2017;22(2):240-50.

44. Bassis CM, Erb-Downward JR, Dickson RP, Freeman CM, Schmidt TM, Young VB, et al. Analysis of the upper respiratory tract microbiotas as the source of the lung and gastric microbiotas in healthy individuals. *mBio*. 3 mars 2015;6(2):e00037.
45. Shukla SD, Budden KF, Neal R, Hansbro PM. Microbiome effects on immunity, health and disease in the lung. *Clin Transl Immunol*. mars 2017;6(3):e133.
46. Huffnagle GB, Dickson RP, Lukacs NW. The respiratory tract microbiome and lung inflammation: a two-way street. *Mucosal Immunol*. mars 2017;10(2):299-306.
47. Sze MA, Dimitriu PA, Suzuki M, McDonough JE, Campbell JD, Brothers JF, et al. Host Response to the Lung Microbiome in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 août 2015;192(4):438-45.
48. Sethi S, Murphy TF. Infection in the pathogenesis and course of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 27 nov 2008;359(22):2355-65.
49. Górska K, Paplińska-Goryca M, Nejman-Gryz P, Goryca K, Krenke R. Eosinophilic and Neutrophilic Airway Inflammation in the Phenotyping of Mild-to-Moderate Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *COPD J Chronic Obstr Pulm Dis*. 30 mars 2017;14(2):181-9.
50. Wang Z, Bafadhel M, Haldar K, Spivak A, Mayhew D, Miller BE, et al. Lung microbiome dynamics in COPD exacerbations. *Eur Respir J*. avr 2016;47(4):1082-92.
51. Ko FW, Chan KP, Hui DS, Goddard JR, Shaw JG, Reid DW, et al. Acute exacerbation of COPD: Hot topics on acute exacerbation of COPD. *Respirology*. oct 2016;21(7):1152-65.
52. Sethi S, Evans N, Grant BJB, Murphy TF. New strains of bacteria and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 15 août 2002;347(7):465-71.
53. Chiu Y-C, Lee S-W, Liu C-W, Lin RC-J, Huang Y-C, Lan T-Y, et al. Comprehensive profiling of the gut microbiota in patients with chronic obstructive pulmonary disease of varying severity. Singanayagam A, éditeur. *PLOS ONE*. 9 avr 2021;16(4):e0249944.
54. Benjamin JL, Hedin CRH, Koutsoumpas A, Ng SC, McCarthy NE, Prescott NJ, et al. Smokers with active Crohn's disease have a clinically relevant dysbiosis of the gastrointestinal microbiota*: *Inflamm Bowel Dis*. juin 2012;18(6):1092-100.
55. Rutten EPA, Lenaerts K, Buurman WA, Wouters EFM. Disturbed Intestinal Integrity in Patients With COPD. *Chest*. févr 2014;145(2):245-52.
56. Vieira WA, Pretorius E. The impact of asthma on the gastrointestinal tract (GIT). *J Asthma Allergy*. 9 sept 2010;3:123-30.
57. Segal LN, Blaser MJ. A Brave New World: The Lung Microbiota in an Era of Change. *Ann Am Thorac Soc*. janv 2014;11(Supplement 1):S21-7.
58. Anand S, Mande SS. Diet, Microbiota and Gut-Lung Connection. *Front Microbiol*. 2018;9:2147.

