



HAL
open science

Association entre la dégénérescence maculaire liée à l'âge et les parodontites

Caroline Cohen Chetboun

► **To cite this version:**

Caroline Cohen Chetboun. Association entre la dégénérescence maculaire liée à l'âge et les parodontites. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-03395992

HAL Id: dumas-03395992

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03395992>

Submitted on 22 Oct 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

UNIVERSITE PARIS DIDEROT - PARIS 7

FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE

5, Rue Garancière 75006 PARIS

Année 2019

Thèse N°:

N° attribué par la bibliothèque :

THESE pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR

en CHIRURGIE DENTAIRE

présentée et soutenue publiquement le 4 décembre 2019

par **COHEN CHETBOUN Caroline**

**ASSOCIATION ENTRE LA DÉGÉNÉRESCENCE MACULAIRE LIÉE À L'ÂGE
ET LES PARODONTITES**

Directeur de thèse : Docteure Maria Clotilde CARRA

J U R Y

M. le Professeur Philippe BOUCHARD	Président
Mme la Docteure Marie-Hélène COTTET	Assesseur
M. le Professeur Olivier FROMENTIN	Assesseur
M. le Docteur Stéphane KERNER	Assesseur
Mme la Docteure Catherine MESGOUEZ	Assesseur
M. le Docteur Francis MORA	Assesseur
Mme la Docteure Hélène RANGÉ	Assesseur
Mme la Docteure Maria Clotilde CARRA	Membre Invité

UNIVERSITE PARIS DIDEROT - PARIS 7

FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE

5, Rue Garancière 75006 PARIS

Année 2019

Thèse N°:

N° attribué par la bibliothèque :

THESE pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR

en CHIRURGIE DENTAIRE

présentée et soutenue publiquement le 4 décembre 2019

par **COHEN CHETBOUN Caroline**

née le 18/07/1993

**ASSOCIATION ENTRE LA DÉGÉNÉRESCENCE MACULAIRE LIÉE À L'ÂGE
ET LES PARODONTITES**

Directeur de thèse : Docteure Maria Clotilde CARRA

J U R Y

M. le Professeur Philippe BOUCHARD	Président
Mme la Docteure Marie-Hélène COTTET	Assesseur
M. le Professeur Olivier FROMENTIN	Assesseur
M. le Docteur Stéphane KERNER	Assesseur
Mme la Docteure Catherine MESGOUEZ	Assesseur
M. le Docteur Francis MORA	Assesseur
Mme la Docteure Hélène RANGÉ	Assesseur
Mme la Docteure Maria Clotilde CARRA	Membre Invité

UNIVERSITE PARIS DIDEROT-PARIS 7

Présidente de l'Université :

Mme la Professeure Christine CLERICI

Doyenne de l'U.F.R. d'Odontologie :

Mme la Professeure Ariane BERDAL

Directrice Générale des Services :

Madame Pascale SAINT-CYR

JURY

M. le Professeur Philippe BOUCHARD
Mme la Docteure Marie-Hélène COTTET
M. le Professeur Olivier FROMENTIN
M. le Docteur Stéphane KERNER
Mme la Docteure Catherine MESGOUEZ
M. le Docteur Francis MORA
Mme la Docteure Hélène RANGÉ
Mme la Docteure Maria Clotilde CARRA

Président
Assesseur
Assesseur
Assesseur
Assesseur
Assesseur
Assesseur
Membre Invité

M. le Professeur Philippe BOUCHARD

Docteur en Chirurgie Dentaire
Diplôme de Doctorat
Professeur des Universités - Praticien Hospitalier

Pour l'honneur que vous me faites en président jury de cette thèse, veuillez trouver ici l'expression de ma gratitude.

Mme la Docteure Marie-Hélène COTTET

Docteur en Chirurgie Dentaire
Diplôme de Doctorat
Maître de Conférences des Universités - Praticien Hospitalier

Pour l'honneur de vous voir siéger au sein de ce jury, je vous prie de trouver ici l'expression de mes sincères remerciements.

M. le Professeur Olivier FROMENTIN

Docteur en Chirurgie Dentaire
Diplôme de Doctorat
Professeur des Universités - Praticien Hospitalier

Pour l'honneur de vous voir siéger au sein de ce jury, je vous prie de trouver ici l'expression de mes sincères remerciements.

M. le Docteur Stéphane KERNER

Docteur en Chirurgie Dentaire
Diplôme de Doctorat
Maître de Conférences des Universités - Praticien Hospitalier

Pour l'honneur de vous voir siéger au sein de ce jury, je vous prie de trouver ici l'expression de mes sincères remerciements.

Mme la Docteure Catherine MESGOUEZ

Docteur en Chirurgie Dentaire
Diplôme de Doctorat
Maître de Conférences des Universités - Praticien Hospitalier

Pour l'honneur de vous voir siéger au sein de ce jury, je vous prie de trouver ici l'expression de mes sincères remerciements.

M. le Docteur Francis MORA

Docteur en Chirurgie Dentaire
Diplôme de Doctorat
Maître de Conférences des Universités - Praticien
Hospitalier

Pour l'honneur de vous voir siéger au sein de ce jury, je vous prie de trouver ici l'expression de mes sincères remerciements.

Mme la Docteure Hélène RANGÉ

Docteur en Chirurgie Dentaire
Diplôme de Doctorat
Maître de Conférences des Universités - Praticien
Hospitalier

Pour l'honneur de vous voir siéger au sein de ce jury, je vous prie de trouver ici l'expression de mes sincères remerciements.

Mme la Docteure Maria Clotilde Carra

Docteur en Chirurgie Dentaire
Diplôme de Doctorat
Maître de Conférences des Universités - Praticien
Hospitalier

Pour l'honneur que vous me faites en acceptant la direction de cette thèse, je vous remercie infiniment pour votre implication et votre efficacité tout au long du suivi de mon travail. Merci infiniment pour vos précieux conseils, votre dévouement et pour le temps que vous m'avez consacré.

Table des matières

1. Introduction	3
2. La DMLA	5
2.1. Généralités et épidémiologie de la DMLA	5
2.2. Facteurs de risques de la maladie	6
2.3. Hypothèses pathogéniques	8
2.4. Éléments de pathogénie.....	8
2.5. Les formes cliniques de la DMLA	10
2.6. Conséquences fonctionnelles de la maladie.....	14
2.7. Quelques généralités sur la thérapeutique de la DMLA.....	17
3. Les parodontites	19
3.1. Définition	19
3.2. Classification : les formes anatomo-cliniques de la maladie parodontale.....	20
3.2.1. La Gingivite	20
3.2.3. Définition épidémiologique de parodontite	25
3.3. Épidémiologie de la parodontite	25
3.4. Étiologie de la parodontite.....	25
3.5. Pathogénèse.....	26
3.6. Facteurs de risque	27
3.6.1. Facteurs de risque vrais.....	27
3.6.2. Facteurs de risque potentiels	30
4. Liens possibles entre DMLA et parodontites	32
4.1. Analyse de la littérature.....	32
4.2. Plausibilité biologique de l'association entre parodontite chronique et dégénérescence maculaire liée à l'âge.....	36
5. Présentation de l'étude	37
5.1. Plan expérimental.....	37
5.2. Objectif principal	37
5.3. Population d'étude	37
5.3.1. Critères d'inclusion et non inclusion	37
5.3.2. Définition du groupe test et du groupe témoin	38
5.3.3. Modalités de recrutement	40
5.4. Critères d'évaluation.....	40
5.4.1. Critère d'évaluation principal	40

5.4.2.	Critères d'évaluation secondaires.....	40
5.5.	Déroulement de la recherche	41
5.5.1.	Examen ophtalmologique	42
5.5.2.	Examen parodontal.....	42
5.6.	Recueil et analyse des données.....	43
5.6.1.	Documents source	43
5.6.2.	Confidentialité des données.....	43
5.6.3.	Analyses statistiques.....	44
5.7.	Considérations éthiques	44
5.8.	Résultats.....	45
5.8.1.	Analyses descriptives de l'échantillon étudié.....	45
5.9.	Discussion.....	52
5.9.1.	Analyse de la littérature sur le sujet	52
5.9.2.	Limites de l'étude et difficultés rencontrées.....	54
6.	Conclusions.....	54
7.	Bibliographie	55
8.	Annexes.....	61

1. Introduction

La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) est une atteinte maculaire tardive, multifactorielle, apparaissant sur un terrain génétiquement prédéterminé. Cette maladie représente le principal problème de santé publique en ophtalmologie dans les pays développés et peut aboutir à la perte de la vision centrale. L'incidence de la DMLA augmente en raison du vieillissement de la population, de l'absence de prévention efficace et d'autres facteurs encore discutés. Sa pathogénie comprend un terrain génétique prédisposant, mais également des facteurs environnementaux comme le tabac, l'exposition aux lumières fortes et l'alimentation occidentale. Il existe d'autres hypothèses comme l'existence d'une réaction inflammatoire locale au niveau de la macula impliquant des macrophages. L'hypothèse d'une réaction inflammatoire-immunitaire liée à des foyers infectieux ou inflammatoires systémiques chroniques a été aussi avancée dans la littérature.

Les parodontites font partie des affections les plus courantes chez l'homme ; elles sont des pathologies inflammatoires d'origine infectieuse. Les parodontites sont caractérisées par la destruction des tissus de soutiens de la dent qui, en absence de traitement, peut aboutir à la perte dentaire. Elles se déclenchent en présence de micro-organismes virulents chez un hôte permissif mais la destruction parodontale est aussi influencée par des facteurs environnementaux tels que le tabac et le stress, ou des maladies systémiques, comme le diabète, et l'infection de VIH.

Récemment plusieurs études ont exploré le lien éventuel entre ces deux maladies. Selon des récentes hypothèses, l'infection au niveau du parodonte, et l'inflammation systémique de bas grade conséquente, pourraient entraîner une activation de facteurs systémiques pro-inflammatoires, et ainsi pourraient jouer un rôle dans le développement de la DMLA et constituer un lien entre les parodontites et la DMLA.

Cette thèse a pour objectif d'analyser dans un premier temps la littérature explorant le lien éventuel entre les parodontites et la DMLA. Dans un deuxième temps, elle apportera de nouvelles données à la littérature en présentant les résultats d'une étude prospective menée pour évaluer l'existence d'une association entre parodontite et DMLA. En effet, une

étude pilote cas-témoin a été réalisée visant à évaluer l'état parodontal chez des patients atteints de DMLA et le comparer avec l'état parodontal d'un groupe témoin (non-DMLA) constitué de patients non atteints de DMLA. Le protocole de cette étude a été accepté par le comité d'éthique de la Fédération France Macula, promoteur de l'étude. Les patients atteints de DMLA ont été recrutés dans un cabinet privé d'ophtalmologie spécialisé dans le diagnostic et traitement de la DMLA (Paris, 75015).

Le groupe témoin est constitué de patients non atteints de DMLA se présentant dans le même cabinet d'ophtalmologie pour d'autres pathologies ophtalmiques. Un examen du fond d'œil et un examen parodontal complet ont été réalisés chez tous les participants. L'analyse des résultats a pour but d'évaluer l'association entre ces deux maladies.

Ainsi, vous trouvez en première et deuxième partie des rappels concernant l'épidémiologie, la physiopathologie ainsi que les facteurs de risques de ces deux maladies. Puis la troisième partie analysera la littérature existante sur le lien entre ces deux maladies avant de décrire l'étude réalisée dans le cabinet d'ophtalmologie et d'en interpréter les résultats.

2. La DMLA

2.1. Généralités et épidémiologie de la DMLA

La dégénérescence maculaire liée à l'âge, ou DMLA, est une atteinte maculaire tardive, multifactorielle, apparaissant sur un terrain génétiquement prédéterminé dont l'expression clinique est fonction de facteurs additionnels et environnementaux (Smith et al. 2011). L'estimation de la prévalence dépend considérablement de la définition clinique de la maladie qui peut être elle-même variable selon les auteurs ou les pays. Cependant, la plupart des études distinguent les formes de début de la maladie appelées maculopathie liée à l'âge ou MLA, des formes plus sévères appelées DMLA évoluée ou constituée. Cette dernière se scinde en deux principales formes : les formes sèches (ou atrophiques) et les formes humides (ou néo-vasculaires ou encore exsudatives) (Bird et al. 1995). La prévalence de la maculopathie liée à l'âge est estimée à 15 % dans les tranches d'âge 65-74 ans, à 25 % dans les tranches d'âge 75-84 ans, et 30 % au-delà de 85 ans. La DMLA évoluée ne représenterait dans les mêmes classes d'âge que 1 %, 5 % et 13 %, respectivement (Klein et al. 2011). Ces chiffres font de la DMLA la première cause de malvoyance et de cécité légale (acuité inférieure à 1/10°) dans le monde développé chez les patients âgés de plus de 55 ans (Varma et al. 2010). L'augmentation globale de la longévité dans les pays développés et l'absence de prévention efficace laisse craindre une augmentation de cette prévalence au cours des prochaines décennies.

La prévalence de la maladie peut varier selon l'ethnie considérée ou selon le genre. Dans les pays où des comparaisons de prévalence sont effectuées en fonction de l'ethnie, il est de règle d'observer une prévalence moins fréquente dans les populations noires que dans les populations blanches (Bird et al. 1995). De plus, les sujets Asiatiques auraient une prévalence moindre de la DMLA, développant davantage une forme frontière de la maladie appelée vasculopathie polypoïdale choroïdienne (Yanagi et al. 2017).

Les études de prévalence selon le genre ont donné des résultats variables. La difficulté est liée à une espérance de vie habituellement plus longue chez les femmes que chez les hommes. Cependant, certaines études suggèrent une majoration de l'incidence chez les femmes que chez les hommes à âge constant (Jonasson et al. 2011).

2.2. Facteurs de risques de la maladie

La DMLA est multi-factorielle, mais son apparition chez un patient donné est probablement le fruit de facteurs génétiques constitutionnels et de facteurs environnementaux.

Les facteurs de risques génétiques étaient suspectés depuis longtemps en raison d'études portant sur les jumeaux monozygotes ou sur les antécédents familiaux, par exemple une atteinte similaire chez les parents ou dans la fratrie. L'existence d'allèles protecteurs ou favorisants la maladie, présents sur le gène de l'apolipoprotéine E a également renforcé l'hypothèse d'un support génétique à l'affection (Souied et al. 2013). Depuis 2005, l'association de la maladie à des mutations génétiques a été largement établie (Evans 2001; Haines et al. 2005; Haddad et al. 2006; Brantley et al. 2007; Leveziel et al. 2008; Scholl et al. 2009; Chen et al. 2012). Le premier gène de susceptibilité est le gène CFH, situé sur le chromosome 1 (1q31-q32). Il s'agit d'un élément majeur régulant la cascade du complément. Le premier facteur identifié est un polymorphisme entraînant le remplacement d'une tyrosine par une histidine en position 402 (Y402H). Cette région est un domaine qui fixe l'héparine et la protéine C-réactive (CRP). Il est donc probable que le changement d'acides aminés puisse modifier partiellement la régulation des processus inflammatoires dans la rétine. Les facteurs de susceptibilité à la DMLA liés aux modifications de ce gène sont importants. En effet, les ODDS ratio (OR) sont aux alentours de 2 à 3 chez les individus porteurs d'un variant à risque pour le gène CFH (hétérozygotes), et aux alentours de 5 à 6 et même supérieurs chez les individus porteurs des deux variants à risque pour ce gène (homozygotes). D'autres facteurs impliqués dans la cascade du complément apparaissent également comme des facteurs de susceptibilité. Il s'agit des variants génétiques du facteur B ainsi que des composants C2 et C3 du complément. Des variants plus rares, CFHR4 ou CFHR5, pourraient également être observés chez certains individus.

A côté des gènes impliquant la cascade du complément, plusieurs études d'association ont identifié un deuxième locus suspect situé sur le chromosome 10 en position 10q26. Il existe au niveau de cette région trois gènes en déséquilibre de liaison : les gènes PLEKHA1, HTRA1 et LOC387715 également appelés ARMS 2. Les fonctions précises de ces gènes sont actuellement inconnues. L'ARMS 2 apparaît comme un gène de susceptibilité porté par le polymorphisme A69S. Comme pour le gène CFH, la fréquence à risque pour ce gène est élevée dans la population générale. Les OR sont autour de 2 à 3 chez les individus porteurs

d'un variant à risque pour ce gène (hétérozygotes) et aux alentours de 7 à 8 chez les individus porteurs de 2 variants à risque (homozygotes). Les facteurs de risque génétiques semblent se multiplier. Ainsi il a été estimé que la double homozygotie sur le CFH et l'ARMS2 entraînait un OR de plus de 50 de développer la DMLA (précisément 57,6). En cas d'association à d'autres facteurs comme le C2, la menace semble se multiplier par 250 par rapport à un individu n'ayant aucun variant à risque.

D'autres facteurs constitutionnels ou acquis semblent favoriser l'apparition de la maladie (Bressler et al. 2008; Klein et al. 2011), dont la présence d'un iris clair ou plutôt d'une tendance à la décoloration de l'iris au cours de la vie pourrait être associée aux risques de la DMLA. L'hypermétropie serait également un facteur de risque modéré de la maladie. Le lien à l'athérosclérose est plus discuté. Certaines études mettent en évidence un lien statistique entre DMLA et présence de plaques carotidiennes ou avec l'hypertension artérielle, ou encore le taux de cholestérol total. De nombreuses études américaines insistent sur l'association potentielle avec l'obésité qui pourrait être elle-même liée à des déséquilibres métaboliques. Cependant les données actuelles restent disparates et il semble bien que le processus aboutissant à la DMLA soit différent au processus athéroscléreux (Merle et al. 2013).

Les facteurs de risque environnementaux semblent davantage impliqués dans la survenue de la maladie. Le tabac n'est pas la cause de la maladie, mais le tabagisme est un facteur de risque certain d'aggravation avec un risque relatif de 2 ou plus par rapport aux non-fumeurs dans de nombreuses études (Klein et al. 2000, 2002; Goodman et al. 2007; Lechanteur et al. 2015). Le tabagisme pourrait agir en réduisant les antioxydants circulants.

L'exposition à la lumière solaire a fait l'objet de nombreuses études épidémiologiques dont les résultats restent contradictoires (Millen et al. 2011). Il est très difficile de quantifier l'exposition réelle à la lumière d'une personne donnée. Il pourrait y avoir un facteur de risque lié à l'accumulation de lumière naturelle ou artificielle dans la survenue de la maladie. Les études expérimentales, in-vitro ou chez l'animal, montrent une réelle toxicité de la lumière, et en particulier de la lumière bleue, sur l'épithélium pigmentaire. Cependant il n'existe pas de vrai modèle animal de la DMLA.

