

UNIVERSITE DE LILLE

FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE

Année de soutenance : 2022

N° :

THESE POUR LE

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

Présentée et soutenue publiquement le 23 mai 2022

Par Lidia ROMAN

Née le 12 décembre 1991 à Bacioi, République de MOLDAVIE

ETAT PARODONTAL DES PATIENTS ATTEINTS DE MALADIES INFLAMMATOIRES
CHRONIQUES DE L'INTESTIN : REVUE DE LITTERATURE

JURY

Président : Madame le Professeur Caroline DELFOSSE

Assesseurs : Monsieur le Docteur Xavier COUTEL

Madame le Docteur Marie DUBAR

Monsieur le Docteur Kevimy AGOSSA

Président de l'Université	:	Pr. J-C. CAMART
Directeur Général des Services de l'Université	:	M-D. SAVINA
Doyen UFR3S	:	Pr. D. LACROIX
Directrice des Services d'Appui UFR3S	:	G. PIERSON
Doyen de la Faculté d'Odontologie-UFR3S	:	Pr. C. DELFOSSE
Responsable des Services	:	M. DROPSIT
Responsable de la Sclolarité	:	G. DUPONT

PERSONNEL ENSEIGNANT DE LA FACULTE.

PROFESSEURS DES UNIVERSITES :

P. BEHIN	Prothèses
T. COLARD	Fonction-Dysfonction, Imagerie, Biomatériaux
C. DELFOSSE	Responsable du Département d'Odontologie PédiatriqueDoyen de la faculté d'Odontologie – UFR3S
E. DEVEAUX	Dentisterie Restauratrice Endodontie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

K. AGOSSA	Parodontologie
T. BECAVIN	Dentisterie Restauratrice Endodontie
A. BLAIZOT	Prévention, Epidémiologie, Economie de la Santé, Odontologie Légale.
P. BOITELLE	Prothèses
F. BOSCHIN	Responsable du Département de Parodontologie
E. BOCQUET	Responsable du Département d' Orthopédie Dento-Faciale
C. CATTEAU	Responsable du Département de Prévention, Epidémiologie, Economie de la Santé, Odontologie Légale.
X. COUTEL	Biologie Orale
A. de BROUCKER	Fonction-Dysfonction, Imagerie, Biomatériaux
M. DEHURTEVENT	Prothèses
T. DELCAMBRE	Prothèses
F. DESCAMP	Prothèses
M. DUBAR	Parodontologie
A. GAMBIEZ	Dentisterie Restauratrice Endodontie
F. GRAUX	Prothèses

P. HILDELBERT	Responsable du de Dentisterie Endodontie	Département Restauratrice
C. LEFEVRE	Prothèses	
J.L. LEGER	Orthopédie Dento-Faciale	
M. LINEZ	Dentisterie Restauratrice Endodontie	
T. MARQUILLIER	Odontologie Pédiatrique	
G. MAYER	Prothèses	
L. NAWROCKI	Responsable du Département de Chirurgie Orale Chef du Service d'Odontologie A. Caumartin - CHRU Lille	
C. OLEJNIK	Responsable du Département de Biologie Orale	
W. PACQUET	Fonction-Dysfonction, Imagerie, Biomatériaux	
P. ROCHER	Fonction-Dysfonction, Imagerie, Biomatériaux	
L. ROBBERECHT	Dentisterie Restauratrice Endodontie	
M. SAVIGNAT	Responsable du Département des Fonction- Dysfonction, Imagerie, Biomatériaux	
T. TRENTESAUX	Odontologie Pédiatrique	
J. VANDOMME	Responsable du Département de Prothèses	

Réglementation de présentation du mémoire de Thèse

Par délibération en date du 29 octobre 1998, le Conseil de la Faculté de Chirurgie Dentaire de l'Université de Lille a décidé que les opinions émises dans le contenu et les dédicaces des mémoires soutenus devant jury doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'ainsi aucune approbation, ni improbation ne leur est donnée.

Remerciements,

Aux Membres du Jury

Madame la Professeure Caroline DELFOSSE

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier des CSERD

Section Développement, Croissance et Prévention

Département Odontologie Pédiatrique

Docteur en Chirurgie Dentaire

Doctorat de l'Université de Lille 2 (mention Odontologie)

Habilitation à Diriger des Recherches (Université Clermont Auvergne)

Diplôme d'Université « Sédation consciente pour les soins bucco-dentaires »

Diplôme d'Université « Gestion du stress et de l'anxiété »

Diplôme d'Université « Compétences cliniques en sédation pour les soins dentaires »

Diplôme Inter Universitaire « Pédagogie en sciences de la santé »

Formation Certifiante en Education Thérapeutique du Patient

Responsable du Département d'Odontologie Pédiatrique

Vous m'avez fait le grand honneur d'accepter de présider ce jury et je vous en remercie. Veuillez trouver dans ce travail le témoignage de mon plus grand respect.

Monsieur le Docteur Xavier COUTEL

Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier des CSERD

Section Chirurgie Orale, Parodontologie, Biologie Orale

Département Biologie Orale

Docteur en Chirurgie Dentaire – UFR d’Odontologie de Lille

Docteur en Sciences de la Vie et de la Santé - Université de Lille

Master Recherche « Sciences, Technologies, Santé (STS), mention « Biologie Cellulaire, Physiologie et Pathologies (BCPP) », Spécialité « Biologie, Biomorphologie, Bio-ingénierie du squelette (B3) », Université Paris Descartes

Ancien Assistant Hospitalo-Universitaire des CSERD de Lille

Lauréat de l’Académie Nationale de Chirurgie Dentaire.

Je suis très honorée que vous ayez accepté de participer à ce jury. Veuillez trouver dans ce travail le témoignage de mes sentiments les plus respectueux.

Madame le Docteur Marie DUBAR

Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier des CSERD

Section Chirurgie Orale, Parodontologie, Biologie Orale

Département Parodontologie

Docteur en Chirurgie Dentaire

Spécialiste qualifiée en Médecine Bucco-Dentaire

Docteur de l'Université de Lorraine – mention Sciences de la vie et de la santé

Master Recherche Biosciences et Ingénierie de la Santé – spécialité Biotechnologies

Moléculaires et Bio-ingénierie Physiopathologie et Thérapeutique

Diplôme Inter-Universitaire en pédagogie médicale

Certificat d'Etudes Supérieures en Parodontologie

Assesseur à la Pédagogie

Je suis sensible à l'honneur que vous me faites de participer à ce jury et j'espère qu'il saura retenir votre intérêt. Veuillez trouver ici le témoignage de mon profond respect.

Monsieur le Docteur Kevimy AGOSSA

Maître de Conférences des Universités – Praticien hospitalier des CSERD

Section Chirurgie Orale, Parodontologie, Biologie Orale

Département Parodontologie

Docteur en Chirurgie Dentaire

Docteur de l'Université de Lille – mention Sciences de la vie et de la santé

Habilitation à Diriger des Recherches

Responsable de l'Unité Fonctionnelle de Parodontologie au CHU de Lille

Chargé de mission Relations Internationales

*Je tiens à vous remercier chaleureusement d'avoir accepté de diriger mon travail.
Votre rigueur scientifique, votre enthousiasme et votre investissement ont été pour
moi de véritables moteurs. Soyez assuré de mon sincère respect et de mon
admiration.*

REMERCIEMENTS

Table des matières

1. Introduction	15
2. Etat bucco-dentaire et santé générale	16
2.1 Maladies bucco-dentaires : aperçu global d'une problématique de santé publique	16
2.1.1 Prévalence des maladies bucco-dentaires	16
2.1.2 Impact de l'état bucco-dentaire sur la qualité de vie	17
2.1.3 Impact économique des maladies bucco-dentaires	18
2.2 Rationnel scientifique du lien entre parodontites et santé générale	18
2.2.1.1 Mécanismes sous-jacents à la relation parodontite-santé générale : hypothèses actuelles	20
3. Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI)	23
3.1 Les MICI : définitions	23
3.1.1 Epidémiologie des MICI	24
3.1.2 Etiopathogénie des MICI	25
3.2 Manifestations extra intestinales dans les MICI	26
3.2.1 Epidémiologie et aspects cliniques	26
3.2.2 Pathogénèse des MEI dans les MICI	27
3.2.3 MEI de la cavité orale dans les MICI	28
4. Etat parodontal des patients atteints de MICI : revue de littérature	29
4.1 Contexte de l'étude	29
4.2 Matériel et méthodes	29
4.2.1 Sources de données et stratégie de recherche	29
4.2.2 Critères de sélection et extraction des données	30
4.3 Résultats	30
4.3.1 Risque global de parodontite chez les patients atteints de MICI	32
4.3.2 Rationnel biologique de l'association entre MICI et parodontite	35
4.3.2.1 Microbiote oral des patients MICI	35
4.3.2.2 Le profil cytokinique oral et intestinal des patients MICI	36
4.3.2.3 Gènes impliqués dans les parodontites des patients MICI	36
4.3.3 Association entre le traitement des MICI et le risque parodontal	39
4.4 Discussion	40
4.4.1 Impact du traitement parodontal sur l'évolution des MICI	40
4.4.2 Directives actuelles pour la prise en charge bucco-dentaire des patients atteints de MICI	42
4.5 Perspectives : proposition de lignes directrices pour la prise en charge bucco-dentaire des patients atteints de MICI	43
5. Conclusion	46
Références bibliographiques	48
Annexes	60
Article publié: Periodontal and dental health in inflammatory bowel diseases: a systematic review	60

ABBREVIATIONS

5ASA: thérapie 5-Aminosalicylate	IC : Intervalle de confiance
AAOM: American Academy of Medicine	IL-1 β : Interleukine 1 beta
AINS : anti-inflammatoires non-stéroïdiens	IMid : Immunomodulatory drugs
ATB : Antibiotiques	IMM : thérapie immunosuppressive
BIO: thérapie biologique	MC : Maladie de Crohn
BOP: Bleeding on Probing	MEI : manifestations extra-intestinales
CAL : Clinical Attachment Loss	MICI : Maladie Inflammatoires Chroniques de l'Intestin
CRP : protéine C-réactive	MMP : Métalloprotéinase matricielle
CS : thérapie par corticostéroïdes	MP : Maladies Parodontales
CSBM : Consommation de Soins et de Biens Médicaux	NK : Natural Killer
CSP : cholangite sclérosante primaire	No TTT : absence de traitement
Ctl : Contrôle	NR : Non répondu
DMARD: Disease Modifying Anti Rheumatic Drug	OR: Odds Ratio
ECCO: European Crohn's and Colitis Organisation	PPD: Periodontal Probing Depth
Fn: <i>Fusobacterium nucleatum</i>	PR: Polyarthrite Rhumatoïde
GBD: Global Burden of Disease	PRISMA: Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
GBD: Global Burden of Disease	QOL: Quality of Life
GE : Gastro-entérologue	RCH: Rectocolite Hémorragique
HLA : Antigène Leucocytaire Humain	ROS : espèces réactives de l'oxygène
HR : Hazard Ratio	RR : Risk Ratio
	TNF α : Facteur de nécrose tumorale alpha
	USD: United States Dollar

1. Introduction

Les Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin (MICI) sont des pathologies chroniques du tube digestif dont les deux principales sont la Maladie de Crohn (MC) et la Recto-Colite Hémorragique (RCH). L'origine des MICI est multifactorielle et associe des facteurs tels que le terrain génétique, les dysfonctions immunologiques et les conditions environnementales (1).

Outre les lésions intestinales typiques, les MICI sont associées à des manifestations extra-intestinales, qui peuvent affecter la cavité orale. Certaines études estiment que 50% des patients MICI présentent des lésions orales (2). Les lésions de la muqueuse de recouvrement orale, de la langue et des lèvres sont relativement bien décrites depuis longtemps chez ces patients. En revanche, l'état parodontal et carieux de ces patients est un sujet plus récent qui a fait l'objet de nombreuses études ces dernières années.

L'objectif de ce travail est de proposer une synthèse des données actuelles sur l'état parodontal des patients atteints de Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin. La première partie de cet ouvrage introduit le rationnel du lien entre les pathologies bucco-dentaires et la santé générale. La seconde partie est une revue systématique de la littérature sur le sujet, qui sert de base à une proposition de recommandations pragmatiques pour la prise en charge bucco-dentaire des patients MICI.

2. Etat bucco-dentaire et santé générale

2.1 Maladies bucco-dentaires : aperçu global d'une problématique de santé publique

2.1.1 Prévalence des maladies bucco-dentaires

Les maladies bucco-dentaires sont les maladies non transmissibles les plus prévalentes au monde (3). Elles regroupent les caries dentaires, les maladies parodontales, la perte des dents et les cancers des lèvres et de la cavité orale (4). L'étude Global Burden of Disease (GBD), programme de recherche mondial qui évalue la mortalité et l'invalidité dues aux principales maladies, blessures et facteurs de risque, estimait en 2017 à environ 3,5 milliards le nombre de cas de maladies bucco-dentaires (IC à 95%, 3,2-3,7) (Fig.1). Environ 2,3 milliards étaient dus aux caries dentaires non traitées sur des dents permanentes (IC à 95%, 2,1-2,5), 796 millions à des parodontites sévères (IC à 95%, 671-930), 532 millions à des caries non-traitées sur les dents lactéales (IC à 95%, 443-622), 267 millions à des édentements totaux (IC à 95%, 235-300) et 139 millions à d'autres maladies buccodentaires (95%, 133-146) en 2017 (5).