59. Venkataraman A, Bassis CM, Beck JM, Young VB, Curtis JL, Huffnagle GB, et al. Application of a neutral community model to assess structuring of the human lung microbiome. *mBio*. 20 janv 2015;6(1):e02284-14.
60. Charlson ES, Bittinger K, Chen J, Diamond JM, Li H, Collman RG, et al. Assessing bacterial populations in the lung by replicate analysis of samples from the upper and lower respiratory tracts. *PloS One*. 2012;7(9):e42786.
61. Morris A, Beck JM, Schloss PD, Campbell TB, Crothers K, Curtis JL, et al. Comparison of the respiratory microbiome in healthy nonsmokers and smokers. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 mai 2013;187(10):1067-75.
62. Pragman AA, Lyu T, Baller JA, Gould TJ, Kelly RF, Reilly CS, et al. The lung tissue microbiota of mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease. *Microbiome*. 9 janv 2018;6(1):7.
63. Tan L, Wang H, Li C, Pan Y. 16S rDNA-based metagenomic analysis of dental plaque and lung bacteria in patients with severe acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *J Periodontal Res*. déc 2014;49(6):760-9.
64. The Periodontopathic Bacterium *Fusobacterium nucleatum* Induced Proinflammatory Cytokine Production by Human Respiratory Epithelial Cell Lines and in the Lower Respiratory Organs in Mice. *Cell Physiol Biochem*. 7 juin 2019;53(1):49-61.
65. Li Q, Tan L, Wang H, Kou Y, Shi X, Zhang S, et al. *Fusobacterium nucleatum* Interaction with *Pseudomonas aeruginosa* Induces Biofilm-Associated Antibiotic Tolerance via *Fusobacterium* Adhesin A. *ACS Infect Dis*. 10 juill 2020;6(7):1686-96.
66. Li Q, Wang H, Tan L, Zhang S, Lin L, Tang X, et al. Oral Pathogen *Fusobacterium nucleatum* Coaggregates With *Pseudomonas aeruginosa* to Modulate the Inflammatory Cytotoxicity of Pulmonary Epithelial Cells. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021;11:643913.
67. RA Wise, *Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)*, 2020.
68. Global initiative for chronic obstructive lung disease, pocket guide to COPD, diagnosis, management, and prevention, A guide for Health Care Professionals, 2020.
69. Launois C, Barbe C, Bertin E, Nardi J, Perotin J-M, Dury S, et al. The modified Medical Research Council scale for the assessment of dyspnea in daily living in obesity: a pilot study. *BMC Pulm Med*. déc 2012;12(1):61.
70. Klimathianaki M, respiratory muscle dysfunction in copd : from muscle to cell, *Current Drug Targets*, Volume 12, Number 4, 2011.
71. Mantero M, Rogliani P, Di Pasquale M, Polverino E, Crisafulli E, Guerrero M, et al. Acute exacerbations of COPD: risk factors for failure and relapse. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. sept 2017;Volume 12:2687-93.
72. Celli BR, Barnes PJ. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. juin 2007;29(6):1224-38.

73. Collège des enseignants de pneumologie, item 359, 2021.
74. MacLeod M, Papi A, Contoli M, Beghé B, Celli BR, Wedzicha JA, et al. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbation fundamentals: Diagnosis, treatment, prevention and disease impact. *Respirology*. juin 2021;26(6):532-51.
75. Sapey E, Bafadhel M, Bolton CE, Wilkinson T, Hurst JR, Quint JK. Building toolkits for COPD exacerbations: lessons from the past and present. *Thorax*. sept 2019;74(9):898-905.
76. Papi A, Bellettato CM, Braccioni F, Romagnoli M, Casolari P, Caramori G, et al. Infections and airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease severe exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 mai 2006;173(10):1114-21.
77. Pfeffer PE, Donaldson GC, Mackay AJ, Wedzicha JA. Increased Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations of Likely Viral Etiology Follow Elevated Ambient Nitrogen Oxides. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 mars 2019;199(5):581-91.
78. Bozinovski S, Hutchinson A, Thompson M, Macgregor L, Black J, Giannakis E, et al. Serum amyloid a is a biomarker of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 févr 2008;177(3):269-78.
79. Pinto-Plata VM, Livnat G, Girish M, Cabral H, Masdin P, Linacre P, et al. Systemic cytokines, clinical and physiological changes in patients hospitalized for exacerbation of COPD. *Chest*. janv 2007;131(1):37-43.
80. Hurst JR, Donaldson GC, Perera WR, Wilkinson TMA, Bilello JA, Hagan GW, et al. Use of plasma biomarkers at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 oct 2006;174(8):867-74.
81. Wilkinson TMA, Donaldson GC, Johnston SL, Openshaw PJM, Wedzicha JA. Respiratory Syncytial Virus, Airway Inflammation, and FEV₁ Decline in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 avr 2006;173(8):871-6.
82. Mallia P, Contoli M, Caramori G, Pandit A, Johnston SL, Papi A. Exacerbations of asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD): focus on virus induced exacerbations. *Curr Pharm Des*. 2007;13(1):73-97.
83. Singanayagam A, Loo S-L, Calderazzo M, Finney LJ, Trujillo Torralbo M-B, Bakhsoliani E, et al. Antiviral immunity is impaired in COPD patients with frequent exacerbations. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 1 déc 2019;317(6):L893-903.
84. Sethi S, Wrona C, Eschberger K, Lobbins P, Cai X, Murphy TF. Inflammatory profile of new bacterial strain exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 mars 2008;177(5):491-7.
85. Bhowmik A, Seemungal TA, Sapsford RJ, Wedzicha JA. Relation of sputum inflammatory markers to symptoms and lung function changes in COPD exacerbations. *Thorax*. févr 2000;55(2):114-20.