Parmi les facteurs environnementaux, l'alimentation et plus précisément l'apport en micronutriments et en pigments maculaires a été particulièrement étudié. Toutes les études épidémiologiques montrent un lien statistique entre survenue de la maladie et régime

alimentaire pauvre en poissons, légumes verts et vitamines anti-oxydantes (Hammond et al. 2002; Gale et al. 2003; Delcourt et al. 2006; Ho et al. 2011; Delyfer et al. 2012)

Au total, les oddsratio associés aux facteurs de risque génétiques apparaissent au premier plan dans la survenue de la maladie. Il semble bien que la DMLA puisse être présente dans certaines familles mais totalement absente dans d'autres, quelle que soit la durée de la vie. Sur ce terrain génétique, les facteurs de risques environnementaux pourraient expliquer le passage à une forme plus sévère. Parmi les facteurs environnementaux, le rôle toxique du tabac et d'une alimentation « occidentale » semblent être au premier plan. En revanche les données sur l'exposition à la lumière ne reposent pas sur des éléments bien établis.

2.3. Hypothèses pathogéniques

Dans l'état actuel des connaissances, l'inflammation, le stress oxydatif et le métabolisme des lipides semblent les 3 éléments prépondérants dans la pathogénie de la DMLA. Ces éléments apparaissent liés à des facteurs génétiques et aux facteurs environnementaux. Ainsi, le polymorphisme du gène du facteur H du complément fait apparaître des variants à risque qui sont associés à un certain défaut de régulation des processus inflammatoires. Des gènes du métabolisme lipidique ont également été identifiés comme liés à la DMLA ou pourraient intervenir par le biais d'un défaut d'élimination du cholestérol ou du transport de la lutéine. Les facteurs de risques environnementaux sont globalement associés au stress oxydatif (tabagisme, carence en vitamines et oligo-éléments) ou au métabolisme lipidique.

2.4. Éléments de pathogénie

Cliniquement, les formes de début de la DMLA sont caractérisées par l'accumulation de déchets (métabolites) issus du métabolisme de l'interaction entre les photo-récepteurs (essentiellement les bâtonnets) et l'épithélium pigmentaire de la rétine (Green et Enger 1993). Il existe en fait un cycle visuel régénérant qui a lieu pendant la nuit et qui permet à l'épithélium pigmentaire de régénérer les métabolites utiles au fonctionnement des photo-récepteurs. Les enzymes de l'épithélium pigmentaire utilisent comme co-enzymes différentes vitamines (A, C et E) ainsi que des oligo-éléments et en particulier le Zinc, le Cuivre, le Sélénium et le Manganèse.

La macula est une région anatomique particulière. En effet, on note à son niveau un empilement de membranes lipidiques, s'y ajoutent de l'oxygène apportée par la choroïde en très grande quantité, et des radiations lumineuses du spectre visible ou des ultra-violets. La macula est donc un siège idéal pour le stress oxydatif (Beatty et al. 2000; Arnault et al. 2013). En effet, les ultra-violets et les radiations bleues peuvent entraîner la formation de radicaux libres oxygénés dont l'anion hyperoxyde. Ces phénomènes d'oxydation peuvent alors facilement générer des lésions cellulaires au niveau des empilements de phospholipides membranaires. On imagine donc ainsi que lors de la digestion des articles externes des photo-récepteurs, ces lipides peroxydés ne soient plus reconnus par les enzymes de l'épithélium pigmentaire et puissent aller s'accumuler à la base des cellules de l'épithélium pigmentaire pour former les lésions constitutives de la DMLA : les drusen. Parmi les mécanismes de défense vis à vis du stress oxydatifs, les anti-oxydants apportés par l'alimentation tels que les vitamines A, C et E et d'autres caroténoïdes, les co-facteurs des enzymes anti-oxydantes tels que le cuivre et le zinc vont jouer un rôle protecteur important. La macula est appelée en latin macula lutéa ou tache jaune en raison de la présence d'un pigment jaune maculaire composé de lutéine et de zéaxanthine (Beatty et al. 2001). Plusieurs études ont montré un lien entre raréfaction en pigment maculaire et survenue de la DMLA. Ces pigments ne peuvent être apportés que par l'alimentation. Le rôle des anomalies du métabolisme lipidique dans la formation de la maladie est davantage discuté. Cependant, des gènes codant pour des protéines transporteuses comme la apoB ont été impliqués dans la survenue de la maladie.

En conclusion sur la pathogénie, la DMLA apparaît une maladie particulièrement complexe reposant à la fois sur un terrain génétique favorisant et sur plusieurs facteurs environnementaux .

Les théories inflammatoires de la maladie feront l'objet d'un développement à part dans le contexte de cette thèse.

2.5. Les formes cliniques de la DMLA

Il est de règle de différencier les formes de début de la maladie appelées maculopathie liée à l'âge (MLA) par rapport aux formes constituées, plus sévères, de la maladie (formes atrophiques d'une part, formes exsudatives ou néo-vasculaires d'autre part) (Bird et al. 1995; Bressler et Bressler 1995).

La maculopathie liée à l'âge est caractérisée par l'apparition au fond d'oeil dans la région maculaire de petites taches blanches appelées drusen. On distingue les drusen de très petite dimension (de diamètre inférieur à 63 microns) qui seraient des signes de simple vieillissement, par rapport aux drusen de plus de 63 microns, appelés drusen séreux. Ces drusen séreux sont des signes précurseurs de la DMLA constituée. A ces drusen s'associent des anomalies de la couche profonde de la rétine, l'épithélium pigmentaire. La principale anomalie est l'apparition de migrations pigmentaires, c'est à dire de petites taches brunes, ponctuées, de très petite dimension, correspondant à des métabolites relargués par un épithélium pigmentaire défaillant. Les autres anomalies pigmentaires sont des petites plages plus claires, hypo-pigmentées, plus difficiles à reconnaître. De nombreuses études ont fait le lien entre présence de ces signes au fond d'oeil et les risques d'apparition d'une forme sévère de DMLA dans les cinq ou les dix ans. La principale série d'études est due à un groupe Nord-Américain appelé AREDS (Age Related Epidemiologic Disease Study). Dans l'une des publications du groupe AREDS, il est établi une échelle de risques assez simple prenant en compte la présence ou l'absence de drusen séreux ou d'anomalies pigmentaires pour la cotation, oeil par oeil, de la maladie. Ainsi, la présence de drusen de plus de 63 microns ou d'altérations pigmentaires est cotée 1 point pour chacun des deux éléments. L'analyse des deux yeux permet un score global de l'individu allant de 0 à 4. Plus le score est élevé, plus le risque de passer à une forme grave est sévère allant de 0,5 % à 75 %, à dix ans (Ferris et al. 2005). Ainsi, l'ophtalmologiste, avec un simple examen ou une photographie du fond d'œil, peut estimer le risque réel de passer à une forme sévère à au moins l'un des deux yeux au cours des dix ans à venir. C'est dire l'importance du dépistage de la maladie par un examen du fond d'oeil après l'âge de 50 ans, en particulier en cas d'existence d'antécédents familiaux de DMLA (Seddon et al. 2005; Jonasson et al. 2011).

Les drusen séreux sont donc visibles dès l'examen du fond d'oeil sous la forme de taches blanchâtres de taille variable allant d'1/10ème à 1 diamètre papillaire environ. Le principal

examen d'exploration du fond d'oeil est la Tomographie à Cohérence Optique (habituellement appelé OCT pour Optical Coherence Tomography). L'OCT permet de visualiser la rétine et la couche vasculaire située en dessous d'elle, la choroïde, sous la forme d'une coupe de précision quasi-histologique. La présence de drusen se traduit par des zones d'épithélium pigmentaire surélevées apparaissant comme des bosses profondes. En revanche, il n'y a pas de soulèvement de la rétine sensorielle elle-même par rapport à l'épithélium pigmentaire. Les migrations pigmentaires apparaissent sous la forme de petites lésions punctiformes hyper-réfléctives situées à l'intérieur de la rétine sensorielle.

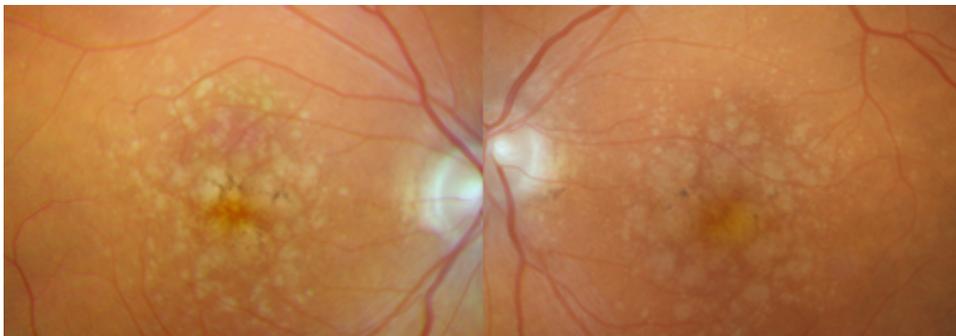


Figure 1. Maculopathie liée à l'âge

Photographie du fond d'œil droit et gauche d'une patiente de 75 ans atteinte de maculopathie liée à l'âge. Les taches blanches correspondent aux drusen. Les points noirs correspondent aux migrations pigmentaires. Les deux éléments sont les principales caractéristiques de la maculopathie liée à l'âge.

Source : Images du Centre Ophtalmologique d'Imagerie et de Laser, Paris

La première forme constituée de DMLA est la forme atrophique appelée atrophie géographique dans la littérature anglo-saxonne. La forme est caractérisée par la disparition focale de l'épithélium pigmentaire avec disparition concomitante des photo-récepteurs et amincissement de la choroïde en regard. Il s'agit donc du développement de « zones de manque » dans la vision liées à des patches dans lesquels la rétine sensorielle et l'épithélium pigmentaire ont disparu. L'atrophie géographique qui correspond donc à une forme sèche de DMLA, est une maladie lentement progressive. Elle débute habituellement en périphérie de la macula. Elle s'étend de façon lente et progressive jusqu'à empiéter sur les cellules visuelles centrales et entrainer alors une baisse de vision sévère (Holz et al. 2007). En OCT, la forme atrophique est caractérisée par des zones de manque dans l'épithélium pigmentaire.

A travers ces zones de manque, le faisceau incident de l'OCT va pouvoir pénétrer plus en profondeur donnant une image d'hyper-réflexivité postérieure. L'évolution des formes atrophiques est l'extension en surface de l'atrophie jusqu'à aboutir à la disparition complète de la rétine maculaire.

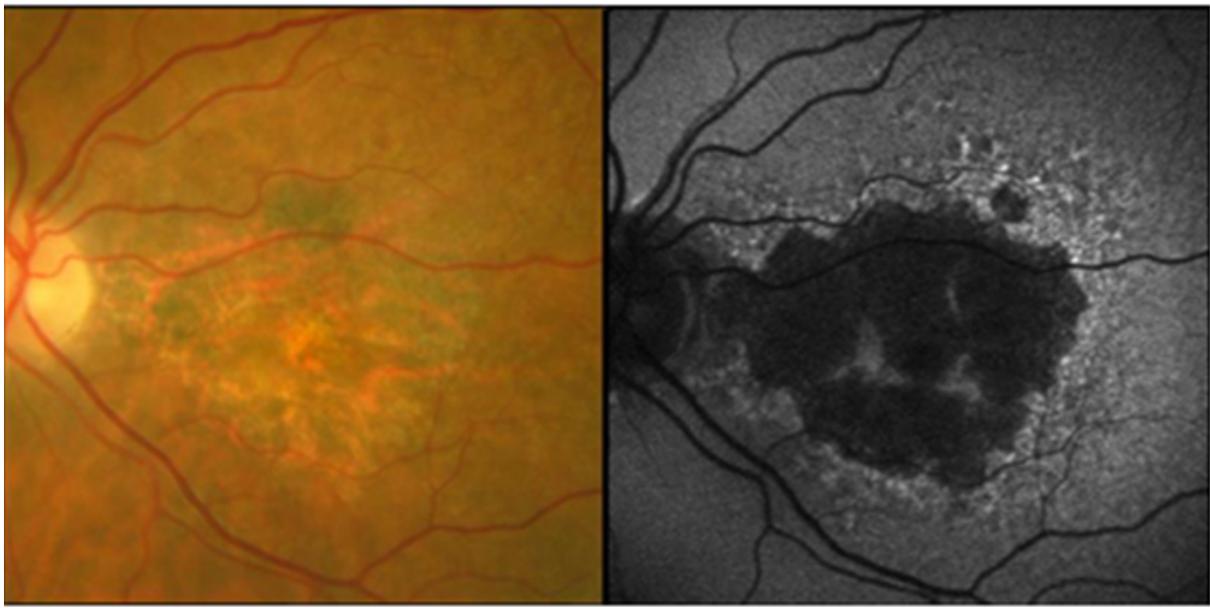


Figure 2. Dégénérescence maculaire atrophique liée à l'âge

Photographie en couleur et rétinographie en auto-fluorescence de la rétine d'une patiente de 82 ans atteinte de DMLA atrophique. L'atrophie est visible au fond d'œil sous la forme d'une plage plus pâle que le reste de la rétine avoisinante. L'auto-fluorescence permet de beaucoup mieux visualiser l'étendue des lésions. Les zones noires correspondent aux zones dans lesquelles l'épithélium pigmentaire a totalement disparu. Il persiste des petites zones d'épargne en particulier au voisinage de la fovéola. Les taches blanches correspondent à l'accumulation de dérivés toxiques qui vont favoriser le développement de l'atrophie.

Source : Images du Centre Ophtalmologique d'Imagerie et de Laser, Paris

La deuxième forme constituée est la forme humide de la maladie appelée encore néo-vasculaire ou exsudative. Dans cette forme, des néo-vaisseaux se développent à un endroit où ils ne devraient pas être présents. On distingue les néo-vaisseaux de type 1 lorsque les néo-vaisseaux se développent sous l'épithélium pigmentaire ; les néo-vaisseaux de type 2 lorsqu'ils se développent entre l'épithélium et la rétine sensorielle ; enfin le type 3 lorsqu'ils se développent dans la rétine externe (Freund et al. 2010). Les néo-vaisseaux de type 1 et de

type 2 sont d'origine choroïdienne. L'origine des néo-vaisseaux de type 3 est plus discutée. Pour la plupart des auteurs, ils naîtraient en rétine externe avant de s'étendre vers la choroïde. En OCT, les néo-vaisseaux de type 1 donnent lieu à une surélévation inhomogène de l'épithélium pigmentaire associée à des phénomènes exsudatifs : décollement séreux de la rétine sensorielle et/ou oedème intra-rétinien. Les néo-vaisseaux de type 2 se matérialisent par une lésion hyper-réfléctive intéressant la rétine externe associée également à des manifestations d'exsudation : décollement séreux rétinien et/ou œdème intra-rétinien. Les néo-vaisseaux de type 3 correspondent à une lésion hyper-réfléctive permettant une adhérence localisée de la rétine externe à l'épithélium pigmentaire. On note habituellement un oedème important au voisinage de la lésion. Comme on le voit, ce sont les manifestations exsudatives : présence d'un décollement séreux et/ou d'un oedème intra-rétinien qui vont attirer l'attention de l'ophtalmologiste et permettre le diagnostic de formes exsudatives de la maladie. Pendant de nombreuses années, le complément diagnostique de l'OCT était l'angiographie à la fluorescéine. Il s'agit d'un examen plus invasif nécessitant l'injection intra-veineuse d'un colorant jaune, le fluorescéinate de sodium. Ce colorant diffuse dans l'ensemble des vaisseaux de l'organisme et va être excité au moyen d'un filtre par une lumière bleue. La fluorescence recueillie va permettre la visualisation des réseaux vasculaires normaux et anormaux du fond d'oeil permettant en règle le diagnostic facile des néo-vaisseaux (Cohen SY, Gaudric A. La rétine. Lavoisier, Paris, 2013). Depuis quelques années seulement, les progrès techniques de l'OCT permettent de visualiser assez souvent les réseaux néo-vasculaires anormaux sans avoir besoin d'injecter un colorant au préalable. Cette technique est appelée OCT-angiographie et elle est utilisée de plus en plus souvent en routine par les ophtalmologistes à la place des examens plus invasifs (Wolff et al. 2018). L'histoire naturelle des néo-vaisseaux se fait vers la constitution d'une cicatrice fibreuse avec destruction anatomique de la rétine sensorielle centrale.

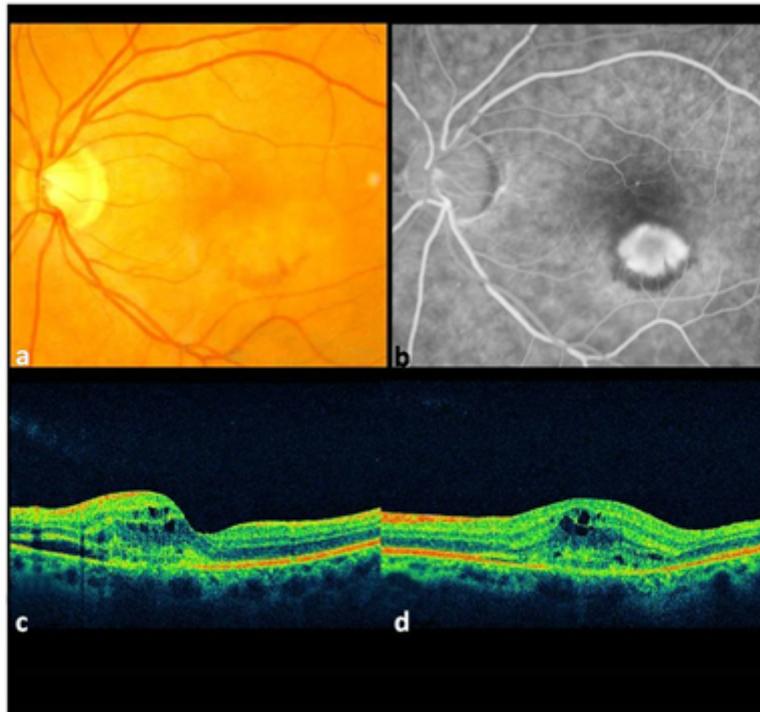


Figure 3. Dégénérescence maculaire exsudative avec néo-vaisseaux choroïdiens classiques

Rétinographie en couleur (a), angiographie à fluorescéine (b) et coupes OCT (c,d) d'un patient de 70 ans, présentant un néo-vaisseau choroïdien dans le cadre d'une DMLA exsudative.

A l'examen du fond d'œil (a), on observe une petite hémorragie à la partie inférieure de la macula. L'angiographie à la fluorescéine permet de bien visualiser le néo-vaisseau sous la forme d'une lésion hyper-fluorescente (apparaissant blanche sur l'image). L'OCT montre la déformation de la rétine sensorielle et les manifestations exsudatives : œdème et soulèvement de la rétine sensorielle.