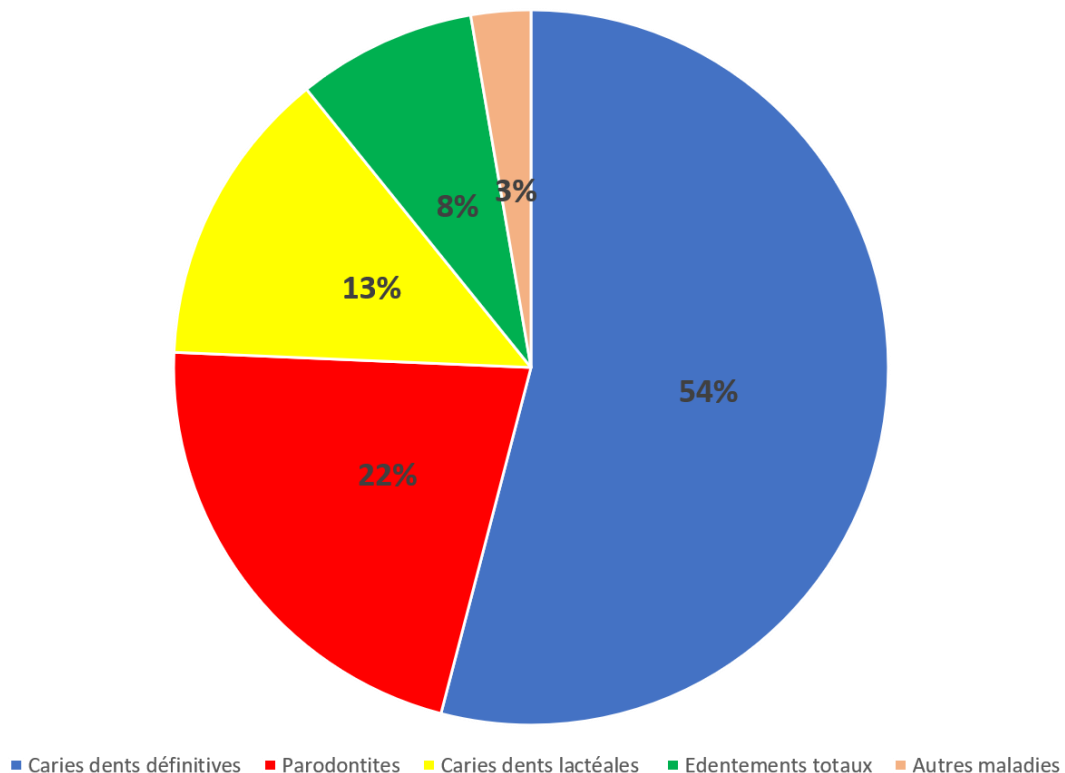


Figure 1:Prévalence des maladies bucco-dentaires selon l'étude du GBD 1990-2017. Adapté de Bernabe et al., 2020

2.1.2 Impact de l'état bucco-dentaire sur la qualité de vie

La qualité de vie (QOL) est définie par l'Organisation mondiale de la santé comme « la perception qu'a un individu de sa position dans la vie dans le contexte de la culture et des systèmes de valeurs dans lesquels il vit et par rapport à ses objectifs, attentes, normes et préoccupations » (6). Les maladies bucco-dentaires peuvent affecter de manière significative la perception d'un individu de sa qualité de vie. Par conséquent, le concept de qualité de vie liée à la santé bucco-dentaire a été proposé et fait l'objet d'un nombre croissant d'études ces deux dernières décennies (7). Il est légitime de se demander comment la santé bucco-dentaire peut avoir un impact aussi profond sur la qualité de vie. Comme pour la santé générale, les mécanismes possibles qui sous-tendent ce lien sont complexes, multifactoriels et fortement influencés par les croyances personnelles et les valeurs subjectives (8).

La santé bucco-dentaire va au-delà du fait d'avoir de « belles dents » et englobe l'état de toutes les structures de la cavité orale comme le parodonte, les bases osseuses, les muqueuses, les muscles, les glandes et les nerfs. On comprend ainsi qu'elle joue un rôle clé dans des fonctions biologiques et sociales fondamentales, modelant ainsi l'image et l'estime de soi de l'individu. Par exemple, les symptômes de la parodontite, tels que l'œdème gingival, la douleur, la récession gingivale, la mobilité dentaire et l'halitose, altèrent les aspects physiques, sociaux et psychologiques de la qualité de vie du patient (9). Les patients atteints de parodontite rapportent que la maladie et ses symptômes ont un impact sur leur confort, leur apparence, leur confiance en eux mais aussi leur fonction (10). En effet, la fonction est également associée au bien-être. La perte dentaire associée à la parodontite (11), diminue la fonction masticatoire et peut favoriser des comportements alimentaires défavorables pour la santé comme la consommation d'aliments mous et sucrés, hypercaloriques et à faible apport nutritionnel (12),(13).

De plus, la perte dentaire et les malocclusions qu'elle entraîne peuvent être à l'origine de troubles temporo-mandibulaires (14). En outre, la perte de dents a un effet direct sur l'apparence esthétique et le bien-être social, puisqu'elle est associée à la limitation du rire en public, des interactions sociales et du plaisir de manger (15).

2.1.3 Impact économique des maladies bucco-dentaires

Le poids économique des maladies bucco-dentaires est considérable. En plus des coûts directs liés au traitement, des coûts indirects comme la perte de productivité suite à l'absentéisme au travail sont à prendre en compte. A l'échelle mondiale, en 2015, les coûts annuels directs liés aux traitements des maladies bucco-dentaires étaient estimés à plus de 350 milliards de dollars (USD) et les coûts indirects à près de 187,61 milliards de dollars (16). En France, la consommation des soins dentaires s'élevait à 11,9 milliards d'euros en 2019 (17) et à 10,9 milliards d'euros en 2020, soit 5,2% de la consommation de soins et des biens médicaux (CSBM) (18). Ces données confirment le poids socio-économique des maladies bucco-dentaires qui sont un véritable enjeu de santé publique.

2.2 Rationnel scientifique du lien entre parodontites et santé générale

En dehors de leur impact sur la qualité de vie orale des patients, les pathologies bucco-dentaires, en particulier la parodontite, sont associées à la santé générale. Ce domaine de recherche porte le terme générique de « médecine parodontale » et est un des axes de recherche les plus dynamiques en parodontologie (19). De multiples études épidémiologiques, expérimentales et interventionnelles ont mis en évidence l'impact de la parodontite sur la santé générale en la reliant avec la majorité des maladies chroniques non transmissibles liées au vieillissement et à la mortalité prématurée (20),(21). Le diabète, les complications de la grossesse et les maladies cardiovasculaires sont les trois principaux thèmes de recherche en médecine parodontale (22) mais plus de 50 pathologies différentes ont déjà fait l'objet d'études concernant leurs liens potentiels avec la parodontite(19) (Fig. 2).

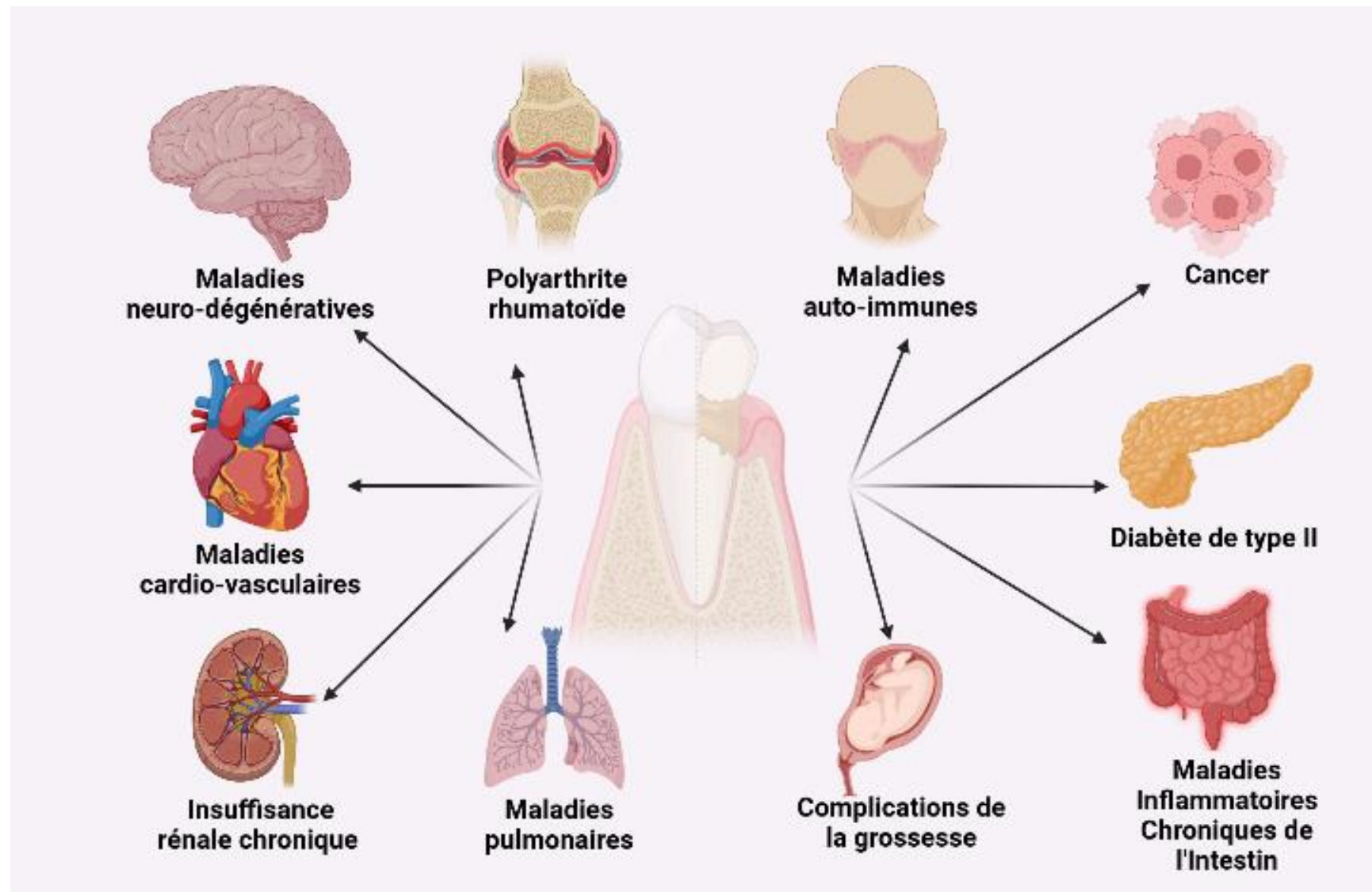


Figure 2: Relations les plus étudiées entre maladie parodontale et maladies systémiques. Adapté de Martinez-Gracia et Hernandez-Lemus, 2021. (23)

2.2.1.1 Mécanismes sous-jacents à la relation parodontite-santé générale : hypothèses actuelles

L'idée d'une relation entre pathologies bucco-dentaires et systémiques remonte à plus d'un siècle. Vers 1900, William Hunter, un médecin britannique, introduit l'hypothèse d'une association entre le « sepsis buccal » et un grand nombre de maladies d'autres organes du corps, connue sous le nom de théorie de « l'infection focale » (24). Cette théorie s'appuyait essentiellement sur des rapports de cas cliniques où l'extraction de dents infectées avait amélioré l'état de santé général. Ces observations n'avaient pas le niveau de preuve des études scientifiques modernes et la théorie de l'infection focale a été abandonnée par la suite.

Les théories actuelles qui expliquent l'association entre parodontites et pathologies systémiques se basent sur la présence de facteurs de risque communs tels que le tabac, la dissémination de pathogènes oraux au-delà de la cavité buccale et l'activation/l'entretien d'une inflammation chronique. Les mécanismes physiopathologiques sous-jacents restent encore mal connus bien que l'implication de certaines voies biologiques ait été démontrée. Deux mécanismes principaux sont décrits à l'heure actuelle.

Mécanisme direct : La présence de certains micro-organismes parodontaux(Fig.3) peut déclencher une réponse immunitaire (25),(26) impliquant à la fois des acteurs de l'immunité innée (macrophages, cellules dendritiques, etc.) et de l'immunité adaptative. Cela conduit à l'activation de plusieurs voies moléculaires clés qui aboutissent à la destruction du système d'attache de la dent. L'ulcération de l'épithélium de la poche observée dans la parodontite, fournit un point d'entrée direct pour les bactéries parodontales. De cette façon, les bactéries de la cavité buccale peuvent circuler par voie sanguine et atteindre des organes à distance où elles pourraient engendrer des effets directs. Par exemple, des bactéries parodontales ont été détectées dans les thrombus de patients ayant subi un infarctus aigu du myocarde, ou les articulations de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (27).

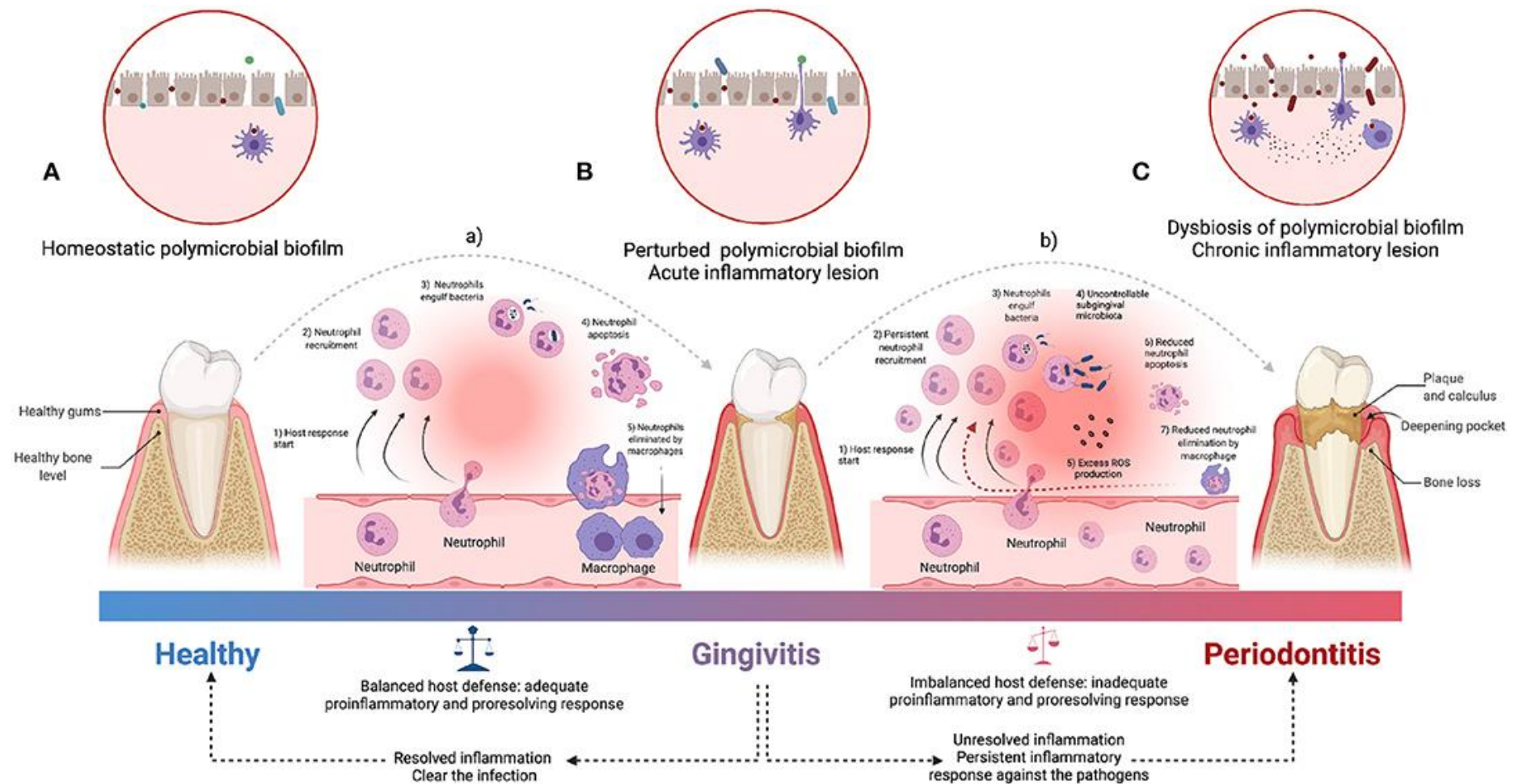


Figure 3: Vue d'ensemble de la pathogenèse de la parodontite. Le processus inflammatoire aigu est déclenché par l'infiltration de leucocytes (a), qui encadrent l'invasion bactérienne de (A) l'état homéostatique à (B) l'état pathologique (des conditions saines au stade de la gingivite). La parodontite est caractérisée à la fois par (C) une dysbiose du microbiote oral et un état pro-inflammatoire persistant résultant de l'incapacité à éliminer l'infection (b), suivi d'une lésion non résolue conduisant à l'autodestruction des tissus parodontaux par les cellules immunitaires, ce qui entraîne une pathologie chronique (équilibre inadéquat de la défense de l'hôte). ROS : espèces réactives de l'oxygène. Martinez-Garcia et al., 2021

Mécanisme indirect : La réponse inflammatoire aux bactéries parodontales ou à leurs métabolites peut avoir des effets systémiques indirects. Il est désormais bien reconnu que l'inflammation elle-même est impliquée dans la pathogenèse de nombreuses maladies chroniques telles que les maladies cardiovasculaires, le diabète de type 2 et la polyarthrite rhumatoïde. La parodontite représente donc une source d'inflammation qui peut conduire à l'activation de pathologies qui partagent des voies inflammatoires communes. Plusieurs études ont montré que les patients atteints de parodontite présentent une élévation du taux de protéine C-réactive (CRP) (Fig. 4) dans le sang qui est un indicateur du niveau d'inflammation systémique (28), (29).