86. Chen K, Pleasants KA, Pleasants RA, Beiko T, Washburn RG, Yu Z, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of Sputum Purulence to Predict Bacterial Infection in COPD Exacerbations. *COPD*. juin 2020;17(3):311-7.
87. Walters JAE, Tan DJ, White CJ, Gibson PG, Wood-Baker R, Walters EH. Systemic corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 1 sept 2014;(9):CD001288.
88. Gentry S, Gentry B. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician*. 1 avr 2017;95(7):433-41.
89. Terry PD, Dhand R. Inhalation Therapy for Stable COPD: 20 Years of GOLD Reports. *Adv Ther*. mai 2020;37(5):1812-28.
90. Aguilar-Shea AL, Bonis J. COPD from an everyday primary care point of view. *J Fam Med Prim Care*. août 2019;8(8):2644-50.
91. Halpin DMG, Criner GJ, Papi A, Singh D, Anzueto A, Martinez FJ, et al. Global Initiative for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease. The 2020 GOLD Science Committee Report on COVID-19 and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 janv 2021;203(1):24-36.
92. Zeng Y, Jiang F, Chen Y, Chen P, Cai S. Exercise assessments and trainings of pulmonary rehabilitation in COPD: a literature review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018;13:2013-23.
93. Branson RD. Oxygen Therapy in COPD. *Respir Care*. juin 2018;63(6):734-48.
94. Scannapieco FA, Ho AW. Potential associations between chronic respiratory disease and periodontal disease: analysis of National Health and Nutrition Examination Survey III. *J Periodontol*. janv 2001;72(1):50-6.
95. Tan L, Tang X, Pan C, Wang H, Pan Y. Relationship among clinical periodontal, microbiologic parameters and lung function in participants with chronic obstructive pulmonary disease. *J Periodontol*. févr 2019;90(2):134-40.
96. Winning L, Patterson CC, Cullen KM, Kee F, Linden GJ. Chronic periodontitis and reduced respiratory function. *J Clin Periodontol*. mars 2019;46(3):266-75.
97. Peter KP, Mute BR, Doiphode SS, Bardapurkar SJ, Borkar MS, Raje DV. Association Between Periodontal Disease and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Reality or Just a Dogma? *J Periodontol*. déc 2013;84(12):1717-23.
98. Leuckfeld I, Obregon-Whittle MV, Lund MB, Geiran O, Bjørtuft Ø, Olsen I. Severe chronic obstructive pulmonary disease: Association with marginal bone loss in periodontitis. *Respir Med*. avr 2008;102(4):488-94.
99. Öztekin G, Baser U, Kucukcoskun M, Tanrikulu-Kucuk S, Ademoglu E, Isik G, et al. The Association between Periodontal Disease and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Case Control Study. *COPD J Chronic Obstr Pulm Dis*. août 2014;11(4):424-30.