Source : Images du Centre Ophtalmologique d'Imagerie et de Laser, Paris

2.6. Conséquences fonctionnelles de la maladie

Aux stades de début de la maladie, les patients peuvent être totalement asymptomatiques. Le diagnostic est alors fait sur un examen de routine du fond d'oeil permettant la visualisation des lésions de début de la maladie. Cependant, chez les patients ayant de nombreux drusen séreux, en particulier lorsque les drusen se regroupent les uns aux autres (confluence), ou encore lorsque des migrations pigmentaires surviennent, des symptômes commencent à apparaître. Le premier est la difficulté d'adaptation aux changements de luminosité ou le besoin de davantage de lumière pour la lecture. A ce stade, il n'y a pas encore de baisse de vision. Celle-ci survient dans un second temps. Il s'agit d'une baisse de vision de loin et de près contrairement à ce qui est observé dans la cataracte pour laquelle la vision de près est habituellement longtemps conservée.

Dans les formes atrophiques, les patients se plaignent souvent d'une baisse importante du contraste, avec un besoin croissant de lumière pour la lecture et parfois la nécessité de grossir les caractères aux moyens d'une loupe par exemple.

Les formes néo-vasculaires de la maladie sont caractérisées typiquement par l'apparition de métamorphopsies. Il s'agit de déformations des lignes droites survenant de façon rapide à un oeil. Les campagnes de dépistage insistent sur la nécessité pour les patients à risque de se tester oeil par oeil de façon à ce que des déformations d'un oeil ne passent pas inaperçues, compensées par l'autre oeil directeur. Les métamorphopsies d'apparition rapide sont un signe devant amener à une consultation en urgence chez l'ophtalmologiste.

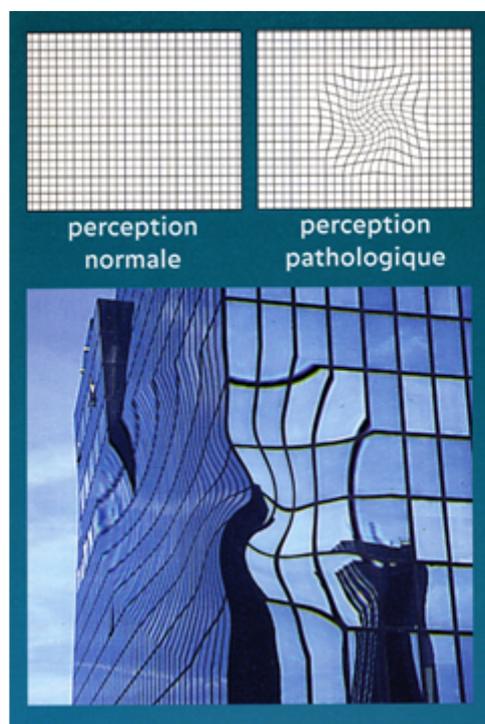


Figure 4. Perception pathologique correspondant à des métamorphopsies

Les métamorphopsies peuvent être appréciées sur un cadrillage (grille d'Amsler). Elles sont ressenties par le patient sous l'aspect d'une déformation importante des objets fixés.

Source : Images du Centre Ophtalmologique d'Imagerie et de Laser, Paris

Les formes évoluées de la maladie, c'est à dire les formes atrophiques ayant atteint le centre de la macula ou les formes néo-vasculaires prises tardivement ou encore ayant mal répondu

aux thérapeutiques, vont entraîner l'apparition d'un scotome central c'est à dire d'une zone de manque dans le champ visuel central.

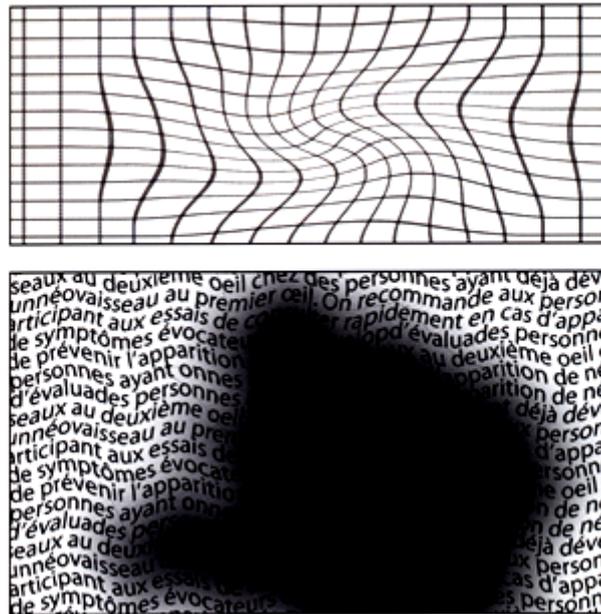


Figure 5. Perceptions anormales révélatrices de DMLA

Les deux signes révélateurs de la DMLA exsudative sont soit la déformation des lignes droites (image supérieure), soit de façon plus rare, l'apparition d'une tache sombre, au centre du champ de vision.

Source : Images du Centre Ophtalmologique d'Imagerie et de Laser, Paris

C'est ainsi que la maladie va altérer et faire disparaître les capacités de lecture, d'écriture, de reconnaissance des visages ou encore de bricolages précis. En revanche, la rétine périphérique est toujours intacte dans la DMLA, ce qui fait que les patients ne sont pas complètement aveugles. Ils conservent la rétine périphérique et donc la vision périphérique, c'est à dire la possibilité de se déplacer seul, de manger seul, de s'habiller seul. Ils gardent ainsi une certaine autonomie de vie quotidienne. Malgré cet élément positif, les études de qualité de vie font état d'un retentissement majeur de la DMLA sur la qualité de vie des patients (Cohen SY, Gaudric A. La rétine. Lavoisier, Paris, 2013). Le retentissement social est important avec une tendance à l'isolement parfois associé à une crainte de chute liée à la non-visualisation d'obstacles. Un risque réel de dépression est également associé aux formes

sévères de la maladie. De plus, certains patients vont présenter des hallucinations visuelles du malvoyant appelées syndrome de Charles Bonnet, ce qui peut ajouter à leurs inquiétudes et favoriser également les états dépressifs (Cohen et al. 2003). La DMLA est donc une maladie grave susceptible d'entraîner un handicap visuel important, une gêne importante pour la vie quotidienne et un retentissement psycho-social majeur ((Brown et al. 2001; Stein et al. 2003; Chia et al. 2004).

2.7. Quelques généralités sur la thérapeutique de la DMLA

La thérapeutique de la DMLA se situe un peu en dehors du sujet de cette thèse. En quelques lignes, on pourrait écrire que les formes de début et les formes sèches ne connaissent pas actuellement de traitement spécifique. La règle est de proposer aux patients de se protéger du soleil dans les situations de forte luminosité éventuellement à l'aide de verres filtrant les radiations bleues (verres oranges ou verres teintés supprimant les radiations bleues) ; d'avoir une alimentation variée riche en fruits frais, légumes verts et poissons gras ; et d'éviter toute intoxication tabagique (Seddon et al. 2003). Les études interventionnelles menées par le groupe AREDS ont également validé l'utilisation de cocktails contenant des vitamines anti-oxydantes (ACE), et de zinc pour la prévention de la maladie (Age-Related Eye Disease Study Research Group 2001). La prescription de vitamines A pose de nombreux problèmes, en particulier chez les anciens fumeurs pour lesquels la supplémentation risque d'entraîner l'apparition d'un cancer bronchique (Omenn et al. 1996). La vitamine A a donc été remplacée dans des cocktails ultérieurs par des pigments maculaires : Lutéine et Zéaxanthine, inoffensifs (Ma et al. 2012). De nombreuses études ayant associé la DMLA à la carence en poissons gras, une supplémentation en Oméga 3 est souvent associée (Elner 2002; Hodge et al. 2006; Souied et al. 2013; Merle et al. 2014). Ainsi, il existe sur le marché plusieurs compléments alimentaires mis au point pour les patients atteints de DMLA. Ils contiennent tous de la vitamine C, de la vitamine E, des pigments maculaires, du zinc et des Oméga 3 (EPA et/ou DHA), mais à des doses variables. En effet, les études AREDS ont été menées avec des doses massives de vitamines et de zinc qui ne sont pas compatibles avec les normales européennes. La posologie exacte n'est donc pas réellement connue. Il est cependant de règle de prescrire ces cocktails aux patients. Selon le premier rapport de l'étude interventionnelle, la consommation régulière de ces cocktails permettrait de

diminuer de 25 % le risque de passage à une forme grave dans les cinq ans qui suivent la mise sous traitement.

Le traitement des formes exsudatives a fait un bond dans les années 2006-2007 avec l'apparition des injections intra-vitréennes d'anti-VEGF. Il s'agit de molécules dérivées de la cancérologie permettant de bloquer un facteur de croissance appelé le Vascular Endothelial Growth Factor. Les anti-VEGF vont ainsi « couper l'alimentation » des vaisseaux anormaux et permettre leur régression. Ils ont surtout une action sur la perméabilité des vaisseaux anormaux, permettant très rapidement après une injection de visualiser une amélioration de la morphologie de la macula avec régression partielle ou complète de l'oedème entraîné par ces vaisseaux. Les anti-VEGF ont constitué une réelle révolution dans la prise en charge de la macula. En effet, les thérapeutiques précédentes, la photocoagulation au laser thermique ou la thérapie photodynamique utilisant la vertéporfine, ne permettait que de retarder la baisse de vision qui était inéluctable. A l'inverse, avec les anti-VEGF, la règle est d'observer une amélioration de l'acuité visuelle au cours de la première année de traitement en raison de la régression des phénomènes exsudatifs (Brown et al. 2006; Rosenfeld et al. 2006). L'inconvénient principal de ces traitements est leur durée d'action très limitée, de l'ordre d'un mois. Ainsi, de nombreux patients vont avoir besoin d'injections multiples d'anti-VEGF par voie intra-vitréenne. L'injection intra-vitréenne nécessite d'être réalisée dans un milieu stérile (salle dédiée) avec des précautions d'asepsie importantes. Les médicaments anti-VEGF sont en revanche très bien supportés sur le plan général, donnant lieu à un très faible passage dans la circulation générale.

Dans les formes ayant entraîné un handicap visuel, les traitements palliatifs sont importants: rééducation orthoptique des basses visions souvent associée à la prescription d'aides visuelles optiques ou électroniques (Fontenot et al. 2018).

3. Les parodontites

3.1. Définition

Les maladies parodontales ou parodontopathies peuvent être définies comme des maladies inflammatoires multifactorielles. Elles sont caractérisées par des symptômes et signes cliniques qui peuvent inclure une inflammation visible ou non, des saignements gingivaux spontanés ou provoqués d'importance variable, la formation de poches en rapport avec des pertes d'attache et d'os alvéolaire, une mobilité dentaire et peuvent conduire à des pertes de dents. (HAS parodontopathies, 2002)

Nous distinguons classiquement les sujets sains, sans inflammation cliniquement décelable, des sujets malades, atteints d'une gingivite ou d'une parodontite.

Chez un sujet sain, d'un point de vue macroscopique, on observe :

- une gencive couleur rose pale ;
- une texture ferme et élastique ;
- un aspect granité en peau d'orange ;
- un bord marginal sur le collet des dents ;
- des papilles gingivales présentes ;
- un contour festonné parfaitement adapté aux contours de la dent.

De plus, d'un point de vue microbiologique, il existe un équilibre entre l'agression bactérienne et la réponse de l'hôte. Quelques bactéries sont présentes, principalement des bactéries Gram+ aérobies comme Streptococcus et Actinomycètes.

Cliniquement, chez un sujet sain, la gencive s'attache sur la dent au niveau de la jonction amélocémentaire, c'est-à-dire à la jonction entre la racine et la couronne de la dent. On parle d'attache épithélio-conjonctive.

Le critère de référence d'une maladie parodontale est la perte d'attache, elle se mesure à l'aide d'une sonde parodontale placée dans le sulcus. La perte d'attache comprend la récession ainsi que la profondeur de poche. Chez un sujet sain, il n'a pas de récession et la profondeur de poche est inférieure à 3 mm.

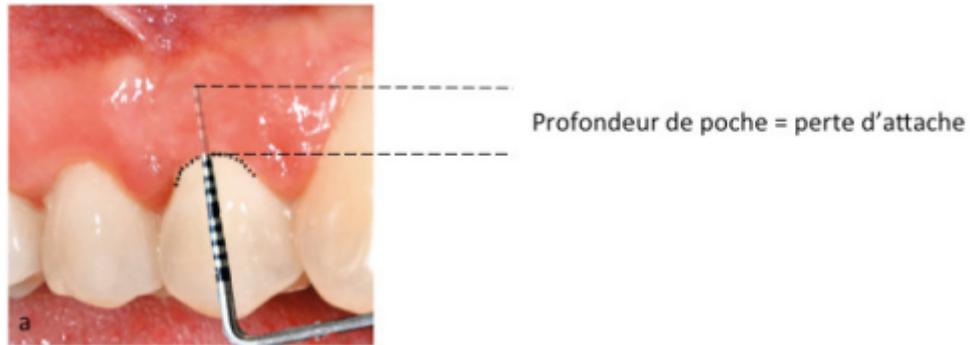


Figure 6. Image de la profondeur de poche chez un sujet sain

Source : (Bouchard 2015)

3.2. Classification : les formes anatomo-cliniques de la maladie parodontale

Il existe de nombreuses classifications présentes dans la littérature. En 1999, une conférence de consensus sous l'égide de l'American Academy of Periodontology (AAP) a abouti à la classification internationale des maladies parodontales publiée par Gary C. Armitage qui est restée en vigueur jusqu'au 2017 (Armitage 1999). Récemment, une nouvelle classification des maladies et affections parodontales et peri-implantaires a été proposée par l'APP et l'European Federation of Periodontology (EFP). Selon cette dernière, nous distinguons 2 formes principales des maladies parodontales, les gingivites et les parodontites (Caton et al. 2018).

3.2.1. La Gingivite

La gingivite est une lésion réversible du parodonte superficiel soit de la gencive sans perte d'attache (Ragot et Imbert S 2004).

D'un point de vue macroscopique, on observe :

- un liseré rouge au bord marginal du sulcus ;
- un érythème gingival généralisé qui est le premier stade d'une inflammation ;
- un œdème : augmentation du volume de la papille, le feston gingival devient inadapté aux contours de la dent ;
- saignement provoqué ou spontané ;
- une texture molle friable et lisse ;
- pas de migration de l'attache épithéliale.



Figure 7. Photographie clinique de gingivite

Source : Courtoisie du Dr Carra

D'un point de vue microscopique, les principales bactéries sont les Cocci Gram+, les Bacilles Gram+ et les Cocci Gram- (Page 1986).

La gingivite peut être induite par la plaque ou induite par des modifications endocriniennes (diabète, grossesse, puberté, ménopause) ou des médicaments (antiépileptiques, inhibiteurs calciques, immunosuppresseurs ...) (Reynolds 2014).

Le diagnostic de gingivite et parodontite sont mutuellement exclusifs, mais un état d'inflammation gingivale peut être observé sur un parodonte réduit (notion de "parodontite traitée").

	Sans parodontite				Avec parodontite traitée	
	Parodonte intact		Parodonte réduit		Parodonte réduit	
	Santé	Gingivite	Santé	Gingivite	Santé	Gingivite
Perte d'attache	Non		Oui		Oui	
Profondeur de poche	≤ 3mm		≤ 3mm		≤ 4mm	≤ 3mm
Saignement au sondage	< 10%	≥ 10%	< 10%	≥ 10%	< 10%	≥ 10%
Alvéolyse radiographique	Non		Possible		Oui	

Figure 8. Nouvelle classification de gingivite

3.2.2. Les parodontites

Les parodontites sont des lésions irréversibles des tissus de soutien de la dent appartenant au parodonte profond (cément, desmodonte et os). Elles atteignent le conjonctif et l'os sous-jacent. L'épithélium de jonction migre apicalement ce qui entraîne la formation d'une poche parodontale.

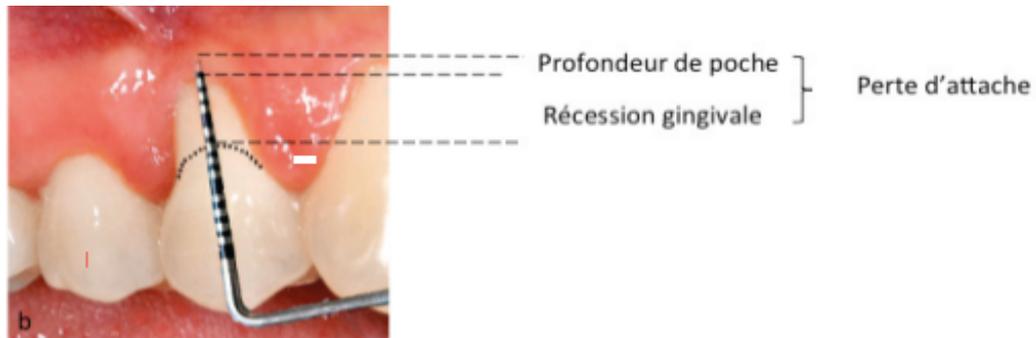


Figure 9. Mesure clinique de la perte d'attache

Source : (Bouchard 2015)

D'un point de vue microbiologique, on retrouve une augmentation du ratio de bactéries anaérobies strictes Gram- (90 % d'anaérobies et 75 % de Gram-) comme *Porphyromonas gingivalis* (Pg), *Prevotella intermedia* (Pi), *Tannerella forsythia* (Tf) (Socransky et al. 1998).

Pour les parodontites, trois diagnostics sont possibles:

1. Parodontite
2. Maladies parodontales nécrotiques
3. Parodontite manifestation clinique d'autres maladies

Dans le cadre de cette thèse, nous ne développerons que les parodontites. Dans la nouvelle classification de Chicago 2017, les parodontites sont caractérisées par stade et grade.

> parodontite (sévérité/complexité):

		Stade 1	Stade 2	Stade 3	Stade 4
		Approche le plus souvent non-chirurgicale, très bon pronostic si suivi adéquat		Approche le + svt chirurgicale	Approche le + svt multi-disciplinaire
Sévérité	Perte d'attache interdentaire*	1 à 2 mm	3 à 4 mm	≥ 5 mm	
	Alvéolyse radiographique	< 15%	15 à 30%	≥ 50%	
	Dents absentes pour raison parodontale	0		≤ 4	≥ 5
Complexité	Profondeur de poche	≤ 4 mm	≤ 5 mm	≥ 6 mm	
	Alvéolyse radiographique	Horizontale essentiellement		Verticale ≥ 3 mm	
	Lésions inter-radiculaires	Non ou classe I		Classes II ou III	
	Défaut crestal	Non ou léger		Modéré	Sévère
	Besoin en réhabilitation complexe**	Non			Oui

Perte d'attache interdentaire * au site le plus atteint

Besoin en réhabilitation complexe ** en raison de dysfonction masticatoire, trauma occlusal secondaire (mobilité ≥ 2), effondrement occlusal, moins de 20 dents résiduelles.