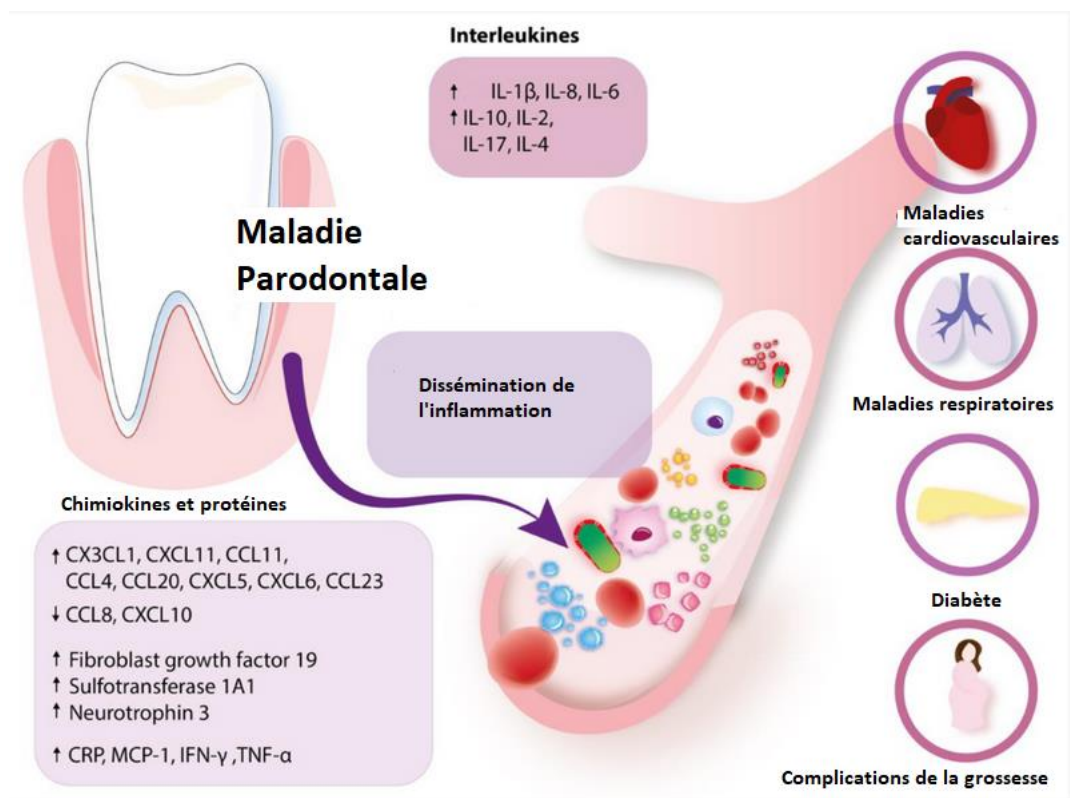


Figure 4: Dissémination de l'inflammation locale et influence sur les maladies systémiques. Adapté de Sobocki et al. 2022 (30)

3. Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI)

3.1 Les MICI : définitions

Les Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin (MICI) sont des pathologies inflammatoires chroniques et récidivantes du tractus gastro-intestinal. Elles sont principalement représentées par la Maladie de Crohn (MC) et la Rectocolite Hémorragique (RCH). Toutes les deux se caractérisent par une inflammation de la paroi d'une partie du tube digestif, due à une dérégulation du système immunitaire intestinal. Dans la Maladie de Crohn, l'inflammation peut toucher tous les segments du tube digestif (de la bouche à l'anus). Dans la Rectocolite Hémorragique, l'inflammation affecte toujours la partie basse du rectum et remonte plus ou moins dans le côlon (31) (Fig. 5).

L'étiologie et la pathogenèse des MICI sont encore mal comprises. Il est admis que la pathogenèse des MICI fait intervenir des facteurs génétiques et des facteurs environnementaux (32). Plus de 100 gènes ont été décrits comme associés à une augmentation de la susceptibilité aux MICI (33). Cependant, la susceptibilité génétique, à elle seule, ne permet pas d'expliquer complètement l'incidence et la prévalence élevées des MICI observées dans les pays développés et en développement (34).



Figure 5: Illustration des MICI : La Maladie de Crohn (gauche) et la Rectocolite hémorragique (droite), New York-Presbyterian, 2019 (35)

3.1.1 Épidémiologie des MICI

Les MICI ont été longtemps considérées comme des pathologies plus fréquentes et en constante augmentation en occident. Cependant, les études récentes indiquent une stabilisation voire une diminution de l'incidence des MICI dans certaines régions (Amérique du Nord, Europe), estimée entre 5 à 15 par 100 000 années-personnes pour la maladie de Crohn (MC) et la rectocolite hémorragique (RCH) avec un pic d'incidence entre 40 et 50 pour 100 000 année-personnes (36). De plus, les valeurs de prévalence les plus élevées ont été enregistrées en Europe en 2014 (rectocolite hémorragique 505 sur 100 000 en Norvège ; maladie de Crohn 322 sur 100 000 en Allemagne) et en Amérique du Nord en 2012 (rectocolite hémorragique 286 sur 100 000 aux États-Unis ; maladie de Crohn 319 sur 100 000 au Canada). La prévalence des maladies inflammatoires de l'intestin dépassait 0-3% en Amérique du Nord, en Océanie et dans de nombreux pays d'Europe en 2015 (36).

Un suivi longitudinal est nécessaire pour confirmer si le pic de l'incidence des MICI a été atteint en Occident. En revanche, les pays nouvellement industrialisés d'Asie et d'Amérique latine connaissent actuellement une forte augmentation de l'incidence des MICI (37), (38). Par exemple, l'incidence de la MC et de la RCH a augmenté de 11,1 % et de 14,9 %, respectivement, par an au Brésil de 1988 à 2012 (39), et de 4,0 % et 4,8 % par an à Taïwan de 1998 à 2008 (40).

Environ 25 % des patients atteints de MICI sont diagnostiqués au cours des deux premières décennies de leur vie (41), principalement à l'adolescence soit entre 13 et 18 ans (42). Le pic d'incidence pour la RCH est observé à 30 ans et pour la MC à 20 ans. Les femmes ont généralement un risque de 20 à 30 % plus élevé que les hommes de développer une MC. Les rapports sur les différences entre les sexes dans la RCH sont variables, mais semblent indiquer une prépondérance masculine (31).

3.1.2 Etiopathogénie des MICI

Longtemps définies comme des maladies auto-immunes, les MICI sont aujourd'hui considérées comme des pathologies multifactorielles complexes associées à des troubles de la barrière intestinale. L'hypothèse étiologique actuelle décrit ces pathologies comme une réponse inflammatoire et immunitaire anormale vis-à-vis de la microflore intestinale déclenchée ou aggravée par des facteurs environnementaux, chez des individus génétiquement prédisposés. Parmi les facteurs environnementaux on retrouve le régime alimentaire ultra-transformé (les émulsifiants, la carraghénane, la maltodextrine, etc.), le tabagisme, la pollution (les nanoparticules, la carboxyméthylcellulose, etc.) ou les composants naturels tels que le gluten et le lactose seraient des facteurs prédisposant aux maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (43)(Fig. 6).

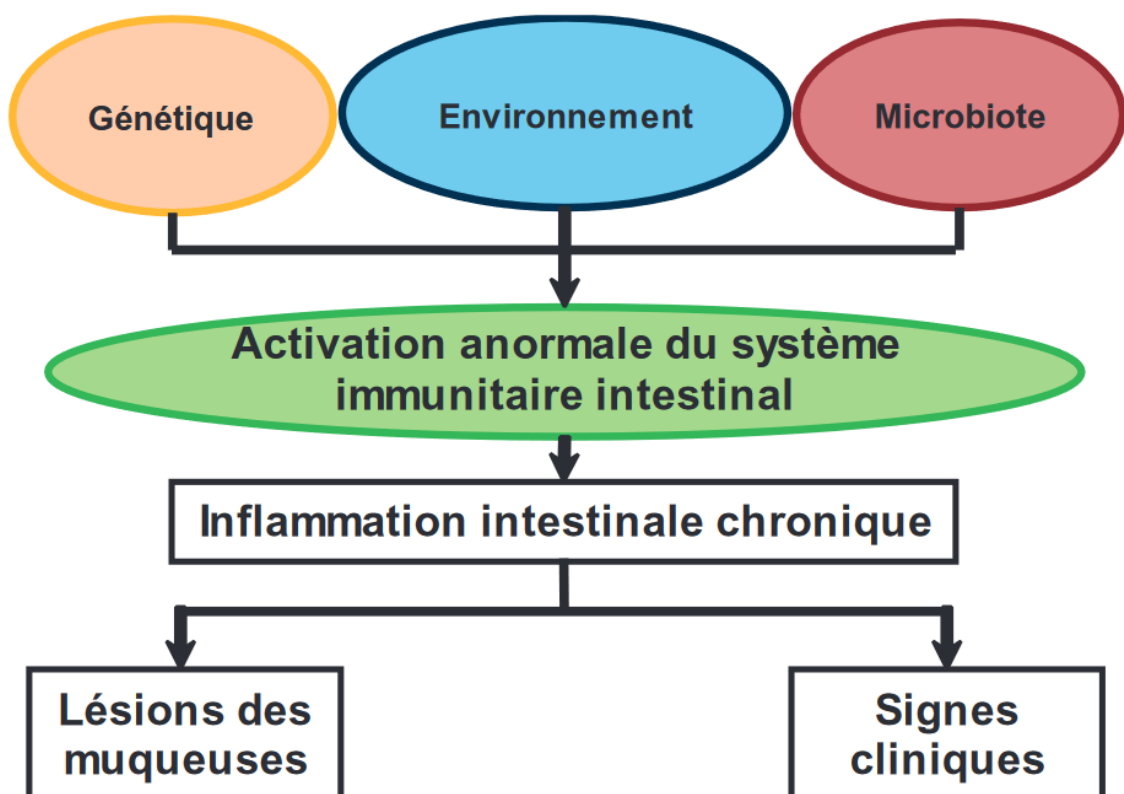


Figure 6: Représentation schématique de la physiopathologie des MICI. Kökten et al, 2016 (44)

3.2 Manifestations extra intestinales dans les MICI

3.2.1 Epidémiologie et aspects cliniques

Les maladies inflammatoires de l'intestin (MICI) sont considérées comme des maladies systémiques car elles sont souvent associées à des manifestations extra-intestinales (MEI) et des complications qui peuvent toucher différents organes. Plus d'un tiers des patients atteints de MICI présentent au moins une MEI. Les plus courantes concernent les articulations (5-20% des patients), la peau (5-15% des patients), les yeux (3 à 10 % des patients) et le foie (jusqu'à 5% des patients). Ces MEI peuvent survenir simultanément ou indépendamment des symptômes gastro-intestinaux et sont une source importante de morbidité supplémentaire (45)(Fig.7).

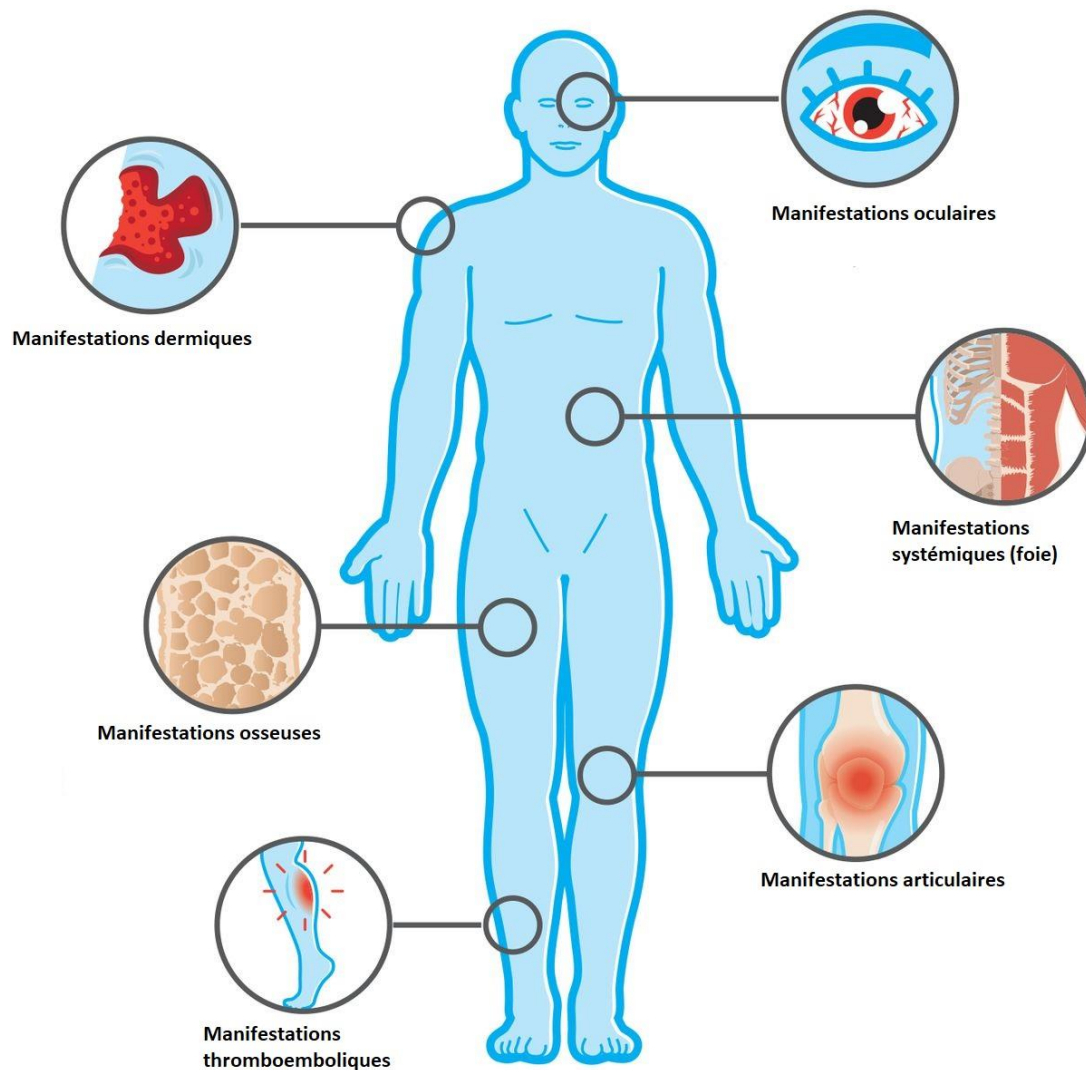


Figure 7: Schéma des manifestations extra-intestinales dans les MICI. Adapté de Spekhorst et al., 2017 (46)

Les MEI liées aux MICI peuvent être classées en deux grands groupes :

- le premier comprend les manifestations réactives souvent associées à l'activité inflammatoire au niveau de l'intestin et qui reflètent un mécanisme pathologique commun. C'est le cas de l'arthrite, l'érythème noueux, la pyodermite phagédénique, la stomatite aphteuse ou l'uvéite (47);
- le second comprend plusieurs pathologies auto-immunes indépendantes de la maladie intestinale qui reflètent une susceptibilité accrue à la réponse auto-immune. Elles ne sont pas considérées (à l'exception de la cholangite sclérosante primitive) comme spécifiques des MICI. C'est le cas de la spondylite ankylosante, la cirrhose biliaire primitive, la pelade et les maladies auto-immunes de la thyroïde (48).