100. Barros SP, Suruki R, Loewy ZG, Beck JD, Offenbacher S. A cohort study of the impact of tooth loss and periodontal disease on respiratory events among COPD subjects: modulatory role of systemic biomarkers of inflammation. *PloS One*. 2013;8(8):e68592.
101. Takeuchi K, Matsumoto K, Furuta M, Fukuyama S, Takeshita T, Ogata H, et al. Periodontitis Is Associated with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *J Dent Res*. mai 2019;98(5):534-40.
102. Lopez-de-Andrés A, Vazquez-Vazquez L, Martinez-Huedo MA, Hernández-Barrera V, Jimenez-Trujillo I, Tapias-Ledesma MA, et al. Is COPD associated with periodontal disease? A population-based study in Spain. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018;13:3435-45.
103. Eke PI, Page RC, Wei L, Thornton-Evans G, Genco RJ. Update of the Case Definitions for Population-Based Surveillance of Periodontitis. *J Periodontol*. déc 2012;83(12):1449-54.
104. Barros SP, Suruki R, Loewy ZG, Beck JD, Offenbacher S. A cohort study of the impact of tooth loss and periodontal disease on respiratory events among COPD subjects: modulatory role of systemic biomarkers of inflammation. *PloS One*. 2013;8(8):e68592.
105. Harland J, Furuta M, Takeuchi K, Tanaka S, Yamashita Y. Periodontitis modifies the association between smoking and chronic obstructive pulmonary disease in Japanese men. *J Oral Sci*. 2018;60(2):226-31.
106. Muthu J, Muthanandam S, Mahendra J. Mouth the mirror of lungs: where does the connection lie? *Front Med*. déc 2016;10(4):405-9.
107. Scott DA, Krauss J. Neutrophils in periodontal inflammation. *Front Oral Biol*. 2012;15:56-83.
108. Carneiro VMA, Bezerra ACB, Guimarães M do CM, Muniz-Junqueira MI. Decreased phagocytic function in neutrophils and monocytes from peripheral blood in periodontal disease. *J Appl Oral Sci*. oct 2012;20(5):503-9.
109. Roberts HM, Ling MR, Insall R, Kalna G, Spengler J, Grant MM, et al. Impaired neutrophil directional chemotactic accuracy in chronic periodontitis patients. *J Clin Periodontol*. janv 2015;42(1):1-11.
110. Kumar RS, Prakash S. Impaired neutrophil and monocyte chemotaxis in chronic and aggressive periodontitis and effects of periodontal therapy. *Indian J Dent Res Off Publ Indian Soc Dent Res*. févr 2012;23(1):69-74.
111. Hobbins S, Chapple I, Sapey E, Stockley R. Is periodontitis a comorbidity of COPD or can associations be explained by shared risk factors/behaviors? *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. mai 2017;Volume 12:1339-49.
112. Noguera A, Batle S, Miralles C, Iglesias J, Busquets X, MacNee W, et al. Enhanced neutrophil response in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. juin 2001;56(6):432-7.