NB: Distribution: molaires, prémolaires, incisives

Etendue: localisée quand 30 % des sites

> parodontite (taux de progression)

		Grade A Faible	Grade B Modéré	Grade C Rapide
Taux de progression		Faible risque de progression Pas de FDR	Risque de progression modéré, FDR	Risque de progression élevé, FDR importants
<u>Critères</u>	Perte d'attache ou alvéolyse radiographique sur les 5 dernières années	Non	< 2 mmn	≥ 2 mm
	Ratio pourcentage d'alvéolyse/âge*	< 0,25	0,25 à 1	> 1
	Ratio quantité de plaque/destruction parodontale	Importante /faible	Normal	Faible/Importante **
<u>Facteurs modifiants</u>	Consommation quotidienne de cigarettes	Non	< 10	≥ 10
	Diabètes	Non	Oui HbA1c < 7,0%	Oui HbA1c ≥ 7,0%

Ratio pourcentage d'alvéolyse/âge

Figure 9. Caractérisation des parodontites par stade et grade

Source :(Caton et al. 2018)



Figure 10. Photographie clinique d'un patient atteint de parodontite

Source : Courtoisie du Dr Carra



Figure 11. Image radiologique d'un patient atteint de parodontite

Source : Courtoisie du Dr Carra

Des associations systémiques sont aussi classifiées, selon trois possibilités :

1. Maladies ayant un impact majeur sur la perte des tissus parodontaux en influant sur l'inflammation parodontale.
2. Autres maladies et consommations ayant un impact variable sur la pathologie des maladies parodontales.
3. Maladies pouvant entraîner la perte des tissus parodontaux en l'absence de parodontite.

3.2.3. Définition épidémiologique de parodontite

Dans l'étude que nous avons réalisée, nous avons utilisé la définition épidémiologique de la parodontite. Elle différencie les parodontites légère, modérée et sévère (Eke et al. 2012). Cette définition est standardisée et est habituellement utilisée dans les études épidémiologiques (Holtfreter et al. 2015). Elle différencie les parodontites :

- sévères : présence lors du sondage de 2 sites avec perte d'attache ≥ 6 mm et au moins un site avec poche ≥ 5 mm ;
- modérées : présence lors du sondage de 2 sites avec perte d'attache ≥ 4 mm et deux sites avec poche ≥ 4 mm ou une poche ≥ 5 mm ;
- légères : présence lors du sondage de 2 sites avec perte d'attache ≥ 3 mm et deux sites avec poche ≥ 4 mm ou une poche $= 5$ mm.

3.3. Épidémiologie de la parodontite

D'un point de vue épidémiologique, la parodontite est très fréquente dans la population générale, avec une prévalence qui augmente avec l'âge (Eke et al. 2012). Il est estimé que 47-82 % de la population sont atteints d'une forme de maladie parodontale, mais seulement 4-8 % présentent des formes sévères qui nécessitent un traitement (Bourgeois et al. 2007; Eke et al. 2012).

Selon l'étude NHANES ayant recueilli des informations en 2009 et 2010 sur une population ayant 30 ans ou plus, 47,2 % étaient atteints d'une maladie parodontale avec 8,7% de forme légère, 30 % de forme moyenne et 8,5 % de forme sévère (Eke et al. 2012).

3.4. Étiologie de la parodontite

Le facteur étiologique primaire est la plaque dentaire qui, sous forme de biofilm, s'accumule sur les surfaces dentaires et radiculaires, supra- et sous-gingivale (Loe et al. 1965; Lindhe et Nyman 1975). En particulier, des complexes spécifiques des bactéries parodontopathogènes ont été identifiés (Haffajee et al. 1984; Haffajee et Socransky 1994). Il s'agit surtout des bactéries Gram- anaérobies facultatives. *Porphyromonas gingivalis* (*P.gingivalis*) représente un agent pathogène clé, il activerait le complément et altérerait la défense de l'hôte entraînant une prolifération excessive de bactéries commensales orales au niveau des poches

parodontale (l'espace entre la marge gingivale et la crête osseuse)(Cugini et al. 2013). Cette prolifération induit une inflammation, une destruction des tissus et un exsudat inflammatoire riche en nutriments pour soutenir davantage la croissance bactérienne (Hajishengallis et al. 2012). La résorption osseuse est à la fois directe, médiée par les enzymes bactériens, et indirecte, causée par la réponse inflammatoire-immunitaire de l'hôte (Marsh et al. 2011).

3.5. Pathogénèse

La parodontite est considérée une maladie inflammatoire multifactorielle d'origine bactérienne (Offenbacher et al. 2008). La parodontite modifie la composition de la plaque dentaire, entraînant une activation des mécanismes de défense de l'hôte qui, lorsqu'ils sont dépassés, génèrent ensuite une libération accrue de cytokines pro-inflammatoires. Cliniquement, cela entraîne une destruction des tissus parodontaux (Marsh et al. 2011).

La plaque dentaire est un biofilm bactérien composé de plusieurs bactéries organisées de manière structurelle et fonctionnelle et colonisant les surfaces dentaires et prothétiques. L'avantage tiré de cette organisation en biofilm est une amélioration du métabolisme bactérien par partenariat, une augmentation de la virulence bactérienne, et une meilleure résistance aux antibiotiques et aux mécanismes de défense de l'hôte. Les bactéries constituant la plaque dentaire libèrent en continu une certaine quantité de molécules comme l'acide propionique, l'acide butyrique, les lipopolysaccharides (LPS). En réponse, les mécanismes de défense innée (polynucléaires neutrophiles, macrophages, production de cytokines pro-inflammatoires), puis de défense acquise de l'hôte (lymphocytes B et T, production d'immunoglobulines) se mettent en place. Tous ces mécanismes de défense permettent ainsi de contrôler le développement de la plaque dentaire et de maintenir une homéostasie tissulaire (Dorschner et al. 2001). En présence d'une augmentation de la charge bactérienne et de modifications au sein de la plaque dentaire, les mécanismes de défense de l'hôte sont débordés et on assiste à une rupture de l'équilibre hôte-bactéries. On observe alors une libération accrue de cytokines pro-inflammatoires (IL-1 β , IL-6, IL-10, TNF α , INF γ , PGE2...), et d'un certain nombre de métallo-protéinases. Cela se traduit par les signes cliniques de la parodontite, la formation d'une poche parodontale et la destruction de l'os alvéolaire entourant les dents (Dorschner et al. 2001; Doucet et Lowenstein 2006). Les

facteurs de risque comme le tabac, le diabète ou l'obésité modifient le seuil d'équilibre entre les pathogènes de la plaque dentaire et les mécanismes de défense de l'hôte.

3.6. Facteurs de risque

3.6.1. Facteurs de risque vrais

Grâce à des études longitudinales, des facteurs de risque pour la parodontite ont été identifiés. Le tabagisme et le diabète constituent les 2 facteurs de risque vrais (Albandar et al. 2000; Baharin et al. 2006; Mattout et al. 2006; Preshaw et al. 2012).

3.6.1.1. Le tabac

Le tabac est un facteur de risque majeur de mortalité toutes causes confondues, de maladies cardiovasculaires, de cancers et de plusieurs maladies chroniques (Lockhart et al. 2012; Rezende et al. 2019). Ainsi, le tabagisme est largement considéré comme le facteur de risque environnemental le plus important pour la parodontite (Palmer et al. 2005; Bergström 2006).

Les données de la campagne nationale 2009-2010 du NAHNES ont révélé une prévalence de parodontite de 64,2 % chez les fumeurs actuels, contre 39,8 % parmi les non-fumeurs (Eke et al. 2012). Une méta-analyse de six études (Papapanou 1996) portant sur un total de 2361 sujets a montré une cohérence dans les résultats. Pour les six études incluses de cette méta-analyse, une estimation globale de l'odds ratio à 2,82 (intervalle de confiance de 95 %: 2,36–3.39) a été trouvée.

Le cigare et la pipe semblent avoir des effets sur le parodonte semblables à ceux des cigarettes (Krall et al. 2006).

Les effets indésirables entrent dans plusieurs catégories concernant l'effet de la cigarette sur :

- la microbiologie ;
- le débit sanguin gingival ;
- la phagocytose neutrophile polymorphonucléaire ;
- la production de cytokines (par exemple, interleukine-1) ;
- les sous-ensembles de lymphocytes T CD3, CD4 et CD8 + ;
- la guérison parodontale.

On a constaté que le tabagisme agit sur certains agents pathogènes, y compris *P. gingivalis*, *Treponema denticola* et *T. forsythia*, ce qui pourrait expliquer l'augmentation du risque de développement et de progression de maladie parodontale (Zambon et al. 1996). Cela a été confirmé par Haffajee & Socransky (Socransky et al. 1998).

Une autre série de preuves suggère que fumer conduit à une vasoconstriction périphérique, probablement associée à de faibles doses de nicotine (Loesche 1994; Morozumi et al. 2004). La vasoconstriction peut entraîner une réduction du saignement gingival et peut donc entraîner l'observation de gingivite et saignement gingival réduits chez les fumeurs par rapport aux non-fumeurs.

Un troisième élément de preuve liant le tabagisme à l'étiopathogénie de la maladie parodontale est que fumer modifie la fonction des neutrophiles, principalement par les effets de la nicotine. La nicotine améliore également la dégranulation des neutrophiles, rendant les neutrophiles plus sensible à la provocation bactérienne (Shaddox et Walker 2010). Les macrophages ont également été impliqués dans l'augmentation niveaux de TNF-alpha probablement en réponse à la présence de nicotine.



Figure 12. Photographie clinique d'un patient tabagique présentant une parodontite

Source : Courtoisie du Dr Carra

3.6.1.2. Le diabète

Le diabète interfère avec la maladie parodontale et inversement, il s'agit d'une relation bidirectionnelle avec le diabète augmentant le risque de parodontite et l'inflammation parodontale affectant négativement le contrôle glycémique (Preshaw et al. 2012).

Les études ont montré que chez les patients atteints de diabète de type 2, un contrôle glycémique plus faible conduit à la fois un risque accru de perte osseuse alvéolaire et progression plus sévère de la maladie parodontale par rapport à ceux qui n'ont pas le diabète de type 2 (OR = 2.90; 95 % CI: 1.40, 6.03) (Tsai et al. 2002). De plus, il peut y avoir un gradient, avec moins de risque pour la progression de la perte osseuse chez les diabétiques de type 2 équilibrés que chez les diabétiques non-équilibrés (Taylor et al. 1998). Ainsi les personnes avec un diabète peu contrôlé présentent un risque accru de parodontite et perte osseuse alvéolaire (Soskolne et Klingler 2001).

Dans l'ensemble, cependant, il y a une augmentation du taux de progression de la perte osseuse alvéolaire chez les personnes atteintes de diabète de type 2 par rapport à celles sans diabète (OR = 1.98 (95 % CI=1.22–3.21) (Bandyopadhyay et al. 2010).

Par ailleurs, une association a été démontré entre les parodontites sévères et les veinules rétiniennes plus large chez les patients diabétiques de type 2 (Boillot et al. 2015).



Figure 12. Photographie clinique d'abcès parodontal chez une patiente diabétique

Source : Courtoisie du Dr Carra

3.6.2. Facteurs de risque potentiels

Parmi les indicateurs de risque pour la parodontite, on retient l'obésité, le stress psychosocial, le vieillissement, des facteurs génétiques, des facteurs liés au statut démographique et socio-économique, et des facteurs locaux (tels que des facteurs iatrogènes ou morphologiques qui favorisent l'accumulation de la plaque) (Albandar 2002, 2005; Vettore et al. 2003; Boillot et al. 2011; Rangé et al. 2012).

3.6.2.1. L'obésité

Dans une revue récente, Linden et al. (Linden et al. 2013) ont conclu que la littérature soutient une association entre l'obésité et la maladie parodontale. Les sujets obèses ont un risque augmenté de parodontite. Une méta-analyse publiée en 2011 a montré un risque de survenue plus élevé de parodontite chronique chez les sujets obèses ou en surpoids (OR= 2,13 (IC95 % : 1,40 ; 3,26). Le risque d'être atteint d'une parodontite semble plus élevé chez les sujets obèses (OR= 1,81 (IC95 % : 1,42 ; 2,30), que chez les sujets en surpoids (OR= 1,27 (IC95 % : 1,06 ; 1,51) (Suvan et al. 2011). Le lien entre l'obésité et la parodontite pourrait s'expliquer par la production d'un certain nombre de cytokines par le tissu adipeux, dont TNF α et IL-6 qui seraient fréquemment retrouvées chez les sujets atteints d'une parodontite. Par ailleurs, les pathologies associées à l'obésité, comme le diabète de type 2, l'hypertension artérielle, pourraient également expliquer l'association entre l'obésité et la parodontite (Suresh et Mahendra 2014).

3.6.2.2. Le stress psychosocial

Warren et al. (Warren et al. 2014) passent en revue la littérature sur le rôle du stress chronique et de la dépression dans la maladie parodontale. Les auteurs concluent que les preuves disponibles soutiennent l'hypothèse que le stress et la dépression peuvent modifier la défense de l'hôte et la progression des infections parodontales chez les patients susceptibles à la parodontite. Cette conclusion est également conforme aux preuves

cliniques et expérimentales selon lesquelles le stress et la dépression retardent la cicatrisation des plaies (Kiecolt-Glaser et al. 1995; Bosch et al. 2007) (16, 76).

Par ailleurs le stress et la dépression sont souvent associés à changements dans les comportements liés à la santé, tels que l'hygiène, le tabagisme et le régime alimentaire.

Dans l'étude de Genco, un autre élément est à prendre en considération : la capacité à faire face au stimuli (Genco et Borgnakke 2013). Les études ont montré que les événements traumatisant de la vie augmentent le risque de maladie parodontale mais les personnes ayant la capacité de faire face à ce stimulus (coping) avaient réduit le rôle de l'évènement traumatisant dans la progression de la maladie parodontale (Hugoson et al. 2002).

3.6.2.3. Le vieillissement et les facteurs génétiques

Le vieillissement et les facteurs génétiques représentent des facteurs de risque non modifiables.

Le vieillissement est associé à un déclin de la santé mentale et physique ainsi qu'à une augmentation du risque de maladie chronique, y compris athérosclérose, cancer, diabète et parodontite (Singh et Newman 2011; Eke et al. 2012; Chung et al. 2017, 2017).

Avec l'âge l'exposition aux facteurs de risque est augmentée dans le temps. Des études ont cependant démontrées quea prévalence et la sévérité des parodontites augmentent avec l'âge (Eke et al. 2012) . De plus, le nombre de maladies chroniques observées chez les adultes augmente également avec l'âge (Schäfer et al. 2010), ce qui amènerait à un possible lien entre l'inflammation et les maladies liées à l'âge.

Concernant les facteurs génétiques, les études montrant que la génétique influe sur la santé parodontale concernent principalement les parodontites agressives. Les études d'agrégation familiale dans la parodontite chronique sont moins courantes. Cependant, une étude de Shearer et al. (Shearer et al. 2011) d'un groupe de 625 individus, a conclu que les parents ayant une mauvaise santé parodontale ont tendance à avoir une progéniture avec une mauvaise santé parodontale. Ils ont également constaté que l'histoire familiale est une représentation valable du partage génétique et du partage des facteurs environnementaux qui contribuent à l'état parodontal des individus.

4. Liens possibles entre DMLA et parodontites

4.1. Analyse de la littérature

De récentes études montrent une association entre la parodontite, en particulier la parodontite chronique (PC) et la DMLA. La première observation a été publiée en 2012 par Brzowska A et Pulchalska-Niedbał L (Brzowska et Puchalska-Niedbał 2012). Cette étude a montré que la plupart des patients avec DMLA avaient des lésions inflammatoires dans la cavité orale. La plupart de ces lésions étaient localisées au niveau du parodonte. L'étude a regroupé 56 patients âgés de 45 à 90 ans atteints de DMLA de forme sèche ou exsudative. Les patients ont été répartis en trois groupes selon l'âge :

- Le groupe I comprenait 13 patients âgés de 45 à 65 ans
- Le groupe II était constitué de 23 patients entre 66 et 75 ans
- Le groupe III était représenté par 20 patients de 76 à 90 ans

L'examen dentaire a compris l'anamnèse, l'analyse du nombre de dents, du parodonte et de la muqueuse buccale ainsi que la lecture de radiographie. Au total, 235 lésions ont été découvertes dans la cavité orale.

Le groupe I était principalement atteint de lésions pulpaires avec des dévitalisations incomplètes, des lésions apicales sur des dents non soignées endodontiquement.

Pour le groupe II, la plupart des lésions étaient parodontales avec la présence de 44 poches parodontales.

Le groupe III présentait aussi des lésions parodontales prédominantes avec 30 dents avec perte d'attache et poche parodontale et 18 pertes de dents.

Cette étude a donc montré que la plupart des patients atteints de DMLA avaient des lésions dans la cavité orale. La majorité de ces lésions étant localisées au niveau du parodonte.

Cet article a ouvert la voie à la recherche d'une association entre DMLA et parodontites.

Depuis cette étude pilote, on retrouve dans la littérature trois études épidémiologiques menées sur des échantillons représentatifs de la population Finlandaise, Américaine et Coréenne (Karesvuo et al. 2013; Wagley et al. 2015; Shin et al. 2017).

Karesvuo P et coll.(Karesvuo et al. 2013) ont étudié une population de 1 751 adultes en Finlande; 3 % des sujets se sont déclarés atteints de DMLA. A l'aide de questionnaires, ils ont noté le niveau d'éducation, la présence ou non de DMLA, les habitudes de vie comme le

tabac ; à l'aide de prises de sang ils ont analysé la CRP ainsi que le taux de cholestérol (HDL, LDL) ; à l'aide d'échantillons salivaires, ils ont étudié la présence de pathogènes buccaux chez tous les participants. Concernant l'examen de l'os alvéolaire, ils se sont appuyés sur des radiographies qu'ils ont réalisées.

Le test du χ^2 a montré que le groupe DMLA avait moins de dents et une perte de l'os alvéolaire plus importante comparé au groupe sans DMLA ($p < 0,01$). Dans le groupe DMLA, 18,9 % présentaient une perte osseuse alvéolaire, soit 13,5 % chez les femmes et 31,3 % chez les hommes. Les résultats étaient statistiquement significatifs seulement chez les hommes avec DMLA. Le taux de détection des organismes Gram- dans la salive ne différait pas entre les deux groupes.

Cette étude, qui est la première à établir une association épidémiologique entre DMLA et parodontite, reste néanmoins une étude rétrospective et transversale. Le groupe DMLA représentait seulement 3 % de sujets de la population étudiée. De plus, le diagnostic de DMLA n'a pas été réalisé par un ophtalmologiste, il a été réalisé grâce aux réponses au questionnaire des participants. Également, le diagnostic de la perte d'attache n'a pas été réalisé par moyen d'un sondage parodontal mais par des mesures sur des radiographies réalisées lors de l'étude. Malgré la bonne qualité des radiographies, cette méthode reste discutable pour établir un diagnostic de parodontite. Enfin, un ajustement insuffisant sur les facteurs de confusion a été remarqué dans les analyses statistiques.