3.2.2 Pathogénèse des MEI dans les MICI

La pathogénèse des manifestations extra-intestinales (MEI) dans les MICI n'est pas bien comprise. On pense que la muqueuse intestinale malade peut déclencher des réponses immunitaires à distance en raison d'épitopes partagés entre les bactéries intestinales et les protéines d'autres tissus (49), (50). Cela signifie que la réponse immune adaptative déclenchée par la dysbiose dans l'intestin entraîne de façon collatérale des lésions dans des tissus à distance à cause d'une ressemblance forte entre des antigènes bactériens et certaines protéines de ces tissus.

Cette réponse auto-immune semble être modulée par des facteurs génétiques. Des études ont montré une concordance des MEI dans 70 % des paires parent-enfant et 84 % des paires de frères et sœurs(51), (52). D'autres études montrent des associations entre les MEI et les loci du complexe majeur d'histocompatibilité. Les MEI chez les patients atteints de MC sont plus fréquentes chez les patients porteurs des gènes HLA-A2, HLA-DR1 et HLA-DQw5, tandis que les MEI chez les patients atteints de RCH sont plus susceptibles d'apparaître en présence du génotype HLA-DR103 (53). Des complexes HLA particuliers ont également été associés à des MEI spécifiques. HLA-B8/DR3 est associé à un risque accru de cholangite sclérosante primaire (CSP) dans la RCH, tandis que HLA-DRB10103, HLA-B27 et HLA-B58 sont associés à des MEI au niveau des articulations, de la peau et des yeux, respectivement (54), (55), (56). Environ 50 à 90% des patients atteints de MICI sont positifs au gène HLA-B27 qui est fortement associé avec la spondylarthrite

ankylosante, une MEI décrite dans les MICI. Cependant, il n'y a pas d'association directe entre le gène HLA-B27 et les MICI(57).

3.2.3 MEI de la cavité orale dans les MICI

En 1969, Dudeney a publié un rapport de cas de lésions granulomateuses orales chez un garçon de 11 ans atteint de la MC (58). Depuis, plusieurs rapports de cas et études de cohortes ont décrit de nombreuses lésions de la muqueuse buccale associées au MICI notamment à la MC. Les plus typiques sont les ulcérations aphtoïdes (Fig. 8), les lésions muqueuses « en pavé » (cobblestone mucosa) (Fig. 9) et l'œdème labial (45). Selon certaines études, la prévalence des MEI orales pourrait atteindre 50% des patients dans la MC (2),(59). Si les lésions de la muqueuse buccale sont largement décrites depuis longtemps, les pathologies des dents et du parodonte dans les MICI sont moins étudiées. Ces dernières décennies plusieurs études ont été conduites pour pallier ce manque de connaissance.

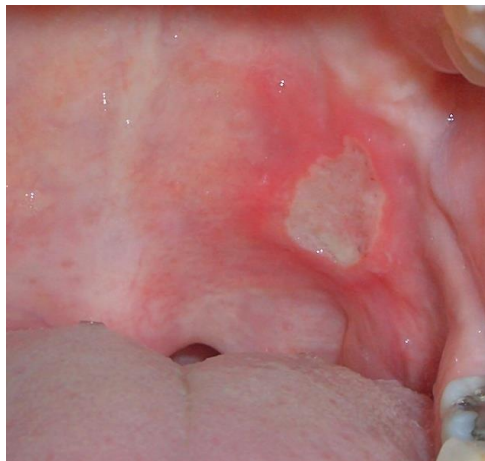


Figure 8: Manifestation extra-intestinale orale des MICI : ulcération aphtoïde au niveau du palais



Figure 9: Manifestation extra-intestinale des MICI : lésion muqueuse jugale droite « en pavé », Tan et al.2016(60)

4. Etat parodontal des patients atteints de MICI : revue de littérature

4.1 Contexte de l'étude

La maladie de Crohn (MC) et la recto-colite hémorragique (RCH) sont des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) invalidantes et destructrices. En plus d'affecter le tractus intestinal, les MICI sont associées à des manifestations extra-intestinales qui altèrent considérablement la qualité de vie et l'état fonctionnel du patient. Les lésions buccales sont fréquentes chez les patients atteints de MICI et leur fréquence peut atteindre 50% des patients (2),(59). Bien que les lésions de la muqueuse buccale, des lèvres et de la langue soient bien décrites dans la littérature, les pathologies bucco-dentaires de ces patients sont moins étudiées. Un risque accru de maladies parodontales, une des formes les plus répandues de maladies bucco-dentaires chroniques, a été régulièrement rapporté chez les patients atteints de MICI au cours des dernières décennies.

L'objectif de cette revue de littérature est de fournir une synthèse des données probantes existantes sur : (i) l'état parodontal des patients atteints de MICI et (ii) l'influence des MICI et de leurs traitements sur les thérapeutiques bucco-dentaires pour éclairer les décisions cliniques des praticiens.

4.2 Matériel et méthodes

Cette revue de littérature a été réalisée en conformité avec les lignes directrices PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) pour la présentation de revues systématiques.

4.2.1 Sources de données et stratégie de recherche

Les recherches ont été effectuées dans Pubmed, Embase et Scopus jusqu'au 1er mai 2020 en utilisant les termes suivants :

"dental" or "periodontal" or "periodontitis" and "Crohn's disease" or "ulcerative colitis" or "inflammatory bowel disease" or "steroids" or "azathioprine" or "methotrexate" or

“anti-TNF” or “infliximab” or “adalimumab” or “ustekinumab” or “vedolizumab” or “tofacitinib”.

La recherche a été limitée aux études cliniques. Aucune restriction de langue n'a été appliquée. Deux auteurs (K.A., M.F.) ont passé en revue de façon indépendante les titres et les résumés pour identifier les études éligibles. Les textes complets des articles sélectionnés ont été examinés pour inclusion et les références pertinentes ont été recherchées manuellement dans leur bibliographie à la recherche de potentielles études non identifiées par la recherche électronique.

4.2.2 Critères de sélection et extraction des données

Toutes les études ont été menées dans des centres de référence, des hôpitaux ou des cohortes en population générale. Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- [1] études interventionnelles ou observationnelles évaluées par des pairs,
- [2] publiées en anglais ou en français,
- [3] incluant des patients atteints de la Maladie de Crohn (MC) ou de la recto-colite hémorragique (RCH),
- [4] ayant évalué des critères parodontaux.

Les publications ont été exclues quand il s'agissait de revues de littérature ou de rapports de cas, quand elles ne portaient pas sur l'état parodontal de patients atteints de MICI, quand elles ne fournissaient pas suffisamment de données sur les critères de jugement choisis.

Les informations suivantes ont été extraites de chaque étude sélectionnée et enregistrées dans un formulaire standardisé : premier auteur, revue et année de publication, conception et durée de l'étude, nombre de participants, caractéristiques des patients (âge, traitements concomitants ou antérieurs, type de maladie, durée de la maladie et activité de la maladie), diagnostic médical (MC ou RCH), état parodontal ainsi que les mesures parodontales (CAL, PPD, REC, BOP, OR et RR).

4.3 Résultats

Un résumé du processus de recherche bibliographique et de sélection des articles est présenté dans la figure 10. Au total, 1242 citations ont été identifiées par la stratégie de recherche. Après élimination des doublons et examen des titres et des résumés, 1056 articles ont été exclus. Quarante autres études ont été exclues après

examen du texte intégral des articles, car elles ne répondaient pas aux critères d'inclusion : études qui n'évaluaient pas le critère de jugement principal choisi (n=25), revues systématiques (n=1) ou études conduites sur des sujets non-MICI (n=14). Au final, 19 études (61-70, 73-81) ont été incluses dans la revue systématique. Un résumé des principales caractéristiques des études incluses est présenté dans les tableaux 1 et 2. La période des études incluses s'étendait de janvier 1996 à avril 2019. Trois études de cohorte rétrospectives, 5 études transversales, 10 études cas-témoins et 1 étude de cohorte prospective ont été incluses. La plupart des études étaient monocentriques (n=17). Au total, 170 983 patients ont été inclus, dont 6074 atteints de la MC et 779 de la RCH. La durée moyenne du suivi variait de 7 mois à 13 ans.

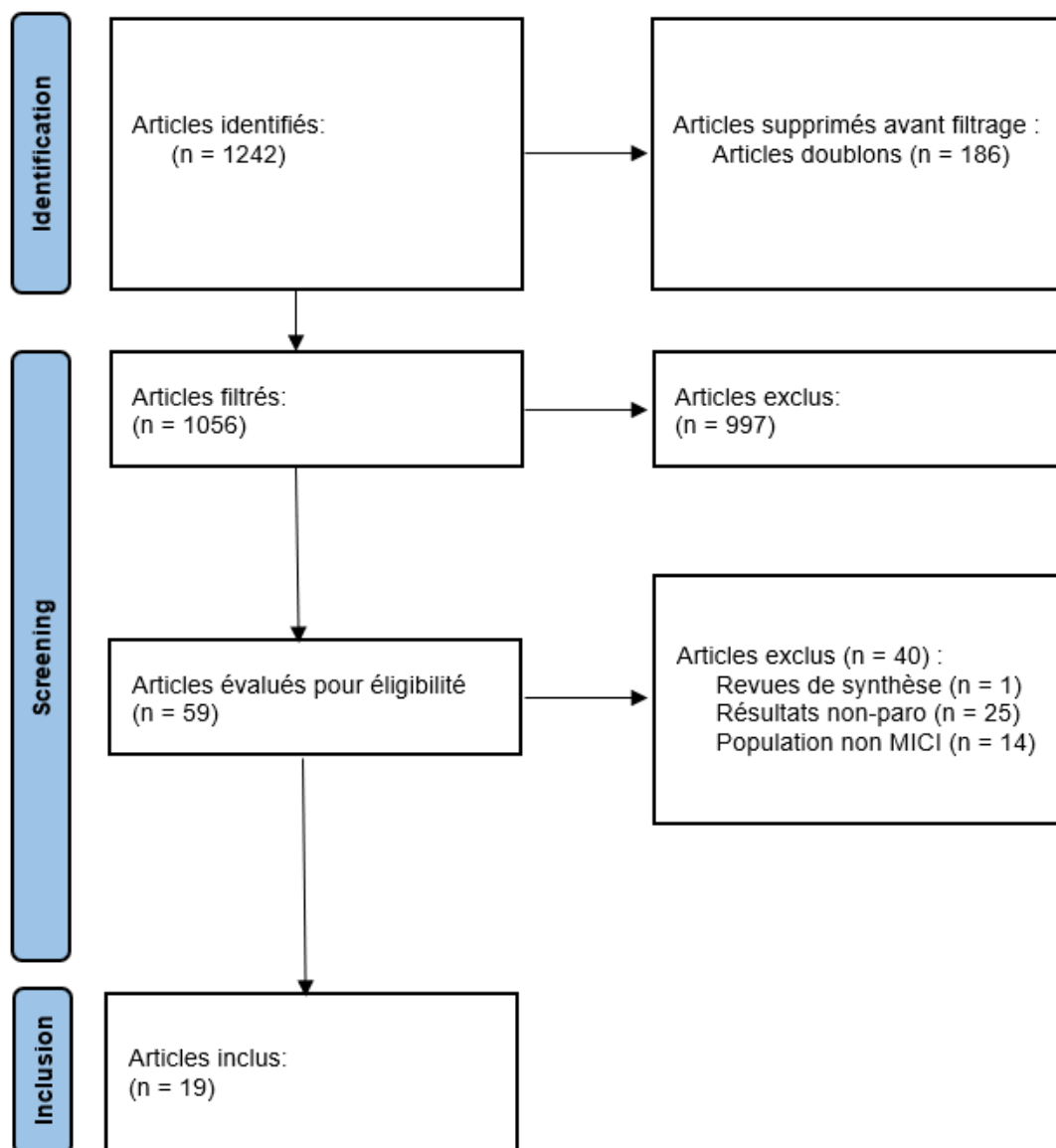


Figure 10: Flowchart de l'étude

4.3.1 Risque global de parodontite chez les patients atteints de MICI

Flemmig et al. ont observé pour la première fois une prévalence plus élevée de la parodontite dans les MICI en comparant l'état bucco-dentaire de 107 patients atteints de MICI à une cohorte historique de la population américaine (61). Ce résultat a été confirmé par plusieurs études cas-témoin (62), (63), (64), (65), (66), (67), (68). Grossner-Schreiber et al. ont observé un nombre plus élevé de sites présentant une perte d'attache clinique (CAL) ≥ 4 mm chez les patients atteints de MICI, indiquant des antécédents de parodontite (62). Deux autres études (63), (64) ont observé une parodontite plus sévère chez les patients atteints de MICI (surtout RCH). Deux études de cohorte récentes, basées sur une grande partie de la population taïwanaise, ont confirmé un risque de parodontite plus élevé chez les patients atteints de MICI que chez les sujets non atteints, en particulier pour le sous-groupe de patients atteints de MC (HR ajusté : 3,95 ; 95 % de l'IC : 1,59-9,82 et HR ajusté : 1,36 ; 95%CI : 1,25-1,48, respectivement) (65), (66). Une autre étude provenant du même registre et portant sur plus de 135 000 patients suivis pendant 13 ans, a également rapporté que le risque de développer une RCH au cours de sa vie est plus élevé chez les patients atteints de parodontite (HR ajusté : 1,56 (1,13-2,15)) (67). Vavricka et al. ont observé que les patients qui présentaient des lésions périanales et une MC active (indice de Harvey-Bradshaw >10) avaient un risque plus élevé de parodontite (OR 2,7 à 4,46) (68). Le lien entre les MICI et les MP a également été décrit dans des cohortes pédiatriques, où la prévalence de la gingivite était deux fois plus élevée chez les patients MICI par rapport aux non-MICI, malgré une hygiène bucco-dentaire comparable (69). L'impact de l'hygiène buccale pour expliquer la fréquence plus élevée de la parodontite dans les MICI est discuté. Seules deux études ont montré une moins bonne hygiène bucco-dentaire chez les patients MICI (70), (64).