113. Vernooij JH, Küçükaycan M, Jacobs JA, Chavannes NH, Buurman WA, Dentener MA, et al. Local and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: soluble tumor necrosis factor receptors are increased in sputum. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 nov 2002;166(9):1218-24.
114. He Z, Chen Y, Chen P, Wu G, Cai S. Local inflammation occurs before systemic inflammation in patients with COPD. *Respirol Carlton Vic*. avr 2010;15(3):478-84.
115. Higashimoto Y, Iwata T, Okada M, Satoh H, Fukuda K, Tohda Y. Serum biomarkers as predictors of lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med*. août 2009;103(8):1231-8.
116. Stockley JA, Walton GM, Lord JM, Sapey E. Aberrant neutrophil functions in stable chronic obstructive pulmonary disease: the neutrophil as an immunotherapeutic target. *Int Immunopharmacol*. déc 2013;17(4):1211-7.
117. Wright HJ, Matthews JB, Chapple ILC, Ling-Mountford N, Cooper PR. Periodontitis associates with a type 1 IFN signature in peripheral blood neutrophils. *J Immunol Baltim Md* 1950. 15 oct 2008;181(8):5775-84.
118. Preshaw PM, Taylor JJ. How has research into cytokine interactions and their role in driving immune responses impacted our understanding of periodontitis? *J Clin Periodontol*. mars 2011;38 Suppl 11:60-84.
119. Kuo L-C, Polson AM, Kang T. Associations between periodontal diseases and systemic diseases: a review of the inter-relationships and interactions with diabetes, respiratory diseases, cardiovascular diseases and osteoporosis. *Public Health*. avr 2008;122(4):417-33.
120. Hlapčić I, Belamarić D, Bosnar M, Kifer D, Vukić Dugac A, Rumora L. Combination of Systemic Inflammatory Biomarkers in Assessment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Diagnostic Performance and Identification of Networks and Clusters. *Diagnostics*. 30 nov 2020;10(12):1029.
121. Eid AA, Ionescu AA, Nixon LS, Lewis-Jenkins V, Matthews SB, Griffiths TL, et al. Inflammatory response and body composition in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 oct 2001;164(8 Pt 1):1414-8.
122. Hacıevliyagil SS, Gunen H, Mutlu LC, Karabulut AB, Temel I. Association between cytokines in induced sputum and severity of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med*. mai 2006;100(5):846-54.
123. Sapey E, Bayley D, Ahmad A, Newbold P, Snell N, Stockley RA. Inter-relationships between inflammatory markers in patients with stable COPD with bronchitis: intra-patient and inter-patient variability. *Thorax*. juin 2008;63(6):493-9.
124. Stone H, McNab G, Wood AM, Stockley RA, Sapey E. Variability of sputum inflammatory mediators in COPD and α 1-antitrypsin deficiency. *Eur Respir J*. sept 2012;40(3):561-9.

125. Usher AKH, Stockley RA. The link between chronic periodontitis and COPD: a common role for the neutrophil? *BMC Med.* 13 nov 2013;11:241.
126. Sinden NJ, Stockley RA. Systemic inflammation and comorbidity in COPD: a result of « overspill » of inflammatory mediators from the lungs? Review of the evidence. *Thorax.* oct 2010;65(10):930-6.
127. Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J.* mai 2009;33(5):1165-85.
128. Et T, C M, D C, V C, Rs C. Expression of Interleukin (IL)-1 β , IL-8, IL-10 and IL-13 in Chronic Adult Periodontitis Progression. *Arch Med [Internet].* 2017 [cité 28 oct 2021];09(03). Disponible sur: <http://www.archivesofmedicine.com/medicine/expression-of-interleukin-il1-il8-il10-and-il13-in-chronic-adultperiodontitis-progression.php?aid=19455>
129. Gueders MM, Bertholet P, Perin F, Rocks N, Maree R, Botta V, et al. A novel formulation of inhaled doxycycline reduces allergen-induced inflammation, hyperresponsiveness and remodeling by matrix metalloproteinases and cytokines modulation in a mouse model of asthma. *Biochem Pharmacol.* janv 2008;75(2):514-26.
130. Rennard SI, Vestbo J. Natural Histories of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Proc Am Thorac Soc.* 15 déc 2008;5(9):878-83.
131. César-Neto JB, Duarte PM, de Oliveira MCG, Tambeli CH, Sallum EA, Nociti FH. Smoking modulates interleukin-6:interleukin-10 and RANKL:osteoprotegerin ratios in the periodontal tissues. *J Periodontal Res.* avr 2007;42(2):184-91.
132. César Neto JB, de Souza AP, Barbieri D, Moreno H, Sallum EA, Nociti FH. Matrix metalloproteinase-2 may be involved with increased bone loss associated with experimental periodontitis and smoking: a study in rats. *J Periodontol.* juill 2004;75(7):995-1000.
133. Bansal M, Khatri M, Taneja V. Potential role of periodontal infection in respiratory diseases - a review. *J Med Life.* 15 sept 2013;6(3):244-8.
134. Prasanna S. Causal relationship between periodontitis and chronic obstructive pulmonary disease. *J Indian Soc Periodontol.* 2011;15(4):359.
135. Azarpazhooh A, Leake JL. Systematic review of the association between respiratory diseases and oral health. *J Periodontol.* sept 2006;77(9):1465-82.
136. Donaldson GC, Seemungal T a. R, Bhowmik A, Wedzicha JA. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* oct 2002;57(10):847-52.
137. Page RC, Eke PI. Case definitions for use in population-based surveillance of periodontitis. *J Periodontol.* juill 2007;78(7 Suppl):1387-99.