En 2015, une autre étude épidémiologique a été publiée par Waglay S et coll. (Wagley et al. 2015) dans le journal *Rétina*. Il s'agit d'une étude chez plus de 8000 patients du National Health and Nutrition Examination Survey III. Les données ont été récoltées sur six ans entre 1988 et 1994. Ils ont recueilli les informations telles que l'âge, le sexe, le niveau d'éducation, le niveau de pauvreté, l'hypertension, l'indice de masse corporelle ainsi que le taux de CRP dans le sang. Le diagnostic de la DMLA était réalisé grâce à un fond d'œil d'un œil randomisé. Ils ont formé deux groupes en fonction de l'âge, un de 60 ans ou moins et un autre de plus de 60 ans. Le 42,08 % des sujets de 60 ans ou moins et le 68,25 % des sujets de plus de 60 ans étaient diagnostiqués avec une parodontite chronique (soit >10 % de sites avec une perte d'attache >3mm) suite à un examen parodontal (maximum 14 dents sur un patient). Les résultats attestent que l'association était indépendante pour les sujets de 60 ans ou moins avec un risque plus élevé de DMLA (OR=1.96, IC95 % : 1.22-3.14, P=0,006)

après ajustement sur les facteurs de risque potentiels. Dans cette étude transversale, le nombre de sujet est bien supérieur à celui des autres études. Sur 8208 participants, 11,45 % ont été diagnostiqué DMLA. De plus, ce diagnostic a été réalisé grâce à un fond d'œil et le diagnostic parodontal grâce à un sondage parodontal. Par contre, la limite de ces diagnostics est que le fond d'œil n'a été réalisé que sur un des deux yeux et que le sondage était incomplet (maximum 14 dents par participant).

Très récemment, une dernière étude épidémiologique a été publiée (Shin et al. 2017). Cette étude de la Korean National Health and Nutrition Examination Survey (KHANES) a inclus 13 072 adultes de plus de 40 ans. La prévalence de maladies parodontales suite à un examen parodontal était de 37,4 % et celle de DMLA suite à un fond d'œil était de 5,6 %. Seuls les participants entre 40 et 62 ans ou moins avaient plus de maladies parodontales que ceux sans DMLA. De plus, la même étude montrait une corrélation entre la sévérité de la parodontite chez les patients de 62 ans ou moins et la présence de DMLA. Précisément, les patients de 62 ans ou moins avec une parodontite sévère avaient 1,61 fois plus de risque d'avoir la DMLA (OR=1.61, IC95 % : 1.02-2.54,).

Cette étude a inclus un grand nombre de sujets, l'examen ophtalmologique a été réalisé par des ophtalmologistes formés ou par l'ophtalmologiste résident. Il a été réalisé sur minimum un œil (l'étude ne donne pas plus de détail à ce sujet). Quant à l'examen parodontal il a été réalisé par des dentistes formés. Le diagnostic de parodontite était établi lorsque le CPI (community periodontal index) était supérieur ou égal à 3. La définition de parodontite est donc différente à celle de l'étude précédente.

Auteurs	Brzowska A, Pulchalska- Niedbal L.	Karesvuo P et coll	Waglay S et coll	Shin et al
Année	2012	2013	2015	2017
Lieu	Pologne	Finlande	Etats- Unis	Corée
Type d'étude	Etude épidémiologique	Etude épidémiologique rétrospective et transversale	Etude épidémiologique rétrospective et transversale	Etude épidémiologique rétrospective et transversale
Nombre de sujets	56 sujets Atteints de DMLA de 45 à 90 ans	1751 adultes dont 3 % dans le groupe DMLA	8208 dont 11,45 % dans le groupe DMLA	13 072 sujets de plus de 40 ans dont 3,6 % de patients DMLA
Méthode Diagnostic DMLA		Autoévaluation à l'aide de questionnaire	Fond d'œil d'un œil randomisé	Fond d'œil par des ophtalmologistes formés sur un ou deux yeux
Méthode diagnostic parodontie	A l'aide de radiographies	A l'aide de radiographies	Examen parodontal partiel (maximum 14 dents par patient)	Examen parodontal par des dentistes formés
Définition parodontie			>10 % de sites avec une perte d'attache >3mm	CPI sup ou égal à 3
Résultats	La plupart des patients atteints de DMLA avaient des lésions dans la cavité orale, la majorité de ces lésions étant localisées au niveau du parodonte.	L'association entre la DMLA et la perte osseuse était statistiquement significative chez les hommes.	L'association était indépendante pour les sujets de 60 ans ou moins.	Les participants entre 40 et 62 ans ou moins avaient plus de maladies parodontales que ceux sans DMLA.

4.2. Plausibilité biologique de l'association entre parodontite chronique et dégénérescence maculaire liée à l'âge

Il a déjà été démontré qu'il y avait une association indépendante entre les parodontites et les maladies vasculaires avec des études identifiant les pathogènes buccaux et leurs composants dans les plaques d'athéroscléroses (Lockhart et al. 2012). Ces mêmes pathogènes ont été retrouvés dans les membranes néovasculaires de patients atteints de DMLA (Kalayoglu et al. 2005). De plus, l'accumulation de biofilm bactérien à proximité de la gencive entraîne une lésion du tissu parodontal due à une inflammation induite par des bactéries principalement les bactéries Gram- (Lockhart et al. 2012). Cette perte de tissu entraîne la formation de poches parodontales permettant l'introduction de pathogènes et de leurs composants actifs dans la circulation, ce qui pourrait induire une infection et une inflammation systémique (Hujoel et al. 2001). Cette séquence d'évènements serait à l'origine du lien entre les parodontites et les plaques d'athéroscléroses. Par ailleurs, la DMLA et les maladies vasculaires ont de nombreux facteurs de risques communs (Snow et Seddon 1999). Toutes ces informations encouragent à explorer le lien entre les parodontites et la DMLA.

De plus, il existe des preuves récentes montrant que certains modèles alimentaires peuvent être associés à une réduction du risque de DMLA. Chiu et coll. reportent que le modèle oriental d'alimentation caractérisé par des légumes, des fruits, du poisson est indépendamment associé à des faibles chances de DMLA contrairement au modèle occidental caractérisé par de la viande rouge, de la viande transformée (Chiu et al. 2014). De la même manière, certains modèles alimentaires ont été démontré comme associés avec une amélioration de la santé orale (Staufenbiel et al. 2013).

Malgré les récentes études observationnelles sur l'existence d'une association épidémiologique entre parodontites et DMLA, la comorbidité entre ces deux conditions n'a pas été évaluée sur le plan clinique. Il reste inconnu si l'association entre parodontite et DMLA est bidirectionnelle ou pas : si la DMLA peut influencer le développement ou la progression de la parodontite ou vice-versa, si la parodontite peut influencer l'évolution de la DMLA. La parodontite et la DMLA sont deux conditions très fréquemment observées dans la population générale adulte, en particulier après l'âge de 60 ans ; elles partagent des facteurs de risque communs et représentent des états d'inflammation systémique chronique

de bas grade associés avec une augmentation du stress oxydatif, et du risque cardiovasculaire (Kinane et Bouchard 2008; Paraskevas et al. 2008; D’Aiuto et al. 2010).

5. Présentation de l’étude

5.1. Plan expérimental

Il s’agit d’une étude prospective non-interventionnelle réalisée au sein du cabinet privé d’ophtalmologie de Paris (Centre Ophtalmologique d’Imagerie et de Laser, rue Antoine Bourdelle, 75015 Paris).

5.2. Objectif principal

L’objectif principal est d’évaluer la santé parodontale chez des patients venant consulter un centre d’ophtalmologie privé du 15ème arrondissement de Paris. Les patients seront divisés en 2 groupes en fonction du diagnostic de DMLA. Leur comparaison nous permettra d’évaluer l’état parodontal des patients atteints de DMLA vs. l’état parodontal des patients non-DMLA mais atteints d’autres pathologies ophtalmologiques.

Cette étude permettra de mettre en évidence le lien probable entre DMLA et parodontite et la grande prévalence de problèmes parodontaux chez les patients consultants un cabinet d’ophtalmologie.

5.3. Population d’étude

Il s’agit de patients consécutifs venant consulter le centre d’ophtalmologie du 15ème arrondissement de Paris pour une pathologie ophtalmologique.

5.3.1. Critères d’inclusion et non inclusion

Critères d’inclusion pour le groupe DMLA :

- Hommes et femmes âgés de plus de 18 ans ;

- Patients présentant une DMLA, qu'il s'agisse d'une forme de début (maculopathie liée à l'âge), forme atrophique constituée ou une forme exsudative ;
- Patients ayant donné leur consentement de participation par écrit.

Critères d'inclusion pour le groupe non-DMLA :

- Hommes et Femmes âgés de plus de 18 ans ;
- Patients consultant pour une maladie oculaire autre que la DMLA ;
- Patients ayant donné leur consentement de participation par écrit.

Critères de non inclusion

- Patients sous tutelle ou curatelle ;
- Patients édentés complets ou ayant moins de dix dents en bouche ;
- Tabagisme sévère (> 20 cigarettes/jour) ;
- Conditions de santé nécessitant une antibioprofylaxie avant l'examen parodontal ;
- Patients refusant de participer à l'étude ou de signer le consentement éclairé.

5.3.2. Définition du groupe test et du groupe témoin

Le groupe test (groupe DMLA) est composé de patients consécutifs atteints de DMLA consultant le cabinet d'ophtalmologie pour cette pathologie. Ils sont pour la plupart en cours de traitement. Pour chaque patient, le diagnostic a été posé par un ophtalmologiste spécialisé et les photographies du fond d'œil sont contenues dans les dossiers du cabinet.

Le groupe témoin (groupe non-DMLA) est composé de patients consultant pour une autre pathologie ophtalmologique que la DMLA.

Voici les affectations que possédaient les patients de ce groupe :

- La myopie pathologique se caractérise par différentes anomalies du fond d'œil : pâleur globale du fond d'œil, trop bonne visualisation des vaisseaux de la rétine, apparition de lignes de fragilité sous la rétine. Des complications sont possibles : épaissement de la rétine (fovéo-schisis), néo-vascularisation choroïdienne, ou encore décollement de rétine.

- Rétinopathie et maculopathie diabétique : le diabète atteint les petits capillaires de l'organisme. Au niveau de la rétine, cela peut se traduire par un œdème de la rétine lié à des fuites anormales au niveau des petits capillaires. Cet aspect est habituellement rencontré au niveau du centre de la rétine (maculopathie diabétique). La rétine périphérique peut être également atteinte avec une raréfaction capillaire et la disparition des capillaires périphériques. Cela aboutit à une ischémie rétinienne périphérique qui favorise l'apparition de vaisseaux anormaux (néo-vaisseaux pré-rétiniens ou pré-papillaires).
- Occlusion de la veine centrale la rétine : Maladie rétinienne d'apparition souvent rapide caractérisée par un ralentissement circulatoire plus ou moins important au niveau de la veine centrale de la rétine. Elle se manifeste par des hémorragies au fond d'œil et une dilatation des veines de la rétine. La maladie peut se compliquer d'un œdème de la macula et/ou d'une raréfaction des capillaires périphériques (ischémie rétinienne). Les occlusions de la veine centrale de la rétine imposent un bilan général en particulier un bilan des facteurs de risque de l'artério-sclérose.
- La chorio-rétinopathie séreuse centrale est une maladie pouvant survenir chez le sujet jeune comme chez des sujets plus âgés. Elle est caractérisée par des poussées de soulèvement de la rétine, liées à l'apparition d'un point de fuite. Il s'agit d'une rupture de la barrière hémato-rétinienne. La maladie est favorisée par le stress ou la prise de cortisone. Les poussées successives peuvent finir par altérer la rétine centrale et laisser des séquelles visuelles.
- Les macro-anévrismes artériels sont des dilatations de la paroi des artérols rétiniennes. La maladie est favorisée par l'hypertension artérielle et l'artério-sclérose. Elle survient habituellement chez des patients âgés. La dilatation de la paroi capillaire aboutit à la formation d'œdème et/ou d'hémorragies de la rétine.
- L'épithéliopathie rétinienne diffuse correspond à une forme chronique de chorio-rétinopathie séreuse centrale. Dans cette infection, des vaisseaux anormaux peuvent se développer, favorisés par l'existence des altérations pigmentaires multiples. On parle alors de néo-vaisseaux compliquant l'épithéliopathie rétinienne diffuse ou plutôt de néo-vaisseaux compliquant la pachychoïde.

5.3.3. Modalités de recrutement

Le recrutement se fera dans le cabinet privé du 15^{ème} arrondissement de Paris. Ce cabinet est composé de 6 ophtalmologistes spécialisés dans le diagnostic et le traitement de la DMLA. A leur arrivée, les patients venant consulter pour le traitement de la DMLA ou d'une autre maladie oculaire se verront proposer de participer à l'étude.

Sur une période de recrutement de 6 mois, nous prévoyons d'inclure une soixantaine de patients consécutifs.

5.4. Critères d'évaluation

5.4.1. Critère d'évaluation principal

Le critère d'évaluation principal est la mesure de la perte d'attache parodontale, calculé comme la profondeur de poche (mm) + la récession (mm) .

L'examen parodontal se fera à l'aide d'une sonde parodontale graduée. Cette sonde se place dans le sulcus (à l'interface entre la dent et la gencive) et permet de mesurer la profondeur au sondage et la récession de la gencive. Ce recueil se fera au cabinet d'ophtalmologie chez les patients ayant accepté de participer à l'étude et après leur rendez-vous prévu avec leur ophtalmologiste. Le recueil se fera en une seule fois sans nécessité de suivi. Suite à l'examen parodontal, une lettre sera remise aux participants en leur suggérant de consulter leur dentiste traitant si une parodontite sera détectée.

5.4.2. Critères d'évaluation secondaires

Les critères d'évaluation secondaires sont :

- Profondeur de poche ;
- Récession gingivale ;
- Mobilité dentaire ;
- Indice de plaque ;
- Indice de saignement ;
- Questionnaire de dépistage de parodontites (auto-évaluation) (Carra et al. 2018);

- Type de pathologie ophtalmologique ;
- Caractéristiques cliniques de la DMLA.

5.5. Déroulement de la recherche

Le patient arrive au cabinet dentaire pour sa consultation ophtalmologique. Il s'enregistre auprès de l'accueil. Il réalise sa consultation ophtalmologique. Les critères d'inclusion et non-inclusion sont vérifiés par l'ophtalmologiste avant de proposer au patient de participer à l'étude permettant de dépister la maladie parodontale. A la fin de sa consultation, l'ophtalmologiste lui propose alors de participer à cette étude ayant pour but de rechercher un lien entre la DMLA et les maladies parodontales. Il explique que cette étude se déroule dans la salle à côté, qu'elle dure une vingtaine de minutes et ne nécessite pas de suivi. L'étude comprend un bilan parodontal complet et un courrier destiné à son dentiste lui sera distribué si une maladie parodontale est découverte. Le patient qui accepte de participer à l'étude retournera en salle d'attente ou un temps de réflexion de participation à l'étude lui sera laissé. Il pourra ainsi prendre connaissance en salle d'attente d'une notice d'information de l'étude. S'il accepte de participer, un consentement éclairé à remplir et signer ainsi que le questionnaire de dépistage de maladies parodontales à remplir lui seront remis.

Puis le patient sera pris en charge dans une salle du cabinet pour la réalisation d'un examen parodontal complet qui permettra de déterminer la présence ou l'absence de parodontite.

Le patient s'assoit alors sur une chaise et l'étude lui est réexpliquée. Les feuilles qu'il a préalablement remplies sont récupérées. Pour les patients ayant du mal à lire, le questionnaire est rempli avec eux. Puis plusieurs informations sont recueillies telles que l'âge, le poids, la taille ainsi que toutes les informations apparaissant dans le tableau d'analyse. Ensuite, le bilan parodontal est réalisé à l'aide d'une sonde jetable et d'un miroir jetable. Le bilan se fait avec le patient assis avec comme éclairage celui de la salle et celui d'une lampe de poche. Les informations nécessaires au charting ont été enregistrées pour être retranscrites par la suite par l'examineur sur des fichiers Excel.

5.5.1. Examen ophtalmologique

L'examen ophtalmique comprend une photographie du fond d'œil ainsi qu'une tomographie à cohérence optique du fond d'œil. Ces examens sont déjà présents dans le dossier du patient et ont été réalisés au premier rendez-vous du patient au cabinet.

5.5.2. Examen parodontal

Tous les examens parodontaux seront réalisés par le même examinateur calibré avant le début de l'étude, avec un « gold standard » pour le sondage parodontale. Pendant l'examen parodontal complet, les paramètres suivants seront enregistrés à l'aide de l'instrumentation parodontale classique (miroir, sonde parodontale stérile, et éclairage adéquat):

- Nombre de dents
- Quantité de plaque dentaire, en utilisant le Plaque Index (PI) (% de sites dentaires en présentant de la plaque dentaire) (O'Leary, 1972) ;
- Récession gingivale (REC), enregistrée en millimètres à partir de la jonction email-cément de la dent jusqu'au marge gingivale ;
- Profondeur de poche (pocket depth, PD), enregistré en millimètres à partir du bord gingivale jusqu'au fond de la poche parodontale ;
- Niveau d'attache (attachement level, AL), calculé comme REC + PD ;
- Saignement au sondage (bleeding on probing, BOP), enregistré si présence de sang suite à l'insertion de la sonde parodontale (Mulhemann, 1971) ;
- Niveau de mobilité dentaire (Mulhemann, 1954).

Le temps estimé pour la réalisation de cet examen est environ 20 minutes. L'examen parodontal sera effectué chez tous les patients pour poser le diagnostic de parodontite pour en définir la sévérité ou définir l'absence de maladie parodontale.

Le patient peut décider à tout moment ou d'arrêter le sondage ou de ne plus participer à l'étude.

Si le patient présente une maladie parodontale non traitée par son dentiste, un courrier a été réalisé à l'attention de ce dernier en décrivant le stade de la maladie ainsi que la sévérité.

5.6. Recueil et analyse des données

5.6.1. Documents source

Les documents source étant définis comme tout document ou objet original permettant de prouver l'existence ou l'exactitude d'une donnée ou d'un fait enregistrés au cours de la recherche seront conservés pendant 15 ans par l'investigateur principal.

Liste de documents source :

- Questionnaire médical ;
- Questionnaire de dépistage de la maladie parodontale ;
- Photographie du fond d'œil ;
- Tomographie à cohérence optique du fond d'œil ;
- Consentement éclairé ;
- Analyse de l'état parodontal (charting).

5.6.2. Confidentialité des données

Les personnes chargées du contrôle de qualité d'une recherche impliquant la personne humaine (article L.1121-3 du code de la santé publique), prendront toutes les précautions nécessaires en vue d'assurer la confidentialité des informations relatives à la recherche, aux personnes qui s'y prêtent et notamment en ce qui concerne leur identité ainsi qu'aux résultats obtenus.

Ces personnes, au même titre que les investigateurs eux-mêmes, sont soumises au secret professionnel (selon les conditions définies par les articles 226-13 et 226-14 du code pénal).