Le tabagisme est un facteur de risque majeur pour la parodontite (71). Les fumeurs ont un risque plus élevé de MC mais un risque plus faible de RCH (72). Les données sont hétérogènes concernant l'effet du tabac dans l'interaction entre MP et MICI. Brito et al. ont observé que chez les sujets non-fumeurs la présence de MICI n'augmente pas la prévalence de la parodontite. Néanmoins, chez les patients MICI fumeurs, le risque de parodontite lié au tabac s'ajoute au risque de MICI (63).

Tableau 1: Risque parodontal chez les patients MICI

Auteur. Année	Design ; Source	Patients : n, (M/F); Age moyen	Habitudes alimentaires ; Tabac	MICI (phénotype, durée, activité)	Traitement MICI (type, durée)	Paro (CAL, PPD, REC, BOP, OR et RR)	HBD
Zhang et al.,2020	Etude transversale ; Hôpital	MICI : 389(245/144), 34ans ; Ctl: 265(150/115), 26ans	Fumeurs :21% MC,14% RCH,22% Ctl Diète : les patients MICI consomment moins de sucre ($p \leq 0.001$)	MC : 265 ; <3ans : 49.1% ;3-9ans : 39.6% ; >9ans :11.3% active :36.2% RCH : 124 ; <3ans : 49.2% ;3-9ans : 38.7% ; >9ans :12.1% active : 39.5%	No TTT : 6.4%MC, 3.2% RCH, AMS :9.8% MC, 54.8% RCH ; CS : 3.8% MC,14.5%RCH ; IMM :40%MC, 21.8%RCH ; BIO : 40%MC, 5.7% RCH	MICI : ↑ risque de MP : OR = 4.54; aucune différence RCH vs MC	Brossage:<2fois/j : 21.5% Ctl, 41.9% MC,43.5% RCH ; ≥2fois/j : 78.5% Ctl, 58.1% MC,56.5% RCH ; Index de Plaque MC = 0.68; RCH = 0.70; Ctl = 0.28 ($p < 0.001$) MC vs RCH : aucune différence
Grössner-Schreiber et al., 2006,	Cas-témoin ; Hôpital et cabinet dentaire privé	MICI :62(24/38) ;38.4ans ; Ctl :59(24/35) ; 38.2ans	Fumeurs : 40% MICI ; 41%Ctl Diète : 44% MICI ont des repas plus fréquents mais plus petits	MC : 46 RCH : 16 35% MICI étaient actives	CS : 20 ; IMM :24 ; 5ASA : 39 ; BIO :13, ATB : 12	PPD Moyen : MICI = 2.08 mm vs Ctl = 2.23 mm, ($p = 0.014$), RR = 0.245; CAL ≥4 mm : 81% MICI vs 64% Ctl, ($p = 0.07$) ; CAL ≥5 mm : 63% MICI vs 46% Ctl, ($p = 0.07$), RR = 2.47	Score de plaque dentaire MICI : 42.3%, Ctl: 29.9% (RR 1.027)
Koutsochristou et al. 2015	Cas-témoin ; Hôpital et cabinet dentaire privé	MICI :55(25/30) ;12.32ans Ctl :55(25/30) ; 12.21ans	Fumeurs : exclus Diète : NR	MC : 36 ; 3.5ans RCH : 19 ; 4.4ans	CS + 5ASA : 20 ; CS + IMM : 3 ; 5ASA + IMM 16 ; 5ASA + BIO :5 ; IMM + BIO : 2.	Saignement gingival : 36% MICI, 45% Ctl Parodontite sain : 40% Ctl et aucun MICI	MICI vs Ctl: aucune différence
Flemmig TF. Et al., 1991	Etude transversale ; Hôpital	MICI :107(58/49), 40.5ans	NR	MC : 46 RCH : 61	NR	CAL : 93.5% MC (1.4 mm),95.1% RCH (1.5mm) ; PPD : 28.3% MC (2.4 mm),29.5% RCH(2.3mm) ; ↑ MP Prévalence :11.9% augmentée parmi les MICI ($p \leq 0.01$)	Score de plaque dentaire 63% MC (0.5),59% RCH (0.4) ;
Brito F. et al.,2008	Cas-témoin ; Hôpital	MICI : 179 (64/115),41.15ans Ctl: 74(24/50), 40.3ans	Fumeurs : 12.1% MC, 8.7% RCH, 12.2% Ctl Diète : NR	MC : 99 ; 72 mois, 22 (22.2%) active ; RCH : 80 ; 72 mois ; 19 (23.7%) active	MC: 26, 21 IMM, 17 AMS+IMM; 8 AMS+CS, 9IMM+CS, 9 AMS+IMM+CS, 7 anti-TNFα, 8 ATB, 4 no TTT; RCH : 52 AMS, 4 IMM, 9AMS+IMM, 9 AMS+CS, 2 IMM+CS, 4 AMS+ IMM +CS, 3 anti-TNFα, 1 ATB	Prévalence accrue de parodontite parmi les RCH (90%, $p < 0.001$) and MC (81.8%, $p = 0.03$) vs Ctl (67.6%) ;	NR

Auteur. Année	Design ; Source	Patients : n, (M/F); Age moyen	Habitudes alimentaires ; Tabac	MICI (phénotype, durée, activité)	Traitement MICI (type, durée)	Paro (CAL, PPD, REC, BOP, OR et RR)	HBD
Habashneh RA, 2012	Cas-témoin ; Hôpital	MICI : 160 (94/66), 39.4ans ; Ctl: 100 (62/38), 39.4ans	Fumeurs : 52.5% MC, 16.8% RCH, 49% Ctl; Sans sucre: 96.2% MC, 93.1% RCH; MICI consomme moindre quantité (93.8% MC, 76.8% RCH) mais plus fréquemment (91.7% MC, 76.5% RCH)	MC : 59, RCH : 101	NR	Risque de parodontite : MC (OR = 4.9, 95% CI = 1.8–13.2), RCH (OR = 795%, 95% CI = 2.8–17.5) ;	↓ Site avec plaque : MC = 38.2% (moins), p = 0.017
Yu et al., 2018	Etude rétrospective ; Registre national	MICI : 27(17/ 10), 38ans ; Ctl: 108 (54/54), 36.3ans	NR	MC : 7 RCH :20	NR	Risque de parodontite : MICI (adj.HR:1.82), MC (adj.HR:3.95)	Aucun brossage : 18.1% MICI, 24% Ctl;
Chi et al., 2018	Etude rétrospective ; Registre national	MICI :6657 (3082/3575); Ctl: 26,628 (12,328/ 14,300)	NR	NR	5ASA, AZA, IMM, CS	Risque de parodontite : MC (adj. HR :1.36)	NR
Lin et al., 2018	Etude rétrospective ; Registre national	MP : 27,041 (13,973/ 13,068); pas de MP: 108,149 (55,882/52,267)	Avec parodontite : 16.2%, sans parodontite : 11.1% Diète : NR	MC : 5220, RCH : 192	NR	Risque de RCH en présence de parodontite : adj HR 1.56, p< 0.05	NR
Vavricka et al., 2013	Cas-témoin ; Hôpital	MICI : 113 (65/48), 40.6ans Ctl: 113 (58/55), 39.4ans	Fumeurs : 30.43% MC, 4.54% RCH, 18.58% Ctl Diète : NR	MC : 69, 12.4 ans RCH : 44, 8.5 ans	MC : 12 CS, 8 5ASA, 17 IMM, 36 BIO RCH : 12 CS, 29 5ASA, 17 IMM, 9 BIO	Risque de parodontite parmi MICI : (OR = 3.92) ;	Brossage/jour : MC = 2.1, RCH = 2.2, Ctl = 2.1; Fil dentaire/non : MC = 1.5, RCH = 2, Ctl = 2.8

5ASA : thérapie 5-Aminosalicylate ; ATB: Antibiotiques; BIO: thérapie biologique; BOP: Bleeding On Probing; CAL: Clinical Attachment Loss; CS: thérapie par corticostéroïdes; Ctl: Control; IMM: thérapie immunosuppressive ; No TTT : absence de traitement; NR: Non répondu; OR: Odds Ratio; MP : Maladie Parodontale; PPD: Periodontal Probing Depth; TNF α : Tumor Necrosis Factor alpha;

4.3.2 Rationnel biologique de l'association entre MICI et parodontite

Il existe actuellement deux hypothèses pour expliquer l'association entre les MICI et la parodontite : (i) l'hypothèse infectieuse, et (ii) l'hypothèse inflammatoire. Le rôle du microbiote oral est l'hypothèse la plus étudiée. Plusieurs études ont mis en évidence d'importantes différences entre la composition du microbiote oral des patients atteints de MICI et celle des témoins sains, mais la cause et les conséquences de ces différences observées au sein de l'écosystème oral restent à clarifier.

4.3.2.1 Microbiote oral des patients MICI

Van Dyke et al. ont été les premiers à observer une forte prévalence (plus de 90 %) de bactéries atypiques sous la forme de petits bâtonnets mobiles, du genre *Wollinella* dans la cavité buccale des patients MICI par rapport à celles des patients indemnes de MICI. Ils ont également observé une altération de la réponse des neutrophiles contre ces espèces bactériennes (73). Deux autres études, l'une chez des adultes et l'autre en population pédiatrique (2-21 ans), ont confirmé des différences de composition de la flore sous-gingivale entre les patients atteints de MICI et les patients sains. Les profils bactériens dans les MICI étaient cependant très variables selon les études (74), (75). Des résultats similaires ont été trouvés dans des échantillons de salive et de biofilm lingual (76), (77).

Strauss et al. ont observé une prévalence élevée de *Fusobacterium nucleatum* (Fn), un pathogène parodontal, dans les biopsies du côlon de patients atteints de MICI. Les souches de Fn identifiées dans les biopsies de tissus enflammés étaient plus invasives que celles isolées à partir de tissus sains de patients atteints ou indemnes de MICI (78).

4.3.2.2 Le profil cytokinique oral et intestinal des patients MICI

Quelques études ont analysé les cytokines dans le sérum, les gencives ou les tissus intestinaux de patients atteints de MICI et de sujets témoins sains. Le profil cytokinique dans le fluide crévulaire était globalement similaire dans les deux groupes, à l'exception des niveaux d'IL-4, plus élevés chez les sujets sains (79). Les mêmes auteurs ont observé, dans une autre étude, des différences significatives de profils cytokiniques dans les biopsies de gencives et le fluide crévulaire ainsi que les biopsies intestinales des patients atteints de MICI (80). Ils ont montré une corrélation entre les scores d'expression des cytokines dans l'intestin et dans les gencives, suggérant que l'activité des MICI pourrait influencer l'inflammation gingivale. Schmidt et al. ont observé que la sévérité de la parodontite était associée à une augmentation des niveaux de métalloprotéases (MMP8) chez les patients atteints de MC, alors qu'elle ne l'était pas chez les patients atteints de RCH ou les patients sains (81).

4.3.2.3 Gènes impliqués dans les parodontites des patients MICI

Un petit nombre d'études ont étudié le rôle potentiel de variations génétiques dans la relation entre les MICI et la parodontite (82), (83), (84). Les résultats sont peu probant, vraisemblablement à cause du caractère multifactoriel et polygénique de ces deux maladies. Une seule étude a suggéré que l'allèle A du TNF- α du rs361525 pourrait être un facteur de risque de lésions buccales chez les patients atteints de MC et serait associé à une parodontite sévère (84).

Tableau 2: Rationnel biologique du lien MICI- Maladies parodontales

Auteur. Année	Design ; Source	Patients : n, (M/F); Age moyen	Habitudes alimentaires ; Tabac	MICI (phénotype, durée, activité)	Traitement MICI (type, durée)	Parodonte (charge microbienne, inflammation biomarqueurs)
Brito et al. 2013	Etude transversale ; Hôpital	MICI :30(15/15), 42.25ans Ctl :15(7/8), 42.1ans	Fumeurs :21.4% MC ; 6.7% RCH 6.7%	MC : 15 ; 98.5 mois RCH : 15; 94.4 mois active RCH: 3	NR	↑ charge bactérienne parmi les MICI vs Ctl; ↑ charge bactérienne parmi les MC vs RCH
Van Dyke et al. 1986	Cas-témoin ; Hôpital	MICI : 20 ; Ctl: 8	NR	NR	CS : 50%	↑ <i>Wolinella</i> souches parmi les MICI ↓ Chimiotaxie des neutrophiles
Kelsen et al. 2015	Etude prospective ; Hôpital	Cohorte découverte : 35 MC, 46 Ctl; 13 ans; Cohorte validation : 44 MC, 31 Ctl, 13 ans	NR	Cohorte découverte 79 CD ; 1mois – 6 ans Cohorte validation :1 sem. –6 mois	5ASA, IMM, CS, BIO, ATB	Charge bactérienne orale : ↑ <i>Capnocytophaga</i> (p = 0.001), <i>Rothia</i> (p = 0.001), <i>Saccharibacteria</i> (p = 0.004) parmi les MC sans ATB
Said et al. 2014,	Cas-témoin ; Hôpital	MICI :35 ; Ctl: 24	NR	21 MC, 14 RCH	NR	Charge bactérienne orale : MICI : ↑ <i>Bacteroidetes</i> , ↓ <i>Proteobacteria</i> Biomarqueurs de l'inflammation salivaires : ↑LL37, IL-1b, IgA, ↓ lysozyme parmi MICI vs Ctl (p < 0.01)
Docktor et al. 2012	Cas-témoin ; Hôpital	MICI : 71(43/28), 14ans Ctl: 43(19/24), 14ans	NR	MC : 40 (23% active) RCH : 31 (45% active)	IMM : 75%MC, 39%RCH	MC : ↓ diversité microbienne (p = 0.015), ↓ <i>Fusobacteria</i> (p < 0.0002), <i>Firmicutes</i> (p = 0.022), ↑ <i>Spirochetes</i> (p = 0.006), <i>Synergist.</i> (p = 0.009), <i>Bacteroidetes</i> (p = 0.03); RCH: ns
Strauss et al. 2011	Cas-témoin ; Hôpital	MICI : 22(6/16), 41.5ans Ctl: 34(17/17), 55ans	NR	17 MC, 4 RCH, 1 Ctl	Colite indéterminée	<i>Fusobacterium spp</i> : 63% MICI, 26.5% Ctl (p = 0.01)
Figueredo et al., 2011,	Cas-témoin ; Hôpital	MICI :30(15/15), 41.6ans Ctl: 15(7/8), 42.1ans	Fumeurs : 20% MC, 6.66% RCH, 13.33% Ctl	MC : 15 (5 active), 7.7ans RCH : 15 (3 actives), 7.8ans	No TTT : 2 MC IMM : 7 MC, 1RCH ; 5ASA : 4 MC, 9RCH ; IMM+5ASA: 2 MC, 5RCH	GCF de MICI vs Ctl: ↓ IL-4 (p = 0.046) Sérum de MICI vs Ctl: ↑ IL-18 (p = 0.018); MICI: corrélation entre IL-6 dans GCF et IFN γ dans le sérum (r = 0.948, p < 0.001); RCH: corrélation entre IL-1b dans GCF et IL-18 dans le sérum (r = 0.636, p = 0.01)