138. Dias IHK, Matthews JB, Chapple ILC, Wright HJ, Dunston CR, Griffiths HR. Activation of the neutrophil respiratory burst by plasma from periodontitis patients is mediated by pro-inflammatory cytokines: Plasma cytokines and neutrophil respiratory burst. *J Clin Periodontol.* janv 2011;38(1):1-7.
139. Matthews JB, Wright HJ, Roberts A, Ling-Mountford N, Cooper PR, Chapple ILC. Neutrophil hyper-responsiveness in periodontitis. *J Dent Res.* août 2007;86(8):718-22.
140. Shimada Y, Komatsu Y, Ikezawa-Suzuki I, Tai H, Sugita N, Yoshie H. The effect of periodontal treatment on serum leptin, interleukin-6, and C-reactive protein. *J Periodontol.* août 2010;81(8):1118-23.
141. 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.* avr 2013;40:S20-3.
142. Hyman JJ, Reid BC. Cigarette smoking, periodontal disease: and chronic obstructive pulmonary disease. *J Periodontol.* janv 2004;75(1):9-15.
143. Mannino DM, Davis KJ. Lung function decline and outcomes in an elderly population. *Thorax.* juin 2006;61(6):472-7.
144. Luzzi LIT, Greggi SLA, Passanezi E, Sant'ana ACP, Lauris JRP, Cestari TM. Evaluation of clinical periodontal conditions in smokers and non-smokers. *J Appl Oral Sci.* déc 2007;15(6):512-7.
145. Oppermann RV, Haas AN, Rösing CK, Susin C. Epidemiology of periodontal diseases in adults from Latin America. *Periodontol 2000.* févr 2015;67(1):13-33.
146. Albandar JM. Global risk factors and risk indicators for periodontal diseases: Global risk factors and risk indicators for periodontal diseases. *Periodontol 2000.* avr 2002;29(1):177-206.
147. Burt B, Research, Science and Therapy Committee of the American Academy of Periodontology. Position paper: epidemiology of periodontal diseases. *J Periodontol.* août 2005;76(8):1406-19.
148. Susin C, Oppermann RV, Haugejorden O, Albandar JM. Periodontal attachment loss attributable to cigarette smoking in an urban Brazilian population. *J Clin Periodontol.* nov 2004;31(11):951-8.
149. Tomar SL, Asma S. Smoking-attributable periodontitis in the United States: findings from NHANES III. National Health and Nutrition Examination Survey. *J Periodontol.* mai 2000;71(5):743-51.
150. Wan CP, Leung WK, Wong MCM, Wong RMS, Wan P, Lo ECM, et al. Effects of smoking on healing response to non-surgical periodontal therapy: a multilevel modelling analysis. *J Clin Periodontol.* mars 2009;36(3):229-39.