Pendant la recherche impliquant la personne humaine ou à son issue, les données recueillies sur les personnes qui s'y prêtent et transmises au promoteur par les investigateurs (ou tous autres intervenants spécialisés) seront rendues non identifiables. Chaque patient participant à l'étude sera tout de suite rendu enregistré par un numéro codé propre à la recherche indiquant l'ordre d'inclusion des sujets.

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

5.6.3. Analyses statistiques

Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel SPSS (IBM Statistics, Version 23 for Macintosh). Les variables continues sont présentées comme moyenne (écart type) et les variables catégorielles comme fréquence et proportion (n et %). La comparaison entre le groupe DMLA et non-DMLA a été faite par test de chi-deux et Mann-Whitney. Des modèles de régression logistique et ANCOVA ont été réalisés pour contrôler les facteurs de confusion.

5.7. Considérations éthiques

Le comité d'éthique Fédération France Macula est un comité indépendant regroupant un réseau d'ophtalmologiste spécialisé dans le domaine de la macula médicale. Ce comité a été contacté par le promoteur. Le protocole de recherche leur a été communiqué. Le comité a donné son accord pour l'étude le 03/10/2018.

Cette étude devra être conduite conformément aux standards internationalement reconnus des Bonnes Pratiques Cliniques (comme définies par les Bonnes Pratiques Cliniques ICH E6, 1 May 1996), en accord avec la Déclaration d'Helsinki et les réglementations locales. Notamment, l'étude sera conduite conformément au Code de la Santé Publique (CSP).

Traitements des données (CNIL)

Le traitement des données à caractère personnel de cette recherche est réalisé conformément au chapitre IX de la loi du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, modifiée (articles 53 à 61). Il s'agit d'une recherche peu interventionnelle de type MR-1 Recherches dans le domaine de la santé avec recueil du consentement. L'étude a donc été déclarée à la CNIL en engagement de conformité, elle est enregistrée sous le n°2208716.

5.8. Résultats

Nous avons noté 60 % de refus de participer à l'étude avec comme principale raison un manque de temps. La plupart des patients avaient quelque chose de prévu après le rendez-vous, pour les autres certains avaient un taxi qui les attendait et d'autres avaient un trop long temps de transport et ne voulaient pas rester d'avantage. Parmi les raisons secondaires, nous trouvons des patients ayant peur du dentiste et ne voulant pas réaliser un examen des gencives et d'autres patients qui se faisaient déjà suivre régulièrement chez leur dentiste et n'ayant pas envie d'un contrôle dentaire supplémentaire.

Parmi les patients ayant accepté l'examen parodontal (70 au total), six patients ont été exclu car ils présentaient moins de 10 dents en bouche. Deux patients ont souhaité interrompre le charting en cours car ils trouvaient cela trop inconfortable. Nous avons ainsi pu inclure 62 patients : 43 ayant la DMLA et 19 témoins.

5.8.1. Analyses descriptives de l'échantillon étudié

Sur 62 participants, 69,35 % ont été diagnostiqués avec une DMLA par des ophtalmologistes spécialisés. La Table 1 présente les caractéristiques de base de la population globale. L'âge moyen était de $79,42 \pm 7,97$ ans et la prévalence de parodontite était de 17,7 % pour les parodontites légères, 22,6 % pour les parodontites modérées et de 59,7 % pour les parodontites sévères.

Globalement, il s'agit d'une population âgée, principalement composée de retraitées, comportant à peu près autant d'hommes que de femmes. Ils ont pour la majorité fait des études avec 62,9 % ayant fait deux années d'étude après le bac ou plus. Au niveau de la santé générale, 40,3 % présentent une pathologie cardiovasculaire, 19,4 % sont diabétiques, 54,8 % présentent de l'hypertension et 19,4 % prennent actuellement des antidépresseurs. Au niveau des habitudes de vie, la population est peu fumeuse et mange en moyenne près de deux fruits frais et deux légumes par jour. D'un point de vue dentaire, ils ont pour la plupart un dentiste traitant (87,1 %) et le visitent en moyenne une fois par an. Malgré cela, 59,7 % ont été diagnostiqué comme présentant une parodontite sévère.

La Table 2 présente les caractéristiques de base dans le groupe DMLA et dans le groupe non-DMLA. Une différence significative a été observée entre les deux groupes au niveau de l'âge, les patients avec DMLA étaient plus âgés que les personnes sans DMLA avec un âge moyen de 81,49 ans comparé à 74,74 ans ($p=0,002$). De plus, le groupe DMLA comprend plus d'anciens fumeurs mais moins de fumeurs que le groupe non-DMLA ($p=0,027$). Aucune différence n'a été observée entre les deux groupes pour le sexe, le poids, la dépression, les pathologies cardiovasculaires, les catégories socioprofessionnelles, le niveau d'étude, le dentiste traitant, le nombre de visites par an chez le dentiste, les difficultés d'alimentation ainsi que les habitudes alimentaires (poissons, légumes). Par ailleurs, une différence significative a été observée pour les compléments alimentaires qui sont davantage pris par les patients DMLA ($p=0,002$).

Table 1- Caractéristiques sociodémographiques et clinique de la population d'étude

Variable	Population (n = 62)
Age [moyenne (écart type)]	79.42(7.97)
Homme [n(%)]	22 (35.5)
IMC [moyenne (écart type)]	24.71(3.7)
IMC \geq 30 kg/m ² [n(%)]	6(9.7)
Tabac :	
-ancien fumeur [n(%)]	28(45.2)
-fumeur actuel [n(%)]	3(4.8)
-non fumeur [n(%)]	31(50)
Dépression (n=22)	
-historique de dépression [n(%)]	10(16.1)
-dépression actuelle [n(%)]	12(19.4)
-absence de dépression [n(%)]	40(64.5)
Pathologie cardiovasculaire [n(%)]	25(40.3)
Diabète [n(%)]	12(19.4)
Hypertension [n(%)]	34(54.8)

Catégorie socio-professionnelle [n(%)]	
-retraite [n(%)]	58(93.5)
-employé [n(%)]	4(6.5)
-chômage [n(%)]	0
Niveau d'étude [n(%)]	
-Moins que le bac [n(%)]	23(37.1)
-Bac +2 [n(%)]	13(21.0)
-Bac >2 [n(%)]	26(41.9)
Dentiste traitant [n(%)]	54(87.1)
Nombre de fois par an chez le dentiste [moyenne (écart type)]	1.11(1.07)
Difficulté d'alimentation [n(%)]	
-Toujours [n(%)]	0
-Des fois [n(%)]	26(41.9)
-Jamais [n(%)]	36(58.1)
Nombre de poissons par semaine [moyenne (écart type)]	1.73(1.24)
Nombre de légumes par jour [moyenne (écart type)]	1.9(1.05)
Nombre de fruits frais par jour [moyenne (écart type)]	1.9(1.03)
Compléments alimentaires [n(%)]	28(45.2)
Diagnostic DMLA [moyenne (écart type)]	43(69.4)
Diagnostic parodontal :	
-Légère [moyenne (écart type)]	11(17.7)
-Modérée [moyenne (écart type)]	14(22.6)
-Sévère [moyenne (écart type)]	37(59.7)

Table 2. Caractéristiques sociodémographiques et clinique du groupe DMLA vs. Non-DMLA

Variables	Groupe non-DMLA (n =19)	Groupe DMLA (n=43)	Valeur p
Age [moyenne (écart type)]	74.74(7.62) (64 à 89)	81.49(7.29) (60 à 97)	0.002
Homme [n(%)]	9(47.4)	13(30.2)	0.252
IMC [moyenne (écart type)]	25.33(3.1)	24.44(3.94)	0.187
IMC ≥ 30 kg/m ² [n(%)]	1(5.3)	5(11.6)	0.657
Tabac :			0.027
-ancien fumeur [n(%)]	8(42.1)	20(46.5)	
-fumeur actuel [n(%)]	3(15.8)	0	
-non fumeur [n(%)]	8(42.1)	23(53.5)	
Dépression (n=22)			0.301
-historique de dépression [n(%)]	1(5.3)	9(20.9)	
-dépression actuelle [n(%)]	4(21.1)	8(18.6)	
-absence de dépression [n(%)]	14(73.7)	26(60.5)	
Pathologie cardiovasculaire [n(%)]	7(36.8)	18(41.9)	0.784
Diabète [n(%)]	4(21.1)	8(18.6)	0.822
Hypertension [n(%)]	9(47.4)	25(58.1)	0.581
Catégorie socio-professionnelle [n(%)]			0.580
-retraite [n(%)]	17(89.5)	41(95.3)	
-employé [n(%)]	2(10.5)	2(4.7)	
-chômage [n(%)]	0	0	
Niveau d'étude [n(%)]			1.000
-Moins que le bac [n(%)]	7(36.8)	16(37.2)	
-Bac +2 [n(%)]	4(21.1)	9(20.9)	
-Bac >2 [n(%)]	8(42.1)	18(41.9)	
Dentiste traitant [n(%)]	17(89.5)	37(86)	1.000
Nombre de fois par an chez le dentiste [moyenne (écart type)]	1.11(0.65)	1.12(1.121)	0.495
Difficulté d'alimentation [n(%)]			0.403
-Toujours [n(%)]	0	0	
-Des fois [n(%)]	6(31.6)	20(46.5)	
-Jamais [n(%)]	13(68.4)	23(53.5)	

Nombre de poissons par semaine [moyenne (écart type)]	1.42(1.17)	1.86(1.26)	0.088
Nombre de légumes par jour [moyenne (écart type)]	1.63(0.76)	2.02(1.14)	0.347
Nombre de fruits frais par jour [moyenne (écart type)]	1.58(1.01)	2.05(1.02)	0.112
Compléments alimentaires [n(%)]	3(15.8)	25(58.1)	0.002

Les valeurs p significatives sont indiquées en gras.

La Table 3 présente la comparaison de l'atteinte parodontale entre les deux groupes. On observe en moyenne un nombre de dents (24,53 vs 22,65), un indice de plaque (30,34 vs 34,67) ainsi qu'un indice de saignement (13,6 vs 19,32) plus élevé chez les patients non-DMLA. Les patients DMLA présentent plus de parodontites sévères que les patients non-DMLA (24 vs 13). Cependant, les différences ne sont pas significatives.

Par ailleurs, la perte d'attache à 3-4 mm était significativement associée à la DMLA ($p=0,01$) dans l'analyse univariée et après ajustement pour âge et le tabac. Par ailleurs, la profondeur de poche à 5 mm était significativement associée au groupe DMLA après ajustement des variables pour âge et tabac ($p=0,042$).

Table 3. Variables parodontales du groupe DMLA vs. Non-DMLA

Variable	Groupe témoin sans DMLA (n =19)	Groupe DMLA (n=43)	Valeur p	Valeur p ajustée sur âge et tabac
Parodontite [n(%)]			0.616	0.854
-Légère	3(15.8)	8(18.6)		
-Modérée	3(15.8)	11(25.6)		
-Sévère	13(68.4)	24(55.8)		
Nombre de dents [moyenne (écart type)]	24.53(3.5)	22.65(5.43)	0.279	0.492
Plaque index [moyenne (écart type)]	34.67(18.82)	30.34(22.50)	0.432	0.275
BOP [moyenne (écart type)]	19.32(23.73)	13.6(16.71)	0.641	0.194
% sites PA : 1-2mm	42.25(24.66)	41.06(18.80)	0.631	0.769
% sites PA : 3-4mm	37.47(12.71)	46.75(12.71)	0.01	0.039
% sites PA : >5mm	20.28(19.32)	11.96(10.17)	0.205	0.102
% sites PD : <4mm	99.32(41.5)	105.28(31.22)	0.647	0.443
% sites PD : =4mm	20.58(13.26)	17.12(17.11)	0.176	0.497
% sites PD : =5mm	18.11(15.55)	9.53(10)	0.07	0.042
% sites PD : >5mm	9.47(14.55)	4.81(7.63)	0.184	0.225

Les valeurs p significatives sont indiquées en gras.

La Table 4 reporte les réponses au questionnaire d'auto-évaluation de la maladie parodontale. Cliniquement, aucune différence n'a pas été établie dans le diagnostic clinique de parodontite sévère. Le score PESS ne prouve pas non plus de différence entre les deux groupes.

Table 4. Analyse les réponses au questionnaire d'auto-évaluation de la maladie parodontale.

Questions d'auto-évaluation	Population d'étude (n=62)	Avec DMLA	NON-DMLA	Valeur de p	Valeur de p ajustée pour le sexe et l'âge
1. Pensez-vous avoir une maladie des gencives ? n (%)					
Oui	15(24.2)	9(20.9)	6(31.6)	0.471	0.695
Non	40(64.5)	28(65.1)	12(63.2)		
Ne sais pas	7(11.3)	6(14.0)	1(5.3)		
2. En général, comment évaluez-vous la santé de vos dents et de vos gencives ? n (%)					
Excellente	1(1.6)	1(2.3)	0(0.0)	0.648	0.572
Très bonne	5(8.1)	5(11.6)	0(0.0)		
Bonne	28(45.2)	19(44.2)	9(47.4)		
Acceptable	18(29)	11(25.6)	7(36.8)		
Mauvaise	6(9.7)	4(9.3)	2(10.5)		
Ne sais pas	4(6.5)	3(7.0)	1(5.3)		
3. Avez-vous déjà eu un traitement pour une maladie des gencives de type détartrage avec surfaçage, parfois appelé « nettoyage profond » ? n (%)					
Oui	18(29)	12(27.9)	6(31.6)	0.947	0.678
Non	41(66.1)	29(67.4)	12(63.2)		
Ne sais pas	35(4.8)	2(4.7)	1(5.3)		
4. Avez-vous déjà eu une dent qui bouge sans qu'il ait eu de choc ? n (%)					
Oui	23(37.1)	18(41.9)	5(26.3)	0.189	0.061
Non	36(58.1)	22(51.2)	14(73.7)		
Ne sais pas	35(4.8)	3(7.0)	0(0.0)		
5. Avez-vous déjà été alerté par un dentiste que vous perdez de l'os autour de vos dents ?					
Oui	9(14.5)	5(11.6)	4(21.1)	0.276	0.696
Non	49(79)	34(79.9)	15(78.9)		
Ne sais pas	4(6.5)	4(9.3)	0(0.0)		

6. Au cours des 3 derniers mois, avez-vous remarqué quelque chose d'anormal sur l'une de vos dents (douleur, gencive gonflée, mauvais goût...) ?					
Oui	13(21)	11(25.6)	2(10.5)	0.406	0.196
Non	46(74.2)	30(69.8)	16(84.2)		
Ne sais pas	3(4.8)	2(4.7)	1(5.3)		
7. En dehors du brossage habituel, combine de jours au cours de la dernière semaine avez-vous utilisé un moyen complémentaire (fil dentaire, bossettes interdentaires hydropulseur, etc...) pour nettoyer vos dents ?					
Nombre de jours moyen	2.5(3.13)	2.37(3.06)	2.79(3.36)	0.606	0.642
Jamais	34(54.8)	24(55.8)	10(52.6)		
Une fois ou +	28(45.2)	38(61.3)	52(83.9)		
8. En dehors du brossage habituel, combien de jours au cours de la dernière semaine avez-vous utilisé un bain de bouche ou un autre produit de rinçage pour soigner vos gencives ?					
Nombre de jours moyen	1.24(2.38)	1.58(2.59)	0.47(1.64)	0.0069	0.494
Jamais	46(74.2)	29(67.4)	17(89.5)		
Une fois ou plus	16(25.7)	33(53.2)	45(72.6)		
9. Est-ce que vos gencives ont saigné récemment ?					
Oui	10(16.1)	5(11.6)	5(26.3)	0.294	0.331
Non	51(82.3)	37(86.0)	14(73.7)		
Ne sais pas	1(1.6)	1(2.3)	0(0.0)		
10. Avez-vous des bourrages alimentaires entre vos dents ?					
Oui	49(79)	31(72.1)	18(94.7)	0.126	0.151
Non	11(17.7)	10(23.3)	1(5.3)		
Ne sais pas	2(3.2)	2(4.7)	0(0.0)		
11. Avez-vous remarqué que vos dents se déchaussent ?					
Oui	16(25.8)	8(18.6)	8(42.1)	0.049	0.673
Non	39(62.9)	28(65.1)	11(57.9)		
Ne sais pas	7(11.3)	7(16.3)	0(0.0)		
12. Avez-vous remarqué que vos gencives se rétractent ?					
Oui	14(22.6)	8(18.6)	6(31.6)	0.273	0.606
Non	39(62.9)	27(62.8)	12(63.9)		
Ne sais pas	9(14.5)	8(18.6)	1(5.3)		

Calcul du PESS :

Selon le score PESS (valeur seuil ≥ 5) :

- 32 patients DMLA, (74,4 %) auraient un diagnostic de parodontite sévère
- 14 patients non DMLA, (73,7 %) auraient un diagnostic de parodontite sévère

Avec $p=1$ et $p=0,657$ après ajustement de l'âge et du tabac

Le PESS est un outil diagnostique basé sur le questionnaire français d'autoévaluation. Le PESS est constitué des questions n°2, n°3, n°4, n°5 et n°6, de l'âge et du tabagisme. Différents points sont attribués sur ces questions en fonction des réponses. Le PESS va de 0 à 13. La valeur seuil pour différencier les individus atteints de parodontite sévère est ≥ 5 points.

Ainsi dans notre étude, le score PESS ne prouve pas de différence dans le diagnostic clinique.

5.9. Discussion

5.9.1. Analyse de la littérature sur le sujet

Dans cette étude, les participants atteints de DMLA avaient plus de perte d'attache à 3-4 mm que les participants du groupe non-DMLA après ajustement sur l'âge et le tabac. Aucune différence significative n'est observée pour le diagnostic de parodontite sévère. Le questionnaire d'autoévaluation de la maladie parodontale corrobore les résultats cliniques. D'autres études ont évalué l'association entre des paramètres de santé orale et la DMLA. Dans l'étude de Brzozowska, 56 personnes étaient atteintes de DMLA, de nombreuses lésions étaient observées dans la cavité orale, la majorité de ces lésions se situaient au niveau du parodonte (Brzozowska et Puchalska-Niedbał 2012). Le faible échantillon et l'impossibilité à délimiter les variables ont limité les conclusions de ces découvertes. Karesvuo et coll. ont aussi reporté la relation entre la cavité orale et la DMLA à partir d'une étude comprenant 1751 participants dont 3 % ayant la DMLA (Karesvuo et al. 2013). Ils ont noté une relation indépendante entre la DMLA et la parodontite chez les hommes. Cependant le diagnostic parodontal était basé sur des radiographies et le diagnostic ophtalmologique a été réalisé par autoévaluation. Une troisième étude réalisée aux États Unis par Waglay et coll. a trouvé une association indépendante entre la DMLA et la parodontite pour les sujets de 60 ans et moins (Wagley et al. 2015). Cette étude a incorporé 8208 participants dont 11,45 % ayant la DMLA. Cependant, le diagnostic ophtalmologique a été réalisé à partir d'un fond d'œil d'un seul œil randomisé et le diagnostic parodontal à

partir d'un sondage partiel (maximum 14 dents par patients). Les diagnostics sont donc réalisés par plusieurs examinateurs.