Auteur. Année	Design ; Source	Patients : n, (M/F); Age moyen	Habitudes alimentaires ; Tabac	MICI (phénotype, durée, activité)	Traitement MICI (type, durée)	Parodonte (charge microbienne, inflammation biomarqueurs)
Figueredo et al., 2017,	Etude transversale ; Hôpital	MICI : 21 (4/17), 40.52ans	NR	10 MC, 11 RCH 8 actives MICI	5ASA : 7, 5ASA+IMM : 8 5ASA+IMM+BIO : 4 5ASA +CS : 2	Biopsie intestinale : ↓IL-31, TNF α ; Biopsie gingivale : ↑ IL-23, IFN γ , IL-4, IL-10, IL-21, Corrélation entre score d'inflammation gingival/intestinal (r = 0.548; p = 0.01);
Schmidt et al., 2018,	Etude transversale ; Hôpital	MICI : 59(25/34),49.8ans Ctl: 59(25/34), 51.3ans	Fumeurs : 46.66% MC, 33.89% Ctl	MC : 30 (15 active), 13 $\pm$ 10ans RCH : 29 (3 active), 5.08 $\pm$ 2.53 ans	5ASA + IMM : 14% ; 5ASA +BIO : 5% ; IMM +BIO : 3% ; CS +BIO : 5% ; CS +5ASA : 2% ; CS +IMM : 2% ; IMM : 15%	MICI vs Ctl: ↓ <i>E nodatum</i> (6%), <i>E corrodens</i> (19%) (p = 0.01); ↑MMP-8: 28.2 $\pm$ 18.2 ng/mL (p < 0.01) MC vs RCH: ↑ <i>E corrodens</i> (33%)(p = 0.04);

5ASA : thérapie 5-Aminosalicylate; ATB: Antibiotiques ; BIO: thérapie biologique; CS: thérapie par corticostéroïdes; Ctl: Contrôle; GCF: Gingival crevicular fluid; IFN γ : Interféron gamma ; IgA : Immunoglobuline A ; IL- : Interleukine; IMM: thérapie immunosuppressive ; LL37: cathelicidine; MMP-8 : métalloprotéinase matricielle 8; no TTT : absence de traitement; NR: Non répondu; OR: Odds Ratio; TNF α : Tumor necrosis factor alpha;

4.3.3 Association entre le traitement des MICI et le risque parodontal

Il existe peu de données fiables sur l'effet des traitements médicamenteux des MICI sur l'état parodontal. Cependant, certaines extrapolations sont possibles à partir des données sur d'autres maladies auto-immunes, en particulier les pathologies rhumatoïdes inflammatoires chroniques, traitées par des médicaments similaires.

Dans l'ensemble, les études menées chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR) ont systématiquement rapporté un effet protecteur des anti-TNF- α sur la destruction parodontale. Dans une étude transversale, Mayer et al. ont comparé l'état parodontal de 20 patients atteints de PR (10 traités à l'infliximab, 10 sans traitement biologique) à 10 témoins sains. Bien que l'hygiène buccale et le tabagisme soient comparables dans les trois groupes, les patients atteints de PR traités par des anti-TNF- α présentaient une maladie parodontale moins sévère et des taux plus faibles de TNF- α dans le liquide crévicaire gingival, ce qui suggère que les inhibiteurs de TNF- α administrés par voie systémique pourraient également prévenir le processus de destruction tissulaire au niveau parodontal (85).

D'autres études ont rapporté des bénéfices similaires des anti-TNF sur les indices cliniques parodontaux, la résorption de l'os alvéolaire et le niveau des biomarqueurs inflammatoires chez les patients atteints de PR et de spondylarthrite ankylosante (85),(86),(87),(88),(89) Dans une étude, cependant, l'infliximab a semblé aggraver l'inflammation gingivale superficielle malgré un effet protecteur sur la destruction de l'attache parodontale et des tissus profonds (86). Il a également été suggéré que les DMARD (Disease Modifying Anti Rheumatic Drug) synthétiques classiques (csDMARDS), y compris le méthotrexate et la sulfasalazine, peuvent améliorer la réponse au traitement parodontal. Quatre semaines après le traitement parodontal non chirurgical, l'amélioration des paramètres cliniques parodontaux (réduction de la profondeur du sondage et gain de l'attachement clinique) était supérieure chez les patients recevant des csDMARDS (90).

L'effet des immunomodulateurs (IMiD : Immunomodulatory drugs) sur la composition du microbiote oral a été étudié chez des patients atteints de spondylarthrite

ankylosante. Un nombre plus élevé de staphylocoques a été trouvé chez les patients souffrant de spondylarthrite ankylosante que chez les témoins sains, indépendamment de l'âge, du sexe, de l'état buccal et de leur traitement (91). En revanche, aucune étude n'a évalué le risque de complications après traitement parodontal (chirurgical ou non) chez les patients atteints de MICI traités par immunosuppresseurs ou biothérapies.

4.4 Discussion

4.4.1 Impact du traitement parodontal sur l'évolution des MICI

Il est désormais bien établi que les patients atteints de MICI ont un risque accru de développer une parodontite, qui serait liée à des modifications de leur microbiote oral et des processus inflammatoires communs aux deux pathologies. En revanche, nous manquons de preuves concernant l'effet de l'état et du traitement bucco-dentaire sur les MICI. Des données probantes disponibles pour d'autres maladies inflammatoires systémiques, notamment la polyarthrite rhumatoïde, suggèrent que la parodontite, en particulier la parodontite non traitée, peut diminuer la réponse aux traitements anti-TNF, bien que les mécanismes sous-jacents soient encore inconnus.

Une autre question importante en pratique clinique demeure : les patients atteints de MICI ont-ils un risque plus élevé de complications post-traitements dentaires et parodontaux ?

Selon l'Académie américaine de médecine buccale (AAOM), les risques associés aux soins dentaires peuvent être :

- (i) liés au patient (risque de saignement, d'infection, de mauvaise cicatrisation, d'obstruction des voies respiratoires, d'urgence médicale et de problèmes comportementaux, cognitifs ou émotionnels) et
- (ii) liés au traitement (utilisation de médicaments et interactions médicamenteuses ou effets indésirables, procédures dentaires invasives ou de longue durée)(92).

Il n'existe aucune preuve fiable que les patients atteints de MICI aient un risque de complications liées aux soins dentaires différent de la population générale.

Cependant, il est communément admis que les AINS, potentiellement prescrits par les dentistes comme analgésiques, doivent être évités chez les patients atteints de MICI, en particulier ceux sous méthotrexate, en raison de l'augmentation du risque hémorragique (93), (94). De même, il est communément admis que les patients sous corticostéroïdes et autres thérapies immunosuppressives présentent une susceptibilité accrue d'infection (95), (96) même s'il n'existe aucune preuve claire d'augmentation du nombre des complications associées aux soins dentaires chez ces patients.

Cette revue de littérature fournit quelques points clés importants à considérer pour les soins bucco-dentaires chez les patients atteints de MICI. La parodontite est associée à une inflammation de bas grade et à une composante infectieuse avérées qui peuvent avoir des répercussions systémiques. Les patients atteints de parodontite, avec ou sans MICI, doivent donc être traités, pour contrôler ce risque. Dans le cadre de la prise en charge bucco-dentaire, il est important de prendre en compte la bactériémie transitoire potentiellement induite au moment de l'instrumentation, qui peut augmenter le risque de complications systémiques, en particulier sur un terrain immunodéprimé. La fréquence cette bactériémie transitoire peut varier de 10 à 100%, selon le patient et la procédure (97). Elle peut également survenir en dehors des soins dentaires lors d'activités de routine (brossage des dents, mastication ou utilisation du fil dentaire), en particulier chez les patients ayant une mauvaise santé bucco-dentaire (98),(99) ce qui souligne l'importance des mesures préventives (bonne hygiène bucco-dentaire et suivi dentaire régulier). Deux types de soins bucco-dentaires sont communément distingués en fonction du risque de bactériémie associé. Les traitements dentaires dits « invasifs », qui impliquent une effraction muqueuse ou de la région péri-apicale et qui provoquent des saignements importants présentent un risque élevé de bactériémie. C'est le cas :

- (i) des extractions de dents,
- (ii) des procédures parodontales, y compris la chirurgie, le détartrage, le surfaçage et le sondage
- (iii) de l'instrumentation endodontique ou de la chirurgie apicale,
- (iv) de pose d'implant et de chirurgie péri-implantaire
- (v) de la réimplantation de dents (100),(101).

Les autres types de traitements sont considérés comme "non invasifs".

En général, une antibioprophylaxie peut être envisagée pour les " procédures dentaires invasives " chez des patients immunodéprimés (101). Les protocoles recommandés sont très variables et peu de preuves scientifiques viennent étayer l'un ou l'autre d'entre eux. En effet, les résultats des études rapportant le bénéfice potentiel de l'antibioprophylaxie pour contrôler ou prévenir la bactériémie après un acte dentaire restent contradictoires (102),(103).

4.4.2 Directives actuelles pour la prise en charge bucco-dentaire des patients atteints de MICI

Il n'y a pas de consensus sur les lignes directrices pour la prise en charge bucco-dentaire des patients atteints de MICI. Quelques recommandations de sociétés scientifiques nationales existent (104),(105),(106),(107),(108),(109),(110). Elles sont largement basées sur des avis d'experts et concernent en général la conduite à tenir pour les soins bucco-dentaires des patients sous biothérapies. Ces recommandations abordent trois points principaux :

- (i) les mesures préventives,
- (ii) l'antibiothérapie prophylactique, et
- (iii) l'interruption du traitement médicamenteux (biothérapies).

(i) Mesures préventives : les stratégies préventives, notamment l'hygiène bucco-dentaire, un régime alimentaire non cariogène, l'utilisation de topiques fluorés, et un suivi bucco-dentaire régulier, avec un détartrage régulier (2 fois/an) restent le meilleur moyen de réduire le risque d'infections bucco-dentaires, tant pour les patients immunocompétents qu'immunodéficients.

(ii) Antibiotique prophylactique : l'antibioprophylaxie peut être envisagée avant une intervention dentaire invasive chez les patients immunodéprimés à cause de leur maladie ou leurs traitements. La décision doit être prise en concertation entre chirurgiens-dentistes et médecins traitants.

(iii) Interruption du traitement : Les recommandations divergent concernant la pertinence d'une fenêtre thérapeutique pour les immunosuppresseurs et les biothérapies afin de limiter le risque d'infection post-chirurgicale. Certaines recommandations préconisent une interruption de deux à quatre semaines qui peut être prolongée en fonction du niveau de risque infectieux de la chirurgie (110).

D'autres recommandent un arrêt pendant une période égale à trois à cinq demi-vies de la molécule (109). En 2004, la British Society of Rheumatology a proposé d'interrompre les anti-TNF α , sans distinction de la molécule, deux à quatre semaines avant toute intervention chirurgicale " majeure " et de reprendre le traitement après, en l'absence de signes d'infection (105). Dans une mise à jour plus récente, il a été proposé de moduler la nécessité de l'arrêt et sa durée en fonction du type de chirurgie et du risque de rebond de la maladie, mais d'arrêter les anti-TNF α dans un délai de trois à cinq fois la demi-vie de l'anti-TNF α (108). Aucune recommandation ne concerne spécifiquement les patients atteints de MICI.

Récemment, l'ECCO (European Crohn's and Colitis Organisation) a indiqué que le traitement par anti-TNF, vedolizumab ou ustekinumab n'augmente pas le risque de complications postopératoires chez les patients atteints de MC qui subissent une chirurgie abdominale. L'arrêt de ces médicaments avant la chirurgie n'est de ce fait pas obligatoire (111). La transférabilité de ces recommandations aux traitements bucco-dentaires est incertaine. Une coordination entre le prescripteur de la biothérapie et le dentiste traitant est indispensable pour définir la prise en charge la plus appropriée.

4.5 Perspectives : proposition de lignes directrices pour la prise en charge bucco-dentaire des patients atteints de MICI

Sur la base des données scientifiques et des recommandations actuelles, les directives pratiques suivantes peuvent être proposées pour la prise en charge dentaire des patients atteints de MICI (fig. 11)

- Les patients qui ont reçu un diagnostic de MICI doivent être adressés à un dentiste pour la détection de foyers infectieux dentaires potentiels (dépistage des foyers infectieux dentaires), un examen parodontal et un suivi régulier bucco-dentaire régulier.
- L'éradication des foyers infectieux et le traitement parodontal doivent être réalisés avant la mise en place d'immunosuppresseurs et de biothérapies afin de prévenir un surrisque potentiel d'infection. En outre, des données de faible niveau de preuves suggèrent que les foyers infectieux bucco-dentaires non traités, y compris les

maladies parodontales, peuvent diminuer la réponse aux immunosuppresseurs et aux biothérapies (112),(113).

- Un protocole de traitement dentaire « modifié » peut être envisagé pour les procédures dentaires invasives chez les patients sous immunosuppresseurs et biothérapies. Ce protocole comprend une antibioprophylaxie, ainsi qu'une discussion avec le gastro-entérologue (GE) concernant la pertinence d'une fenêtre thérapeutique. Le protocole pourra être ajusté en fonction de la nature de la procédure (ex : surfaçage radiculaire versus extraction isolée versus multiple), de l'existence/de la gravité de l'inflammation gingivale et de l'existence/de la gravité d'une infection associée (par ex. abcès, etc.). Une méthode de prévention envisageable est de réaliser un rinçage buccal avec un antiseptique recommandé (par ex. chlorhexidine) avant chaque procédure invasive.

Les traitements dentaires non invasifs ne nécessitent pas de modification à la procédure habituelle. Les soins dentaires urgents ne doivent pas être reportés à cause d'une thérapie immunosuppressive ou biologique.

- En cas de pathologie dentaire, de complication ou de réponse aux traitements dentaires inhabituelles, le diagnostic potentiel de manifestation extra-intestinale orale devra être recherché en coordination avec le gastro-entérologue référent.

Dans tous les cas, un suivi bucco-dentaire régulier est recommandé.