151. Houghton AM. Endogenous modifiers of cigarette smoke exposure within the lung. *Proc Am Thorac Soc.* mai 2012;9(2):66-8.
152. Giannopoulou C, Roehrich N, Mombelli A. Effect of nicotine-treated epithelial cells on the proliferation and collagen production of gingival fibroblasts. *J Clin Periodontol.* août 2001;28(8):769-75.
153. Giannopoulou C, Cappuyns I, Mombelli A. Effect of smoking on gingival crevicular fluid cytokine profile during experimental gingivitis. *J Clin Periodontol.* nov 2003;30(11):996-1002.
154. Spiropoulou A, Zareifopoulos N, Bellou A, Spiropoulos K, Tsalikis L. Review of the association between periodontitis and chronic obstructive pulmonary disease in smokers. *Monaldi Arch Chest Dis [Internet].* 20 mars 2019 [cité 28 oct 2021];89(1). Disponible sur: <https://www.monaldi-archives.org/index.php/macd/article/view/1018>
155. Wang Z, Zhou X, Zhang J, Zhang L, Song Y, Hu FB, et al. Periodontal health, oral health behaviours, and chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Periodontol.* sept 2009;36(9):750-5.
156. Liu Z, Zhang W, Zhang J, Zhou X, Zhang L, Song Y, et al. Oral hygiene, periodontal health and chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *J Clin Periodontol.* janv 2012;39(1):45-52.
157. Abe S, Ishihara K, Adachi M, Okuda K. Oral hygiene evaluation for effective oral care in preventing pneumonia in dentate elderly. *Arch Gerontol Geriatr.* août 2006;43(1):53-64.
158. Scannapieco FA, Wang B, Shiao HJ. Oral bacteria and respiratory infection: effects on respiratory pathogen adhesion and epithelial cell proinflammatory cytokine production. *Ann Periodontol.* déc 2001;6(1):78-86.
159. Didilescu AC, Skaug N, Marica C, Didilescu C. Respiratory pathogens in dental plaque of hospitalized patients with chronic lung diseases. *Clin Oral Investig.* sept 2005;9(3):141-7.
160. Sumi Y, Miura H, Sunakawa M, Michiwaki Y, Sakagami N. Colonization of denture plaque by respiratory pathogens in dependent elderly. *Gerodontology.* juill 2002;19(1):25-9.
161. Sumi Y, Kagami H, Ohtsuka Y, Kakinoki Y, Haruguchi Y, Miyamoto H. High correlation between the bacterial species in denture plaque and pharyngeal microflora. *Gerodontology.* déc 2003;20(2):84-7.
162. Tan L, Tang X, Pan C, Wang H, Pan Y. Relationship among clinical periodontal, microbiologic parameters and lung function in participants with chronic obstructive pulmonary disease. *J Periodontol.* févr 2019;90(2):134-40.
163. Lim KE, Kim SR, Kim HK, Kim SR. Symptom Clusters and Quality of Life in Subjects With COPD. *Respir Care.* sept 2017;62(9):1203-11.

164. Bozejac BV, Stojšin I, Đuric M, Zvezdin B, Brkanić T, Budišin E, et al. Impact of inhalation therapy on the incidence of carious lesions in patients with asthma and COPD. *J Appl Oral Sci.* oct 2017;25(5):506-14.
165. Torres SR, Peixoto CB, Caldas DM, Silva EB, Akiti T, Nucci M, et al. Relationship between salivary flow rates and *Candida* counts in subjects with xerostomia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* févr 2002;93(2):149-54.
166. Godara N, Khullar M, Godara R. Impact of inhalation therapy on oral health. *Lung India.* 2011;28(4):272.
167. Bairappan S, Puranik MP, R SK. Impact of asthma and its medication on salivary characteristics and oral health in adolescents: A cross-sectional comparative study. *Spec Care Dentist.* mai 2020;40(3):227-37.
168. Khijmatgar S, Belur G, Venkataram R, Karobari MI, Marya A, Shetty V, et al. Oral Candidal Load and Oral Health Status in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients: A Case-Cohort Study. *Vozza I, éditeur. BioMed Res Int.* 11 sept 2021;2021:1-8.
169. Kilinc G, Uzuner N, Karaman O. Effect of dental care programme and fluoridation in the prevention of dental caries in asthmatic children. *JPMA J Pak Med Assoc.* nov 2016;66(11):1378-84.
170. Thomas MS, Parolia A, Kundabala M, Vikram M. Asthma and oral health: a review. *Aust Dent J.* juin 2010;55(2):128-33.
171. Kaufman E, Lamster IB. Analysis of saliva for periodontal diagnosis--a review. *J Clin Periodontol.* juill 2000;27(7):453-65.
172. Fathima R, Shenoy R, Jodalli PS, Sonde L, Mohammed IP. Evaluation of Salivary Parameters and Oral Health Status Among Asthmatic and Nonasthmatic Adult Patients Visiting a Tertiary Care Hospital. *Cureus.* 21 oct 2019;11(10):e5957.
173. Raj R, Manu MK, Prakash PY, Singhal DK, Acharya S. The effect of 6 months or longer duration of chronic obstructive respiratory disease medication on the oral health parameters of adults: COPD MEDICATIONS AND ORAL HEALTH. *Spec Care Dentist.* mai 2018;38(3):133-8.
174. Shen T-C, Chang P-Y, Lin C-L, Wei C-C, Tu C-Y, Hsia T-C, et al. Risk of Periodontal Disease in Patients With Asthma: A Nationwide Population-Based Retrospective Cohort Study. *J Periodontol.* août 2017;88(8):723-30.
175. Gani F, Caminati M, Bellavia F, Baroso A, Faccioni P, Pancera P, et al. Oral health in asthmatic patients: a review : Asthma and its therapy may impact on oral health. *Clin Mol Allergy CMA.* 7 nov 2020;18(1):22.
176. Kucukcoskun M, Baser U, Oztekin G, Kiyani E, Yalcin F. Initial periodontal treatment for prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *J Periodontol.* juill 2013;84(7):863-70.