La dernière étude abordant le lien entre la DMLA et la parodontite a été réalisée par Shin et coll. en Corée à partir de 13072 sujets dont 3,6 % ayant la DMLA (Shin et al. 2017). Le diagnostic ophtalmologique a été réalisé à partir de fond d'œil réalisé par des ophtalmologistes formés sur un œil ou deux. Et le diagnostic parodontal par des dentistes formés. Ils ont trouvé une association entre les deux maladies chez les patients ayant entre 40 et 62 ans.

Notre étude est une étude prospective avec des patients consécutifs vus dans un cabinet spécialisé. Elle se distingue par la réalisation des diagnostics spécifiques : le diagnostic ophtalmologique a été réalisé par des ophtalmologistes spécialisés dans la DMLA avec présence d'images de fond d'œil pour chaque patient. Et le diagnostic parodontal a été réalisé par un seul examinateur calibré qui a réalisé un sondage parodontal de la bouche complète. Cependant, les résultats que nous avons trouvés sont contrastés. En effet, d'un côté nous observons une perte d'attache à 3-4 mm significativement plus importante chez les patients ayant la DMLA, ce qui coïncide avec les résultats présents dans la littérature. D'un autre côté, la profondeur de poche à 5 mm était significativement plus importante dans le groupe non-DMLA. Les patients DMLA auraient ainsi plus de récession et moins de profondeur de poche. Une hypothèse possible à ce résultat serait que ces patients sont des patients consciencieux vis-à-vis de leur santé, ils suivent et traitent régulièrement leur maladie. Ils prennent de façon quotidienne des compléments alimentaires qui ont un effet positif sur les poches parodontales grâce à leurs effets anti-inflammatoires (Calder 2013). Il est donc possible qu'il fasse plus attention à leur santé générale incluant leur santé dentaire. Ils auraient donc déjà été soignés pour leur parodontite, c'est pourquoi ils auraient plus de perte d'attache et moins de profondeur de poche. Pour démêler ce lien, il faudrait prendre des patients venant d'être diagnostiqués DMLA et n'ayant pas encore appliqué les nouvelles habitudes de vie conseillées pour ralentir la progression de la maladie (compléments alimentaire, régime alimentaire...)

Nos résultats encouragent à des analyses complémentaires sur un plus grand nombre de patients.

5.9.2. Limites de l'étude et difficultés rencontrées

Parmi les limites de l'étude, on retrouve principalement un échantillon de faible taille. On note par ailleurs une différence significative d'âge entre les deux groupes, cela s'explique par la difficulté dans une structure spécialisée en DMLA d'avoir des patients âgés consultant pour autre chose que la DMLA.

Par ailleurs, l'étude a été réalisée dans un centre privé réalisant pour ses actes courants des dépassements d'honoraires. Il se pourrait donc que le niveau socioculturel de ses patients soit plus élevé que dans la population générale. Cependant cet élément n'affecte pas les différences observées entre les 2 groupes.

Lors de cette étude, la difficulté a été rencontrée dans le recrutement du groupe témoin non-DMLA. En effet, la plupart des patients consultant le cabinet sont atteints de DMLA et les personnes consultant pour un autre motif ne constituent qu'une minorité de ces patients. De plus, l'information aux patients stipulant une recherche d'un lien entre DMLA et parodontie, l'acceptation du protocole est apparue plus difficile chez les patients n'ayant pas de DMLA.

6. Conclusions

Notre travail s'est porté entre la relation entre la maladie parodontale et la DMLA. Nous avons analysé la relation dans la littérature entre ces deux pathologies. Les publications sur ce sujet restent peu nombreuses mais démontrent néanmoins d'une association indépendante entre ces deux maladies. Nous avons réalisé une étude prospective sur des patients consécutifs d'un cabinet d'ophtalmologie privé Parisien. Notre étude reste néanmoins une étude pilote avec ses limites propres. Cependant, nous avons montré une association significative entre la DMLA et les parodontites avec des patients DMLA ayant plus de perte d'attache de 3-4mm que le groupe témoin.

Ces résultats préliminaires encouragent à la réalisation d'études prospectives plus larges, justifiées par l'importance épidémiologique et l'impact sur la santé publique de ces deux affections fréquentes et potentiellement sévères.

7. Bibliographie

- Age-Related Eye Disease Study Research Group. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report no. 8. *Arch Ophthalmol.* 2001;119(10):1417-36.
- Albandar JM. Global risk factors and risk indicators for periodontal diseases. *Periodontol* 2000. 2002;29:177-206.
- Albandar JM. Epidemiology and risk factors of periodontal diseases. *Dent Clin North Am.* 2005;49(3):517-32.
- Albandar JM, Streckfus CF, Adesanya MR, Winn DM. Cigar, Pipe, and Cigarette Smoking as Risk Factors for Periodontal Disease and Tooth Loss. *J Periodontol.* 2000;71(12):1874-81.
- Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol.* 1999;4(1):1-6.
- Arnault E, Barrau C, Nanteau C, Gondouin P, Bigot K, Viénot F, et al. Phototoxic action spectrum on a retinal pigment epithelium model of age-related macular degeneration exposed to sunlight normalized conditions. *PLoS One.* 2013;8(8):e71398.
- Baharin B, Palmer RM, Coward P, Wilson RF. Investigation of periodontal destruction patterns in smokers and non-smokers. *J Clin Periodontol.* 2006;33(7):485-90.
- Bandyopadhyay D, Marlow NM, Fernandes JK, Leite RS. Periodontal disease progression and glycaemic control among Gullah African Americans with type-2 diabetes. *J Clin Periodontol.* 2010;37(6):501-9.
- Beatty S, Koh H, Phil M, Henson D, Boulton M. The role of oxidative stress in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol.* 2000;45(2):115-34.
- Beatty S, Murray IJ, Henson DB, Carden D, Koh H, Boulton ME. Macular pigment and risk for age-related macular degeneration in subjects from a Northern European population. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2001;42(2):439-46.
- Bergström J. Periodontitis and smoking: an evidence-based appraisal. *J Evid Based Dent Pract.* 2006;6(1):33-41.
- Bird AC, Bressler NM, Bressler SB, Chisholm IH, Coscas G, Davis MD, et al. An international classification and grading system for age-related maculopathy and age-related macular degeneration. The International ARM Epidemiological Study Group. *Surv Ophthalmol.* 1995;39(5):367-74.
- Boillot A, Bouchard P, Moss K, Offenbacher S, Czernichow S. Periodontitis and retinal microcirculation in the Atherosclerosis Risk in Communities study. *J Clin Periodontol.* 2015;42(4):342-9.
- Boillot A, El Halabi B, Batty GD, Rangé H, Czernichow S, Bouchard P. Education as a Predictor of Chronic Periodontitis: A Systematic Review with Meta-Analysis Population-Based Studies. *PLoS ONE.* 2011;6(7):e21508.
- Bosch JA, Engeland CG, Cacioppo JT, Marucha PT. Depressive symptoms predict mucosal wound healing. *Psychosom Med.* 2007;69(7):597-605.
- Bouchard P. *Parodontologie & dentisterie implantaire.* Paris: Lavoisier; 2015.
- Bourgeois D, Bouchard P, Mattout C. Epidemiology of periodontal status in dentate adults in France, 2002–2003. *J Periodontal Res.* 2007;42(3):219-27.
- Brantley MA, Fang AM, King JM, Tewari A, Kymes SM, Shiels A. Association of complement factor H and LOC387715 genotypes with response of exudative age-related macular degeneration to intravitreal bevacizumab. *Ophthalmology.* 2007;114(12):2168-73.
- Bressler NM, Bressler SB. Preventative ophthalmology. Age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 1995;102(8):1206-11.
- Bressler SB, Muñoz B, Solomon SD, West SK. Racial differences in the prevalence of age-related macular degeneration: the Salisbury Eye Evaluation (SEE) Project. *Arch Ophthalmol.* 2008;126(2):241-5.

- Brown DM, Kaiser PK, Michels M, Soubrane G, Heier JS, Kim RY, et al. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med.* 2006;355(14):1432-44.
- Brown MM, Brown GC, Sharma S, Busbee B, Brown H. Quality of life associated with unilateral and bilateral good vision. *Ophthalmology.* 2001;108(4):643-7.
- Brzozowska A, Puchalska-Niedbał L. Oral status as a potential source of infection in AMD patients--introduction. *Klin Oczna.* 2012;114(1):29-32.
- Calder PC. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and inflammatory processes: nutrition or pharmacology?. *Br J Clin Pharmacol.* 2013;75(3):645-62.
- Carra MC, Gueguen A, Thomas F, Pannier B, Caligiuri G, Steg PG, et al. Self-report assessment of severe periodontitis: Periodontal screening score development. *J Clin Periodontol.* 2018;45(7):818-31.
- Caton JG, Armitage G, Berglundh T, Chapple ILC, Jepsen S, Kornman KS, et al. A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions – Introduction and key changes from the 1999 classification. *J Clin Periodontol.* 2018;45(S20):S1-8.
- Chen H, Yu K-D, Xu G-Z. Association between variant Y402H in age-related macular degeneration (AMD) susceptibility gene CFH and treatment response of AMD: a meta-analysis. *PloS One.* 2012;7(8):e42464.
- Chia E-M, Wang JJ, Rochtchina E, Smith W, Cumming RR, Mitchell P. Impact of bilateral visual impairment on health-related quality of life: the Blue Mountains Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004;45(1):71-6.
- Chiu C-J, Chang M-L, Zhang FF, Li T, Gensler G, Schleicher M, et al. The Relationship of Major American Dietary Patterns to Age-related Macular Degeneration. *Am J Ophthalmol.* 2014;158(1):118-27.
- Chung S-D, Hu C-C, Lin H-C, Kao L-T, Huang C-C. Increased fall risk in patients with neovascular age-related macular degeneration: a three-year follow-up study. *Acta Ophthalmol (Copenh).* 2017;95(8):e800-1.
- Cohen SY, Bulik A, Tadayoni R, Quentel G. Visual hallucinations and Charles Bonnet syndrome after photodynamic therapy for age related macular degeneration. *Br J Ophthalmol.* 2003;87(8):977-9.
- Cugini C, Klepac-Ceraj V, Rackaityte E, Riggs JE, Davey ME. *Porphyromonas gingivalis*: keeping the pathos out of the biont. *J Oral Microbiol.* 2013;5:19804 [Epub].
- D'Aiuto F, Nibali L, Parkar M, Patel K, Suvan J, Donos N. Oxidative Stress, Systemic Inflammation, and Severe Periodontitis. *J Dent Res.* 2010;89(11):1241-6.
- Delcourt C, Carrière I, Delage M, Barberger-Gateau P, Schalch W, POLA Study Group. Plasma lutein and zeaxanthin and other carotenoids as modifiable risk factors for age-related maculopathy and cataract: the POLA Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006;47(6):2329-35.
- Delyfer M-N, Buaud B, Korobelnik J-F, Rougier M-B, Schalch W, Etheve S, et al. Association of macular pigment density with plasma ω -3 fatty acids: the PIMAVOSA study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53(3):1204-10.
- Dorschner RA, Pestonjamas VK, Tamakuwala S, Ohtake T, Rudisill J, Nizet V, et al. Cutaneous injury induces the release of cathelicidin anti-microbial peptides active against group A *Streptococcus*. *J Invest Dermatol.* 2001;117(1):91-7.
- Doucet P, Lowenstein M. Activation de l'ostéoclasie par les endotoxines bactériennes au cours des maladies parodontales. *Med Sci.* 2006;22(6-7):614-20.
- Eke PI, Dye BA, Wei L, Thornton-Evans GO, Genco RJ. Prevalence of periodontitis in adults in the United States: 2009 and 2010. *J Dent Res.* 2012;91(10):914-20.
- Elnér VM. Retinal pigment epithelial acid lipase activity and lipoprotein receptors: effects of dietary omega-3 fatty acids. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 2002;100:301-38.
- Evans JR. Risk factors for age-related macular degeneration. *Prog Retin Eye Res.* 2001;20(2):227-53.
- Ferris FL, Davis MD, Clemons TE, Lee L-Y, Chew EY, Lindblad AS, et al. A simplified severity scale for age-related macular degeneration: AREDS Report No. 18. *Arch Ophthalmol.* 2005;123(11):1570-4.

- Fontenot JL, Bona MD, Kaleem MA, McLaughlin WM, Morse AR, Schwartz TL, et al. Vision Rehabilitation Preferred Practice Pattern. *Ophthalmology*. 2018;125(1):228-78.
- Freund KB, Zweifel SA, Engelbert M. Do we need a new classification for choroidal neovascularization in age-related macular degeneration?. *Retina Phila Pa*. 2010;30(9):1333-49.
- Gale CR, Hall NF, Phillips DIW, Martyn CN. Lutein and zeaxanthin status and risk of age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44(6):2461-5.
- Genco RJ, Borgnakke WS. Risk factors for periodontal disease. *Periodontol 2000*. 2013;62(1):59-94.
- Goodman M, Bostick RM, Dash C, Flanders WD, Mandel JS. Hypothesis: oxidative stress score as a combined measure of pro-oxidant and antioxidant exposures. *Ann Epidemiol*. 2007;17(5):394-9.
- Green WR, Enger C. Age-related macular degeneration histopathologic studies. The 1992 Lorenz E. Zimmerman Lecture. *Ophthalmology*. 1993;100(10):1519-35.
- Haddad S, Chen CA, Santangelo SL, Seddon JM. The genetics of age-related macular degeneration: a review of progress to date. *Surv Ophthalmol*. 2006;51(4):316-63.
- Haffajee AD, Socransky SS. Microbial etiological agents of destructive periodontal diseases. *Periodontol 2000*. 1994;5:78-111.
- Haffajee AD, Socransky SS, Ebersole JL, Smith DJ. Clinical, microbiological and immunological features associated with the treatment of active periodontitis lesions. *J Clin Periodontol*. 1984;11(9):600-18.
- Haines JL, Hauser MA, Schmidt S, Scott WK, Olson LM, Gallins P, et al. Complement factor H variant increases the risk of age-related macular degeneration. *Science*. 2005;308(5720):419-21.
- Hajishengallis G, Darveau RP, Curtis MA. The keystone-pathogen hypothesis. *Nat Rev Microbiol*. 2012;10(10):717-25.
- Hammond BR, Ciulla TA, Snodderly DM. Macular pigment density is reduced in obese subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2002;43(1):47-50.
- Ho L, van Leeuwen R, Witteman JCM, van Duijn CM, Uitterlinden AG, Hofman A, et al. Reducing the genetic risk of age-related macular degeneration with dietary antioxidants, zinc, and ω -3 fatty acids: the Rotterdam study. *Arch Ophthalmol*. 2011;129(6):758-66.
- Hodge WG, Schachter HM, Barnes D, Pan Y, Lowcock EC, Zhang L, et al. Efficacy of omega-3 fatty acids in preventing age-related macular degeneration: a systematic review. *Ophthalmology*. 2006;113(7):1165-72.
- Holtfreter B, Albandar JM, Dietrich T, Dye BA, Eaton KA, Eke PI, et al. Standards for reporting chronic periodontitis prevalence and severity in epidemiologic studies: Proposed standards from the Joint EU/USA Periodontal Epidemiology Working Group. *J Clin Periodontol*. 2015;42(5):407-12.
- Holz FG, Bindewald-Wittich A, Fleckenstein M, Dreyhaupt J, Scholl HPN, Schmitz-Valckenberg S, et al. Progression of geographic atrophy and impact of fundus autofluorescence patterns in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2007;143(3):463-72.
- Hugoson A, Ljungquist B, Breivik T. The relationship of some negative events and psychological factors to periodontal disease in an adult Swedish population 50 to 80 years of age. *J Clin Periodontol*. 2002;29(3):247-53.
- Hujoel PP, White BA, García RI, Listgarten MA. The dentogingival epithelial surface area revisited. *J Periodontal Res*. 2001;36(1):48-55.
- Jonasson F, Arnarsson A, Eiríksdóttir G, Harris TB, Launer LJ, Meuer SM, et al. Prevalence of Age-related Macular Degeneration in Old Persons. Age, Gene/Environment Susceptibility Reykjavik Study. *Ophthalmology*. 2011;118(5):825-30.
- Kalayoglu MV, Bula D, Arroyo J, Gragoudas ES, D'Amico D, Miller JW. Identification of *Chlamydia pneumoniae* within human choroidal neovascular membranes secondary to age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2005;243(11):1080-90.