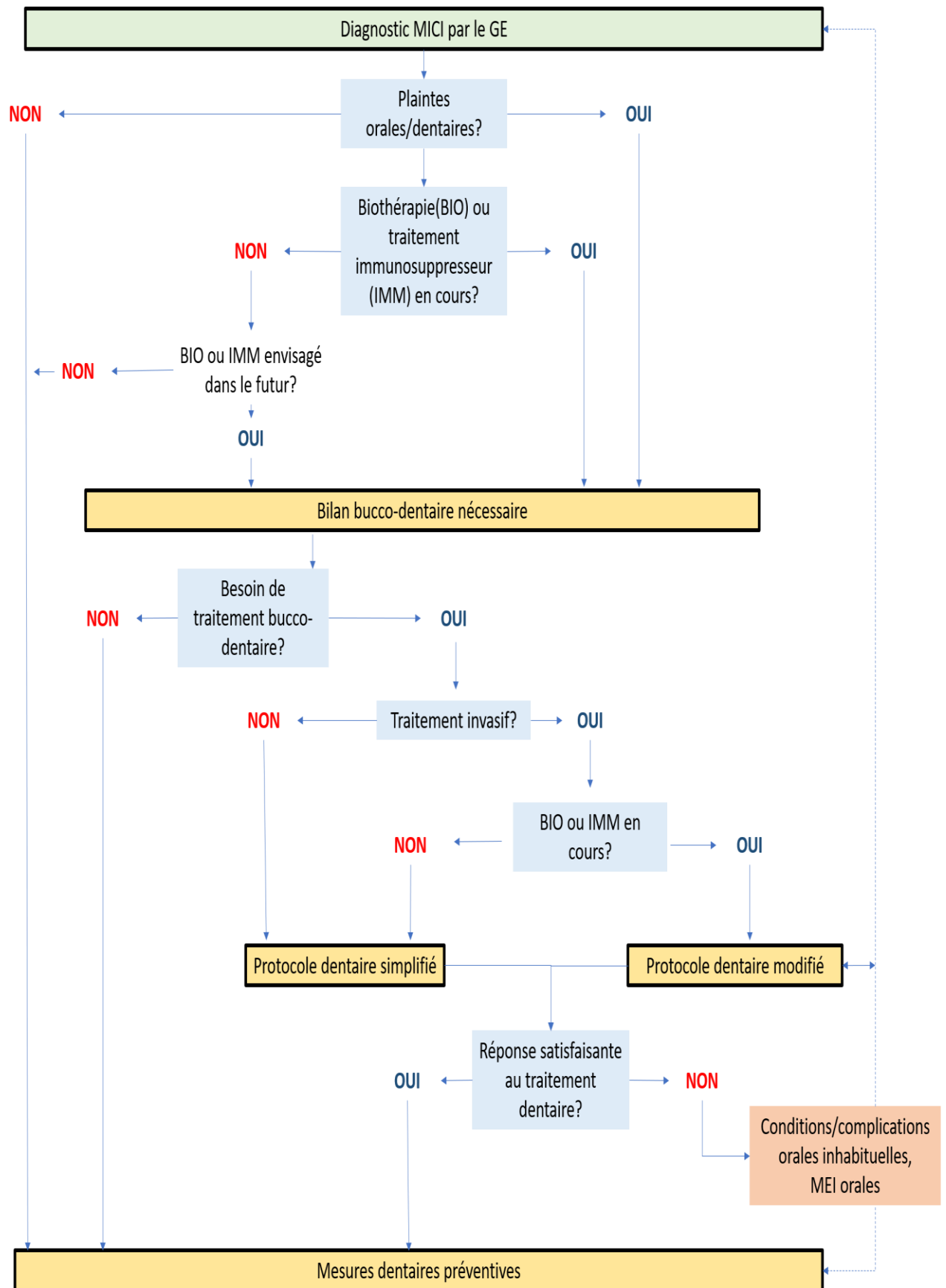


Figure 11: Modèle de prise en charge bucco-dentaire des patients MICI

5. Conclusion

Un risque accru de maladies parodontales, une des formes les plus répandues de maladies bucco-dentaires chroniques, est démontré chez les patients atteints de MICI au cours des dernières décennies.

Cette étude de littérature a montré que ce surrisque pourrait être lié à des modifications de leur microbiote oral et des processus inflammatoires communs.

Les données sont très limitées en ce qui concerne les effets réciproques des traitements des MICI et des traitements bucco-dentaires sur l'état général et bucco-dentaire des patients MICI. Mais, certaines données sur la polyarthrite rhumatoïde suggèrent que la parodontite, en particulier la parodontite non traitée, peut être associée à une réponse plus faible au traitement anti-TNF. Les mécanismes sous-jacents sont encore inconnus.

Les patients MICI ne semblent pas être sujets à d'avantage de complications lors des soins dentaires de routine que la population générale. Or, il est communément admis que les patients sous stéroïdes et autres thérapies immunosuppressives ont un risque accru d'infections.

Sur la base des données scientifiques actuelles, des directives peuvent être proposées pour la prise en charge dentaire en se concentrant sur :

- avant la mise en œuvre des immunosuppresseurs/biothérapies : la détection et l'éradication des foyers infectieux dentaires
- après la mise en œuvre des immunosuppresseurs/biothérapies : un protocole de traitement dentaire modifié pour les procédures dentaires invasives. Ce protocole inclut, au cas par cas, une antibioprophylaxie et une fenêtre thérapeutique discutée avec le Gastro-entérologue traitant.

Un suivi bucco-dentaire régulier est recommandé dans tous les cas.

Figure 1:Prévalence des maladies bucco-dentaires selon l'étude du GBD 1990-2017. Adapté de Bernabe et al., 2020 -----	16
Figure 2: Relations les plus étudiées entre maladie parodontale et maladies systémiques. Adapté de Martinez-Gracia et Hernandez-Lemus, 2021. (23)-----	19
Figure 3:Vue d'ensemble de la pathogenèse de la parodontite. Le processus inflammatoire aigu est déclenché par l'infiltration de leucocytes (a), qui encadrent l'invasion bactérienne de (A) l'état homéostatique à (B) l'état pathologique (des conditions saines au stade de la gingivite. La parodontite est caractérisée à la fois par (C) une dysbiose du microbiote oral et un état pro-inflammatoire persistant résultant de l'incapacité à éliminer l'infection (b), suivi d'une lésion non résolue conduisant à l'autodestruction des tissus parodontaux par les cellules immunitaires, ce qui entraîne une pathologie chronique (équilibre inadéquat de la défense de l'hôte). ROS : espèces réactives de l'oxygène. Martinez-Garcia et al., 2021 -----	21
Figure 4:Dissémination de l'inflammation locale et influence sur les maladies systémiques. Adapté de Sobocki et al. 2022 (30)-----	22
Figure 5:Illustration des MICI : La Maladie de Crohn (gauche) et la Rectocolite hémorragique(droite), NewYork-Presbiterian, 2019 (35) -----	23
Figure 6:Représentation schématique de la physiopathologie des MICI. Kökten et al, 2016 (44) -----	25
Figure 7:Schéma des manifestations extra-intestinales dans les MICI. Adapté de Spekhorst et al., 2017 (46)-----	26
Figure 8: Manifestation extra-intestinale orale des MICI : ulcération aphthoïde au niveau du palais -----	28
Figure 9: Manifestation extra-intestinale des MICI : lésion muqueuse jugale droite « en pavé », Tan et al.2016(60) -----	28
Figure 10: Flowchart de l'étude -----	31
Figure 11:Modèle de prise en charge bucco-dentaire des patients MICI -----	45

Références bibliographiques

1. Kaplan GG. The global burden of IBD: from 2015 to 2025. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;12(12):720-7.
2. Muhvić-Urek M, Tomac-Stojmenović M, Mijandrušić-Sinčić B. Oral pathology in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2016;22(25):5655-67.
3. Richards D. Oral Diseases affect some 3.9 Billion people. *Evid Based Dent*. 2013;14(2):35-35.
4. Peres MA. Oral diseases: a global public health challenge. 2019;394:12.
5. Bernabe E, Marcenes W, Hernandez CR, Bailey J, Abreu LG, Alipour V, et al. Global, Regional, and National Levels and Trends in Burden of Oral Conditions from 1990 to 2017: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease 2017 Study. *J Dent Res*. 2020;99(4):362-73.
6. WHOQOL - Measuring Quality of Life| The World Health Organization [Internet]. [cité 18 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/tools/whoqol>
7. Locker D, Allen F. What do measures of « oral health-related quality of life » measure? *Community Dent Oral Epidemiol*. 2007;35(6):401-11.
8. Wilson IB, Cleary PD. Linking clinical variables with health-related quality of life: A conceptual model of patient outcomes. *JAMA J Am Med Assoc*. 1995;273(1):59-65.
9. Beikler T, Flemmig TF. Oral biofilm-associated diseases: trends and implications for quality of life, systemic health and expenditures. *Periodontol 2000*. 2011;55(1):87-103.
10. Needleman I, McGrath C, Floyd P, Biddle A. Impact of oral health on the life quality of periodontal patients. *J Clin Periodontol*. 2004;31(6):454-7.
11. Hirschfeld L, Wasserman B. A long-term survey of tooth loss in 600 treated periodontal patients. *J Periodontol*. 1978;49(5):225-37.
12. Tonetti MS, Jepsen S, Jin L, Otomo-Corgel J. Impact of the global burden of periodontal diseases on health, nutrition and wellbeing of mankind: A call for global action. *J Clin Periodontol*. 2017;44(5):456-62.
13. Kosaka T, Ono T, Yoshimuta Y, Kida M, Kikui M, Nokubi T, et al. The effect of periodontal status and occlusal support on masticatory performance: the Suita study. *J Clin Periodontol*. 2014;41(5):497-503.
14. Sheiham A, Alexander D, Cohen L, Marinho V, Moysés S, Petersen PE, et al. Global oral health inequalities: task group--implementation and delivery of oral health strategies. *Adv Dent Res*. 2011;23(2):259-67.
15. Craddock HL. Consequences of tooth loss: 1. The patient perspective--aesthetic and functional implications. *Dent Update*. 2009;36(10):616-9.

16. Righolt AJ, Jevdjevic M, Marcenes W, Listl S. Global-, Regional-, and Country-Level Economic Impacts of Dental Diseases in 2015. *J Dent Res*. 2018;97(5):501-7.
17. Les dépenses de santé en 2019 - Résultats des comptes de la santé - Édition 2020 | Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques [Internet]. [cité 12 nov 2021]. Disponible sur: <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/publications-documents-de-reference/panoramas-de-la-drees/les-depenses-de-sante-en-2019-resultats>
18. Les dépenses de santé en 2020 - Résultats des comptes de la santé - Édition 2021 | Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques [Internet]. [cité 12 nov 2021]. Disponible sur: <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/publications-documents-de-reference/panoramas-de-la-drees/les-depenses-de-sante-en-2020-resultats>
19. Monsarrat P, Blaizot A, Kémoun P, Ravaud P, Nabet C, Sixou M, et al. Clinical research activity in periodontal medicine: a systematic mapping of trial registers. *J Clin Periodontol*. 2016;43(5):390-400.
20. Söder B, Jin LJ, Klinge B, Söder PÖ. Periodontitis and premature death: a 16-year longitudinal study in a Swedish urban population. *J Periodontal Res*. 2007;42(4):361-6.
21. Genco RJ, Sanz M. Clinical and public health implications of periodontal and systemic diseases: An overview. *Periodontol 2000*. 2020;83(1):7-13.
22. Beck JD, Offenbacher S, Williams R, Gibbs P, Garcia R. Periodontitis: a risk factor for coronary heart disease? *Ann Periodontol*. 1998;3(1):127-41.
23. Martínez-García M, Hernández-Lemus E. Periodontal Inflammation and Systemic Diseases: An Overview. *Front Physiol* [Internet]. 2021 [cité 21 mars 2022];12. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fphys.2021.709438>
24. Newman HN. Focal infection. *J Dent Res*. 1996;75(12):1912-9.
25. Bartold PM, Van Dyke TE. An appraisal of the role of specific bacteria in the initial pathogenesis of periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2019;46(1):6-11.
26. Güler B, Doğan E, Onbaşı K. The Relationship Between Monocyte Count to High-density Lipoprotein Ratio and Severity of Inflammation in Aggressive Periodontitis: A Retrospective Analysis. *Meandros Med Dent J*. 2020;21(2):122-7.
27. Ohki T, Itabashi Y, Kohno T, Yoshizawa A, Nishikubo S, Watanabe S, et al. Detection of periodontal bacteria in thrombi of patients with acute myocardial infarction by polymerase chain reaction. *Am Heart J*. 2012;163(2):164-7.
28. Linden GJ, McClean K, Young I, Evans A, Kee F. Persistently raised C-reactive protein levels are associated with advanced periodontal disease. *J Clin Periodontol*. 2008;35(9):741-7.
29. 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.
30. Sobocki BK, Basset CA, Bruhn-Olszewska B, Olszewski P, Szot O, Kaźmierczak-Siedlecka K, et al. Molecular Mechanisms Leading from Periodontal Disease to Cancer. *Int J Mol Sci*. 2022;23(2):970.

31. Xia B, JBA C, SGM M, AS P. Inflammatory bowel disease: definition, epidemiology, etiologic aspects, and immunogenetic studies. *World J Gastroenterol*. 1998;4(5):446-58.
32. Pierik M, Yang H, Barmada MM, Cavanaugh JA, Annese V, Brant SR, et al. The IBD international genetics consortium provides further evidence for linkage to IBD4 and shows gene-environment interaction. *Inflamm Bowel Dis*. 2005;11(1):1-7.
33. Barrett JC, Hansoul S, Nicolae DL, Cho JH, Duerr RH, Rioux JD, et al. Genome-wide association defines more than 30 distinct susceptibility loci for Crohn's disease. *Nat Genet*. 2008;40(8):955-62.
34. Loftus EV. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology*. 2004;126(6):1504-17.
35. What Is The Difference Between Crohn's Disease And Ulcerative Colitis? [Internet]. NewYork-Presbyterian. 2019 [cité 29 avr 2022]. Disponible sur: <https://healthmatters.nyp.org/crohns-vs-colitis/>
36. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, Underwood FE, Tang W, Benchimol EI, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet Lond Engl*. 2017;390(10114):2769-78.
37. Ng SC, Kaplan GG, Tang W, Banerjee R, Adigopula B, Underwood FE, et al. Population Density and Risk of Inflammatory Bowel Disease: A Prospective Population-Based Study in 13 Countries or Regions in Asia-Pacific. *Am J Gastroenterol*. 2019;114(1):107-15.
38. Kotze PG, Underwood FE, Damião AOMC, Ferraz JGP, Saad-Hossne R, Toro M, et al. Progression of Inflammatory Bowel Diseases Throughout Latin America and the Caribbean: A Systematic Review. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2020;18(2):304-12.
39. Parente JML, Coy CSR, Campelo V, Parente MPPD, Costa LA, da Silva RM, et al. Inflammatory bowel disease in an underdeveloped region of Northeastern Brazil. *World J Gastroenterol WJG*. 2015;21(4):1197-206.
40. Wei SC, Lin MH, Tung CC, Weng MT, Kuo JS, Shieh MJ, et al. A nationwide population-based study of the inflammatory bowel diseases between 1998 and 2008 in Taiwan. *BMC Gastroenterol*. 2013;13(1):166.
41. Rogers BH, Clark LM, Kirsner JB. The epidemiologic and demographic characteristics of inflammatory bowel disease: an analysis of a computerized file of 1400 patients. *J Chronic Dis*. 1971;24(12):743-73.
42. Benchimol EI, Fortinsky KJ, Gozdyra P, Van den Heuvel M, Van Limbergen J, Griffiths AM. Epidemiology of pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review of international trends. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17(1):423-39.
43. Kikut J, Konecka N, Ziętek M, Szczuko M. Inflammatory Bowel Disease Etiology: Current Knowledge. *Pteridines*. 2018;29(1):206-14.
44. Kökten T, Hansmann F, Melhem H, Peyrin-Biroulet L. Physiopathologie des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI). 2016;6:12.