177. Liu Z, Zhang W, Zhang J, Zhou X, Zhang L, Song Y, et al. Oral hygiene, periodontal health and chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *J Clin Periodontol.* janv 2012;39(1):45-52.
178. Zhou X, Han J, Liu Z, Song Y, Wang Z, Sun Z. Effects of periodontal treatment on lung function and exacerbation frequency in patients with chronic obstructive pulmonary disease and chronic periodontitis: A 2-year pilot randomized controlled trial. *J Clin Periodontol.* juin 2014;41(6):564-72.
179. Shen T-C, Chang P-Y, Lin C-L, Chen C-H, Tu C-Y, Hsia T-C, et al. Periodontal Treatment Reduces Risk of Adverse Respiratory Events in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Propensity-Matched Cohort Study. *Medicine (Baltimore).* mai 2016;95(20):e3735.
180. Senpuku H, Sogame A, Inoshita E, Tsuha Y, Miyazaki H, Hanada N. Systemic Diseases in Association with Microbial Species in Oral Biofilm from Elderly Requiring Care. *Gerontology.* 2003;49(5):301-9.
181. El-Solh AA, Pietrantonio C, Bhat A, Okada M, Zambon J, Aquilina A, et al. Colonization of Dental Plaques. *Chest.* nov 2004;126(5):1575-82.

MALADIES PARODONTALES ET BRONCHOPNEUMOPATHIE CHRONIQUE OBSTRUCTIVE

RÉSUMÉ EN FRANÇAIS :

Les maladies parodontales et la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) présentent des mécanismes physiopathologiques similaires et des facteurs de risque communs comme l'âge et surtout le tabac. Les patients atteints de BPCO ont un état parodontal plus mauvais que les patients sains et la présence d'une parodontite augmente le risque de BPCO. De plus, il semble que le traitement parodontal améliore les paramètres pulmonaires et diminue les exacerbations chez les patients BPCO. Il semble donc important de porter une attention particulière à l'état de santé bucco-dentaire des patients atteints de BPCO.

PERIODONTAL DISEASE AND CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

ABSTRACT :

Periodontal disease and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) share similar pathogenic mechanisms and common risk factors such as age and smoking. COPD patients exhibit a worse periodontal status than healthy patients and periodontitis is associated with a greater risk of BPCOL. Moreover, it would appear that periodontal treatment improves pulmonary parameters and reduces COPD exacerbations. It seems therefore important to pay attention to oral health status of COPD patients

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : CHIRURGIE-DENTAIRE

MOTS-CLÉS : parodontite, bronchopneumopathie chronique obstructive, maladies respiratoires, association

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR :

Université Toulouse III-Paul Sabatier
Faculté de chirurgie-dentaire
3 chemin des Maraîchers 31062 Toulouse Cedex

DIRECTRICES DE THÈSE : Dr VINEL Alexia