- Karesvuo P, Gursoy UK, Pussinen PJ, Suominen AL, Huumonen S, Vesti E, et al. Alveolar bone loss associated with age-related macular degeneration in males. *J Periodontol*. 2013;84(1):58-67.
- Kiecolt-Glaser JK, Marucha PT, Malarkey WB, Mercado AM, Glaser R. Slowing of wound healing by psychological stress. *Lancet Lond Engl*. 1995;346(8984):1194-6.
- Kinane D, Bouchard P. Periodontal diseases and health: Consensus Report of the Sixth European Workshop on Periodontology. *J Clin Periodontol*. 2008;35(s8):333-7.
- Klein BE, Klein R, Lee KE. Reproductive exposures, incident age-related cataracts, and age-related maculopathy in women: the beaver dam eye study. *Am J Ophthalmol*. 2000;130(3):322-6.
- Klein R, Chou C-F, Klein BEK, Zhang X, Meuer SM, Saaddine JB. Prevalence of age-related macular degeneration in the US population. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960*. 2011;129(1):75-80.
- Klein R, Klein BEK, Wong TY, Tomany SC, Cruickshanks KJ. The association of cataract and cataract surgery with the long-term incidence of age-related maculopathy: the Beaver Dam eye study. *Arch Ophthalmol*. 2002;120(11):1551-8.
- Krall EA, Dietrich T, Nunn ME, Garcia RI. Risk of tooth loss after cigarette smoking cessation. *Prev Chronic Dis*. 2006;3(4):A115.
- Lechanteur YTE, van de Camp PL, Smailhodzic D, van de Ven JPH, Buitendijk GHS, Klaver CCW, et al. Association of Smoking and CFH and ARMS2 Risk Variants With Younger Age at Onset of Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *JAMA Ophthalmol*. 2015;133(5):533-41.
- Leveziel N, Zerbib J, Richard F, Querques G, Morineau G, Fremeaux-Bacchi V, et al. Genotype-phenotype correlations for exudative age-related macular degeneration associated with homozygous HTRA1 and CFH genotypes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49(7):3090-4.
- Linden GJ, Lyons A, Scannapieco FA. Periodontal systemic associations: review of the evidence. *J Clin Periodontol*. 2013;40(S14):S8-19.
- Lindhe J, Nyman S. The effect of plaque control and surgical pocket elimination on the establishment and maintenance of periodontal health. A longitudinal study of periodontal therapy in cases of advanced disease. *J Clin Periodontol*. 1975;2(2):67-79.
- Lockhart PB, Bolger AF, Papapanou PN, Osinbowale O, Trevisan M, Levison ME, et al. Periodontal disease and atherosclerotic vascular disease: does the evidence support an independent association?: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2012;125(20):2520-44.
- Loe H, Theilade E, Jensen SB. Experimental gingivitis in man. *J Periodontol*. 1965;36:177-87.
- Loesche WJ. Periodontal disease as a risk factor for heart disease. *Compend Newtown Pa*. 1994;15(8):976-86.
- Ma L, Dou H-L, Wu Y-Q, Huang Y-M, Huang Y-B, Xu X-R, et al. Lutein and zeaxanthin intake and the risk of age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *Br J Nutr*. 2012;107(3):350-9.
- Marsh PD, Moter A, Devine DA. Dental plaque biofilms: communities, conflict and control. *Periodontol 2000*. 2011;55(1):16-35.
- Mattout C, Bourgeois D, Bouchard P. Type 2 diabetes and periodontal indicators: epidemiology in France 2002–2003. *J Periodontol Res*. 2006;41(4):253-8.
- Merle BMJ, Benlian P, Puche N, Bassols A, Delcourt C, Souied EH, et al. Circulating omega-3 Fatty acids and neovascular age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014;55(3):2010-9.
- Merle BMJ, Maubaret C, Korobelnik J-F, Delyfer M-N, Rougier M-B, Lambert J-C, et al. Association of HDL-related loci with age-related macular degeneration and plasma lutein and zeaxanthin: the Alienor study. *PloS One*. 2013;8(11):e79848.
- Millen AE, Volland R, Sondel SA, Parekh N, Horst RL, Wallace RB, et al. Vitamin D Status and Early Age-Related Macular Degeneration in Postmenopausal Women. *Arch Ophthalmol*. 2011;129(4):481-9.
- Morozumi T, Kubota T, Sato T, Okuda K, Yoshie H. Smoking cessation increases gingival blood flow and gingival crevicular fluid. *J Clin Periodontol*. 2004;31(4):267-72.
- Offenbacher S, Barros SP, Beck JD. Rethinking Periodontal Inflammation. *J Periodontol*. 2008;79(S8):1577-84.

- Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD, Balmes J, Cullen MR, Glass A, et al. Effects of a combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 1996;334(18):1150-5.
- Page RC. Gingivitis. *J Clin Periodontol.* 1986;13(5):345-59.
- Palmer RM, Wilson RF, Hasan AS, Scott DA. Mechanisms of action of environmental factors--tobacco smoking. *J Clin Periodontol.* 2005;32(S6):180-95.
- Papapanou PN. Periodontal diseases: epidemiology. *Ann Periodontol.* 1996;1(1):1-36.
- Paraskevas S, Huizinga JD, Loos BG. A systematic review and meta-analyses on C-reactive protein in relation to periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2008;35(4):277-90.
- Preshaw PM, Alba AL, Herrera D, Jepsen S, Konstantinidis A, Makrilakis K, et al. Periodontitis and diabetes: a two-way relationship. *Diabetologia.* 2012;55(1):21-31.
- Ragot JP, Imbert S. Les gingivites. *Actual Odonto-Stomatol.* 2004;226:133-51.
- Rangé H, Léger T, Huchon C, Ciangura C, Diallo D, Poitou C, et al. Salivary proteome modifications associated with periodontitis in obese patients. *J Clin Periodontol.* 2012;39(9):799-806.
- Reynolds MA. Modifiable risk factors in periodontitis: at the intersection of aging and disease. *Periodontol 2000.* 2014;64(1):7-19.
- Rezende LFM de, Lee DH, Louzada ML da C, Song M, Giovannucci E, Eluf-Neto J. Proportion of cancer cases and deaths attributable to lifestyle risk factors in Brazil. *Cancer Epidemiol.* 2019;59:148-57.
- Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med.* 2006;355(14):1419-31.
- Schäfer I, von Leitner E-C, Schön G, Koller D, Hansen H, Kolonko T, et al. Multimorbidity patterns in the elderly: a new approach of disease clustering identifies complex interrelations between chronic conditions. *PLoS One.* 2010;5(12):e15941.
- Scholl HPN, Fleckenstein M, Fritsche LG, Schmitz-Valckenberg S, Göbel A, Adrion C, et al. CFH, C3 and ARMS2 Are Significant Risk Loci for Susceptibility but Not for Disease Progression of Geographic Atrophy Due to AMD. *PLoS ONE.* 2009;4(10):e7418.
- Seddon JM, Cote J, Rosner B. Progression of age-related macular degeneration: association with dietary fat, transunsaturated fat, nuts, and fish intake. *Arch Ophthalmol.* 2003;121(12):1728-37.
- Seddon JM, George S, Rosner B, Rifai N. Progression of age-related macular degeneration: prospective assessment of C-reactive protein, interleukin 6, and other cardiovascular biomarkers. *Arch Ophthalmol.* 2005;123(6):774-82.
- Shaddox LM, Walker CB. Treating chronic periodontitis: current status, challenges, and future directions. *Clin Cosmet Investig Dent.* 2010;2:79-91.
- Shearer DM, Thomson WM, Caspi A, Moffitt TE, Broadbent JM, Poulton R. Intergenerational continuity in periodontal health: findings from the Dunedin Family History Study. *J Clin Periodontol.* 2011;38(4):301-9.
- Shin YU, Lim HW, Hong EH, Kang MH, Seong M, Nam E, et al. The association between periodontal disease and age-related macular degeneration in the Korea National health and nutrition examination survey. *PLoS ONE.* 2017;96(14):e6418.
- Singh T, Newman AB. Inflammatory markers in population studies of aging. *Ageing Res Rev.* 2011;10(3):319-29.
- Smith W, Assink J, Klein R, Mitchell P, Klaver C, Klein B. Risk factors for age-related macular degeneration: Pooled findings from three continents. *Ophtalmology.* 2011;108(4):697-704.
- Snow KK, Seddon JM. Do age-related macular degeneration and cardiovascular disease share common antecedents?. *Ophthalmic Epidemiol.* 1999;6(2):125-43.
- Socransky SS, Haffajee AD, Cugini MA, Smith C, Kent RL. Microbial complexes in subgingival plaque. *J Clin Periodontol.* 1998;25(2):134-44.

- Soskolne WA, Klinger A. The relationship between periodontal diseases and diabetes: an overview. *Ann Periodontol.* 2001;6(1):91-8.
- Souied EH, Delcourt C, Querques G, Bassols A, Merle B, Zourdani A, et al. Oral docosahexaenoic acid in the prevention of exudative age-related macular degeneration: the Nutritional AMD Treatment 2 study. *Ophthalmology.* 2013;120(8):1619-31.
- Staufenbiel I, Weinspach K, Förster G, Geurtsen W, Günay H. Periodontal conditions in vegetarians: a clinical study. *Eur J Clin Nutr.* 2013;67(8):836-40.
- Stein JD, Brown MM, Brown GC, Hollands H, Sharma S. Quality of life with macular degeneration: perceptions of patients, clinicians, and community members. *Br J Ophthalmol.* 2003;87(1):8-12.
- Suresh S, Mahendra J. Multifactorial Relationship of Obesity and Periodontal Disease. *J Clin Diagn Res.* 2014;8(4):ZE01-3.
- Suvan J, D'Aiuto F, Moles DR, Petrie A, Donos N. Association between overweight/obesity and periodontitis in adults. A systematic review. *Obes Rev.* 2011;12(5):381-404.
- Taylor GW, Burt BA, Becker MP, Genco RJ, Shlossman M. Glycemic control and alveolar bone loss progression in type 2 diabetes. *Ann Periodontol.* 1998;3(1):30-9.
- Tsai C, Hayes C, Taylor GW. Glycemic control of type 2 diabetes and severe periodontal disease in the US adult population. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2002;30(3):182-92.
- Varma R, Foong AWP, Lai M-Y, Choudhury F, Klein R, Azen SP. Four-year incidence of age-related macular degeneration: the los angeles latino eye study. *Am J Ophthalmol.* 2010;149(5):741-51.
- Vettore MV, Leão ATT, Monteiro Da Silva AM, Quintanilha RS, Lamarca GA. The relationship of stress and anxiety with chronic periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2003;30(5):394-402.
- Wagley S, Marra KV, Salhi RA, Gautam S, Campo R, Veale P, et al. Periodontal disease and age-related macular degeneration: Results From the National Health and Nutrition Examination Survey III. *Retina.* 2015;35(5):982-8.
- Warren KR, Postolache TT, Groer ME, Pinjari O, Kelly DL, Reynolds MA. Role of chronic stress and depression in periodontal diseases. *Periodontol 2000.* 2014;64(1):127-38.
- Wolff B, De Bats F, Tick S, Cornut P-L, Souied É, Cohen SY. Update from France Macula Federation: Diagnosis of wet AMD. *J Fr Ophtalmol.* 2018;41(9):857-61.
- Yanagi Y, Mohla A, Lee W-K, Lee SY, Mathur R, Chan CM, et al. Prevalence and Risk Factors for Nonexudative Neovascularization in Fellow Eyes of Patients With Unilateral Age-Related Macular Degeneration and Polypoidal Choroidal Vasculopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2017;58(9):3488-95.
- Zambon JJ, Grossi SG, Machtei EE, Ho AW, Dunford R, Genco RJ. Cigarette smoking increases the risk for subgingival infection with periodontal pathogens. *J Periodontol.* 1996;67(S10):1050-4.

8. Annexes

CLINIQUE OPHTALMOLOGIQUE UNIVERSITAIRE DE CRETEIL
Université Paris Est
40 avenue de Verdun 94010 CRETEIL Cedex - Tél. : 01 45 17 52 66 - Fax : 01 45 17 52 27
Professeur Eric SOUÏED
Chef de Service

Professeur Eric Haim SOUÏED
Faculté de Médecine Henri Mondor
Docteur en Médecine, Docteur ès Sciences
Ancien Fellow, Jules Stein Eye Institute, UCLA, Los Angeles, USA
Associate Professor at University of Hainan, Chine
Visiting full professor at Sackler University, Tel Aviv, Israel



Créteil, le 03/10/2018

Cher Dr Salomon-Yves Cohen,

L'étude que souhaite entreprendre votre équipe : « Association entre la dégénérescence maculaire liée à l'âge et les parodontites », avec pour promoteur, l'association CIL-ASSOC, et pour principal investigateur, le Dr Salomon Yves Cohen, ne comporte aucune mise en cause des règles scientifiques et médicales d'éthique, telles qu'elles sont acceptées en France.

Le ou les auteurs de cette étude sont donc autorisés à se prévaloir de cette situation qui a été soumise au Comité, pour une publication dans les journaux scientifiques nationaux ou internationaux.

Créteil, le 03 Octobre 2018.

~~Professeur Eric SOUÏED
Service Universitaire d'Ophthalmologie
CENTRE HOSPITALIER INTERCOMMUNAL
40 avenue de Verdun - 94010 CRETEIL
Tél. 01 45 17 52 66~~

Date :

NIP

1. Pensez-vous avoir une **maladie des gencives** ?
 Oui *Non* *Ne sais pas* *Ne souhaite pas répondre*
2. En général, comment évaluez-vous la **santé de vos dents et de vos gencives**?
 Excellente *Très bonne* *Bonne* *Acceptable* *Mauvaise* *Ne sais pas* *Ne souhaite pas répondre*
3. Avez-vous déjà eu un traitement pour une maladie des gencives de type **détartrage avec surfaçage**, parfois appelé « nettoyage profond » ?
 Oui *Non* *Ne sais pas* *Ne souhaite pas répondre*
4. Avez-vous déjà eu une **dent qui bouge** sans qu'il y ait eu un choc ?
 Oui *Non* *Ne sais pas* *Ne souhaite pas répondre*
5. Avez-vous déjà été alerté par un dentiste que vous **perdez de l'os autour de vos dents** ?
 Oui *Non* *Ne sais pas* *Ne souhaite pas répondre*
6. Au cours des 3 derniers mois, avez-vous remarqué **quelque chose d'anormal sur l'une de vos dents** (douleur, gencive gonflée, mauvais goût, etc.) ?
 Oui *Non* *Ne sais pas* *Ne souhaite pas répondre*
7. En dehors du brossage habituel, **combien de jours** au cours de la dernière semaine avez-vous utilisé un **moyen complémentaire** (fil dentaire, brossettes interdentaires, hydropulseur, etc...) pour nettoyer vos dents ?
Nombre de jours : 0 1 2 3 4 5 6 7 *Ne souhaite pas répondre*
8. En dehors du brossage habituel, **combien de jours** au cours de la dernière semaine avez-vous utilisé un **bain de bouche** ou un autre **produit de rinçage** pour soigner vos gencives ?
Nombre de jours : 0 1 2 3 4 5 6 7 *Ne souhaite pas répondre*
9. Est-ce que **vos gencives ont saigné** récemment ?
 Oui *Non* *Ne sais pas* *Ne souhaite pas répondre*
10. Avez-vous des **bourrages alimentaires** entre vos dents?
 Oui *Non* *Ne sais pas* *Ne souhaite pas répondre*
11. Avez-vous remarqué que vos **dents se déchaussent** ?
 Oui *Non* *Ne sais pas* *Ne souhaite pas répondre*
12. Avez-vous remarqué que **vos gencives se rétractent** ?
 Oui *Non* *Ne sais pas* *Ne souhaite pas répondre*

LETTRE D'INFORMATION

Madame, Monsieur,

Dans le cadre de ma thèse en chirurgie dentaire, je vous offre la possibilité de bénéficier d'un examen de dépistage dentaire approfondi avant ou après votre rendez-vous ophtalmologique. Cet examen clinique, effectué par une dentiste, consiste à enregistrer l'état des tissus qui entourent vos dents et permettent leur ancrage.

L'examen a pour but de dépister les maladies des gencives (maladies parodontales) qui sont à la base de nombreux problèmes dentaires, tels que le saignement des gencives, la mauvaise haleine, le déchaussement de dents, qui peuvent aboutir à la perte des dents.

Nous recherchons si il existe un lien entre les problèmes ophtalmiques et les problèmes dentaires.

Cet examen est indolore et dure environ 20 minutes.

A la suite de l'examen un document conseillant de consulter votre praticien traitant vous sera remis dans le cas où une maladie parodontale ou toute autre anomalie serait dépistée dans votre bouche.

CONSENTEMENT A LA RECHERCHE

Association DMLA et parodontites

Le Médecin investigateur Docteur Cohen m'a proposé de participer à la recherche mentionnée ci-dessus.

J'ai été informé(e) de l'objectif, de la durée des modalités de réalisation de cette recherche biomédicale ainsi que des conditions de ma participation, de mes droits et j'ai pu poser toutes les questions que je souhaitais et j'ai reçu des réponses adaptées.

J'ai bénéficié d'un temps de réflexion suffisant pour prendre ma décision de participer à cette recherche.

J'ai compris que je suis libre de refuser de participer à cette recherche sans aucun préjudice pour moi, que je pouvais retirer mon consentement à tout moment sans avoir à me justifier et sans conséquence sur la suite de ma prise en charge.

J'ai noté que les données recueillies lors de cette recherche demeureront strictement confidentielles et ne pourraient être consultées que par l'investigateur et son équipe médicale, des personnes mandatées par le promoteur et soumises au secret professionnel, et des personnes mandatées par les autorités sanitaires et judiciaires.

J'accepte le traitement informatisé des données nominatives qui me concernent en conformité avec les dispositions de la loi 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés et des lois subséquentes qui l'ont modifiée.

J'ai noté, en particulier, que je pourrai exercer mon droit d'accès et de rectification garanti par les articles 39 et 40 de cette loi en m'adressant auprès du médecin qui me suit dans le cadre de cette recherche et qui connaît mon identité.

Je souhaite que mon médecin traitant soit averti de ma participation : oui non

Docteur.....Adresse.....
.....

Je souhaite que les résultats principaux de la recherche me soient communiqués

J'accepte de façon libre et volontaire de participer à la présente recherche.

A remplir <u>par le(a) patient(e)</u> :	<i>(mentions obligatoires)</i> Date Signature
A remplir <u>par l'investigateur</u> :	<i>(mentions obligatoires)</i> Date Signature

CONSEIL MEDICAL

**Centre
d'Ophtalmologie et de laser**

11 rue Antoine Bourdelle

75015 Paris

Date : / /

Madame, Monsieur,

Suite à l'examen de dépistage des maladies parodontales effectué ce jour dans le cadre d'une thèse en chirurgie dentaire, je vous conseille de contacter votre praticien traitant afin de faire pratiquer les soins nécessaires.

Très cordialement

Caroline Cohen

Les opinions émises dans les dissertations présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, sans aucune approbation ni improbation de la Faculté de Chirurgie dentaire.

COHEN CHETBOUN Caroline. Association entre la dégénérescence maculaire liée à l'âge et les parodontites. 2019. 73 p.: ill., tabl. Réf. Biblio. : 55-60.

Sous la direction du Dr Maria Clotilde CARRA

Th : Chir Dent. : Paris 7 : année 2019

RESUME :

Cette thèse aborde les notions fondamentales de la maladie parodontale et de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA). Elle a ensuite pour objectif d'analyser la littérature explorant le lien entre les parodontites et la DMLA. Les publications sur ce sujet restent peu nombreuses mais suggèrent néanmoins une association indépendante entre ces deux maladies. Ensuite, elle apportera de nouvelles données à la littérature en présentant les résultats d'une étude prospective menée pour évaluer l'association entre ces deux affections fréquentes, potentiellement sévères. Une étude pilote cas-témoin a été réalisée dans un cabinet privé d'ophtalmologie spécialisé dans le diagnostic et le traitement de la DMLA (Paris, 75015). Nous avons évalué l'état parodontal chez 43 patients atteints de DMLA et 19 patients non atteints de DMLA. Un examen du fond d'œil et un examen parodontal complet ont été réalisés chez tous les participants. Les résultats montrent que les patients atteints de DMLA ont un pourcentage de site avec une perte d'attache de 3-4 mm supérieure à celle des patients non-DMLA (47 % vs. 38 %, respectivement [P=0.039]).

Cependant, aucune différence significative n'a été observée concernant le diagnostic clinique de parodontite sévère. Nos résultats encouragent à des analyses complémentaires sur un plus grand nombre de patients pour élucider le lien entre DMLA et parodontite.

TITRE en anglais :

ASSOCIATION BETWEEN AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION AND PARODONTITIS

DISCIPLINE : PARODONTOLOGIE

MOTS-CLES Français :

Dégénérescence maculaire (FMeSH), parodontite (FMeSH), littérature de revue (FMeSH), ophtalmologie (FMeSH)

MOTS-CLES Anglais :

Macular degeneration (MeSH), periodontitis (MeSH), review literature as topic (MeSH), ophtalmology (MeSH)