45. Katsanos KH, Torres J, Roda G, Brygo A, Delaporte E, Colombel JF. Review article: non-malignant oral manifestations in inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;42(1):40-60.
46. Spekhorst LM, Imhann F, Festen EA, Bodegraven AA van, Boer NK de, Bouma G, et al. Cohort profile: design and first results of the Dutch IBD Biobank: a prospective, nationwide biobank of patients with inflammatory bowel disease. *BMJ Open.* 2017;7(11):e016695.
47. Veloso FT, Carvalho J, Magro F. Immune-related systemic manifestations of inflammatory bowel disease. A prospective study of 792 patients. *J Clin Gastroenterol.* 1996;23(1):29-34.
48. Das KM. Relationship of extraintestinal involvements in inflammatory bowel disease: new insights into autoimmune pathogenesis. *Dig Dis Sci.* 1999;44(1):1-13.
49. Biancone L, Mandal A, Yang H, Dasgupta T, Paoluzi AO, Marcheggiano A, et al. Production of immunoglobulin G and G1 antibodies to cytoskeletal protein by lamina propria cells in ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 1995;109(1):3-12.
50. Das KM, Vecchi M, Sakamaki S. A shared and unique epitope(s) on human colon, skin, and biliary epithelium detected by a monoclonal antibody. *Gastroenterology.* 1990;98(2):464-9.
51. Su CG, Judge TA, Lichtenstein GR. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am.* 2002;31(1):307-27.
52. Satsangi J, Grootcholten C, Holt H, Jewell DP. Clinical patterns of familial inflammatory bowel disease. *Gut.* 1996;38(5):738-41.
53. Roussomoustakaki M, Satsangi J, Welsh K, Louis E, Fanning G, Targan S, et al. Genetic markers may predict disease behavior in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 1997;112(6):1845-53.
54. Orchard TR, Chua CN, Ahmad T, Cheng H, Welsh KI, Jewell DP. Uveitis and erythema nodosum in inflammatory bowel disease: clinical features and the role of HLA genes. *Gastroenterology.* 2002;123(3):714-8.
55. Ott C, Schölmerich J. Extraintestinal manifestations and complications in IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2013;10(10):585-95.
56. Orchard TR, Thiagaraja S, Welsh KI, Wordsworth BP, Hill Gaston JS, Jewell DP. Clinical phenotype is related to HLA genotype in the peripheral arthropathies of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2000;118(2):274-8.
57. Mallas EG, Mackintosh P, Asquith P, Cooke WT. Histocompatibility antigens in inflammatory bowel disease. Their clinical significance and their association with arthropathy with special reference to HLA-B27 (W27). *Gut.* 1976;17(11):906-10.
58. Dudeney TP. Crohn's disease of the mouth. *Proc R Soc Med.* 1969;62(12):1237.
59. Lourenço SV, Hussein TP, Bologna SB, Sipahi AM, Nico MMS. Oral manifestations of inflammatory bowel disease: a review based on the observation of six cases. *J Eur Acad*

Dermatol Venereol JEADV. 2010;24(2):204-7.

60. Tan CXW, Brand HS, de Boer NKH, Forouzanfar T. Gastrointestinal diseases and their oro-dental manifestations: Part 1: Crohn's disease. *Br Dent J*. 2016;221(12):794-9.
61. Flemmig TF, Shanahan F, Miyasaki KT. Prevalence and severity of periodontal disease in patients with inflammatory bowel disease. *J Clin Periodontol*. 1991;18(9):690-7.
62. Grössner-Schreiber B, Fetter T, Hedderich J, Kocher T, Schreiber S, Jepsen S. Prevalence of dental caries and periodontal disease in patients with inflammatory bowel disease: a case-control study. *J Clin Periodontol*. 2006;33(7):478-84.
63. Brito F, de Barros FC, Zaltman C, Carvalho ATP, Carneiro AJ de V, Fischer RG, et al. Prevalence of periodontitis and DMFT index in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. *J Clin Periodontol*. 2008;35(6):555-60.
64. Habashneh RA, Khader YS, Alhumouz MK, Jadallah K, Ajlouni Y. The association between inflammatory bowel disease and periodontitis among Jordanians: a case-control study. *J Periodontal Res*. 2012;47(3):293-8.
65. Yu HC, Chen TP, Chang YC. Inflammatory bowel disease as a risk factor for periodontitis under Taiwanese National Health Insurance Research database. *J Dent Sci*. 2018;13(3):242-7.
66. Chi YC, Chen JL, Wang LH, Chang K, Wu CL, Lin SY, et al. Increased risk of periodontitis among patients with Crohn's disease: a population-based matched-cohort study. *Int J Colorectal Dis*. 2018;33(10):1437-44.
67. Lin CY, Tseng KS, Liu JM, Chuang HC, Lien CH, Chen YC, et al. Increased Risk of Ulcerative Colitis in Patients with Periodontal Disease: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *Int J Environ Res Public Health* . 2018 ;15(11).
68. Vavricka SR, Manser CN, Hediger S, Vögelin M, Scharl M, Biedermann L, et al. Periodontitis and gingivitis in inflammatory bowel disease: a case-control study. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19(13):2768-77.
69. Koutsochristou V, Zellos A, Dimakou K, Panayotou I, Siahianidou S, Roma-Giannikou E, et al. Dental Caries and Periodontal Disease in Children and Adolescents with Inflammatory Bowel Disease: A Case-Control Study. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(8):1839-46.
70. Zhang L, Gao X, Zhou J, Chen S, Zhang J, Zhang Y, et al. Increased risks of dental caries and periodontal disease in Chinese patients with inflammatory bowel disease. *Int Dent J*. 2020;70(3):227-36.
71. Tomar SL, Asma S. Smoking-attributable periodontitis in the United States: findings from NHANES III. National Health and Nutrition Examination Survey. *J Periodontol*. 2000;71(5):743-51.
72. Parkes GC, Whelan K, Lindsay JO. Smoking in inflammatory bowel disease: impact on disease course and insights into the aetiology of its effect. *J Crohns Colitis*. 2014;8(8):717-25.

73. Van Dyke TE, Dowell VR, Offenbacher S, Snyder W, Hersh T. Potential role of microorganisms isolated from periodontal lesions in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Infect Immun*. 1986;53(3):671-7.
74. Brito F, Zaltman C, Carvalho A, Fischer R, Persson R, Gustafsson A, et al. Subgingival microflora in inflammatory bowel disease patients with untreated periodontitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2013;25(2):239-45.
75. Kelsen J, Bittinger K, Pauly-Hubbard H, Posivak L, Grunberg S, Baldassano R, et al. Alterations of the Subgingival Microbiota in Pediatric Crohn's Disease Studied Longitudinally in Discovery and Validation Cohorts. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(12):2797-805.
76. Said HS, Suda W, Nakagome S, Chinen H, Oshima K, Kim S, et al. Dysbiosis of Salivary Microbiota in Inflammatory Bowel Disease and Its Association With Oral Immunological Biomarkers. *DNA Res Int J Rapid Publ Rep Genes Genomes*. 2014;21(1):15-25.
77. Docktor MJ, Paster BJ, Abramowicz S, Ingram J, Wang YE, Correll M, et al. Alterations in diversity of the oral microbiome in pediatric inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18(5):935-42.
78. Strauss J, Kaplan GG, Beck PL, Rioux K, Panaccione R, Devinney R, et al. Invasive potential of gut mucosa-derived fusobacterium nucleatum positively correlates with IBD status of the host. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17(9):1971-8.
79. Figueredo CM, Brito F, Barros FC, Menegat JSB, Pedreira RR, Fischer RG, et al. Expression of cytokines in the gingival crevicular fluid and serum from patients with inflammatory bowel disease and untreated chronic periodontitis. *J Periodontal Res*. 2011;46(1):141-6.
80. Figueredo CM, Martins AP, Lira-Junior R, Menegat JB, Carvalho AT, Fischer RG, et al. Activity of inflammatory bowel disease influences the expression of cytokines in gingival tissue. *Cytokine*. 2017;95:1-6.
81. Schmidt J, Weigert M, Leuschner C, Hartmann H, Raddatz D, Haak R, et al. Active matrix metalloproteinase-8 and periodontal bacteria—interlink between periodontitis and inflammatory bowel disease? *J Periodontol*. 2018;89(6):699-707.
82. Loos BG, Fiebig A, Nothnagel M, Jepsen S, Groessner-Schreiber B, Franke A, et al. NOD1 gene polymorphisms in relation to aggressive periodontitis. *Innate Immun*. 2009;15(4):225-32.
83. Stein JM, Lammert F, Zimmer V, Granzow M, Reichert S, Schulz S, et al. Clinical Periodontal and Microbiologic Parameters in Patients With Crohn's Disease With Consideration of the CARD15 Genotype. *J Periodontol*. 2010;81(4):535-45.
84. Schulz S, Reichert S, Streetz K, Trautwein C, Reichert Y, Gläser C, et al. Tumor Necrosis Factor- α and Oral Inflammation in Patients With Crohn Disease. *J Periodontol*. 2014;85(10):1424-31.
85. Mayer Y, Balbir-Gurman A, Machtei EE. Anti-tumor necrosis factor-alpha therapy and periodontal parameters in patients with rheumatoid arthritis. *J Periodontol*. 2009;80(9):1414-20.

86. Pers JO, Saraux A, Pierre R, Youinou P. Anti-TNF- α immunotherapy is associated with increased gingival inflammation without clinical attachment loss in subjects with rheumatoid arthritis. *J Periodontol*. 2008;79(9):1645-51.
87. Kobayashi T, Yokoyama T, Ito S, Kobayashi D, Yamagata A, Okada M, et al. Periodontal and serum protein profiles in patients with rheumatoid arthritis treated with tumor necrosis factor inhibitor adalimumab. *J Periodontol*. 2014;85(11):1480-8.
88. Fabri GMC, Pereira RMR, Savioli C, Saad CGS, de Moraes JCB, Siqueira JTT, et al. Periodontitis Response to Anti-TNF Therapy in Ankylosing Spondylitis. *J Clin Rheumatol Pract Rep Rheum Musculoskelet Dis*. 2015;21(7):341-5.
89. Kadkhoda Z, Amirzargar A, Esmaili Z, Vojdani M, Akbari S. Effect of TNF- α Blockade in Gingival Crevicular Fluid on Periodontal Condition of Patients with Rheumatoid Arthritis. *Iran J Immunol IJI*. 2016;13(3):197-203.
90. Jung GU, Han JY, Hwang KG, Park CJ, Stathopoulou PG, Fiorellini JP. Effects of Conventional Synthetic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs on Response to Periodontal Treatment in Patients with Rheumatoid Arthritis. *BioMed Res Int*. 2018;2018:1465402.
91. Pereira DFA, Pinheiro MM, Silva PFN, Teodoro GR, Brighenti FL, Koga-Ito CY. Influence of TNF- α blockers on the oral prevalence of opportunistic microorganisms in ankylosing spondylitis patients. *Clin Exp Rheumatol*. 2012;30(5):679-85.
92. AAOM Clinical Practice Statement: Subject: Management of Patients on Warfarin Therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2016;122(6):702-4.
93. Thyss A, Milano G, Kubar J, Namer M, Schneider M. Clinical and pharmacokinetic evidence of a life-threatening interaction between methotrexate and ketoprofen. *Lancet Lond Engl*. 1986;1(8475):256-8.
94. Hall JJ, Bolina M, Chatterley T, Jamali F. Interaction Between Low-Dose Methotrexate and Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs, Penicillins, and Proton Pump Inhibitors. *Ann Pharmacother*. 2017;51(2):163-78.
95. Saag KG, Teng GG, Patkar NM, Anuntiyo J, Finney C, Curtis JR, et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008;59(6):762-84.
96. Winthrop KL. Infections and biologic therapy in rheumatoid arthritis: our changing understanding of risk and prevention. *Rheum Dis Clin North Am*. 2012;38(4):727-45.
97. Lockhart PB. The risk for endocarditis in dental practice. *Periodontol* 2000. 2000;23:127-35.
98. Forner L, Larsen T, Kilian M, Holmstrup P. Incidence of bacteremia after chewing, tooth brushing and scaling in individuals with periodontal inflammation. *J Clin Periodontol*. 2006;33(6):401-7.
99. Duval X, Leport C. Prophylaxis of infective endocarditis: current tendencies, continuing controversies. *Lancet Infect Dis*. 2008;8(4):225-32.

100. Dajani AS, Taubert KA, Wilson W, Bolger AF, Bayer A, Ferrieri P, et al. Prevention of bacterial endocarditis: recommendations by the American Heart Association. *J Am Dent Assoc* 1939. 1997;128(8):1142-51.
101. Tong DC, Rothwell BR. Antibiotic prophylaxis in dentistry: a review and practice recommendations. *J Am Dent Assoc* 1939. 2000;131(3):366-74.
102. Hall G, Hedström SA, Heimdahl A, Nord CE. Prophylactic administration of penicillins for endocarditis does not reduce the incidence of postextraction bacteremia. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1993;17(2):188-94.
103. Lockhart PB, Brennan MT, Sasser HC, Fox PC, Paster BJ, Bahrani-Mougeot FK. Bacteremia associated with toothbrushing and dental extraction. *Circulation*. 2008;117(24):3118-25.
104. CRI-net :: Fiches pratiques & eSessions SCRIPT:: Fiches pratiques du CRI : Prise en charge pratique des patients sous... :: Anti-TNF [Nov. 2020] [Internet]. [cité 6 févr 2021]. Disponible sur: <http://www.cri-net.com/fiches-pratiques-et-eSessions/dernieres-mises-a-jour/traitements-anti-tnfa-et-suivi-de-tolerance>
105. Ledingham J, Deighton C, British Society for Rheumatology Standards, Guidelines and Audit Working Group. Update on the British Society for Rheumatology guidelines for prescribing TNFalpha blockers in adults with rheumatoid arthritis (update of previous guidelines of April 2001). *Rheumatol Oxf Engl*. 2005;44(2):157-63.
106. Gaujoux-Viala C, Gossec L, Cantagrel A, Dougados M, Fautrel B, Mariette X, et al. Recommandations de la Société française de rhumatologie pour la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde. *Rev Rhum*. 2014;81(4):303-12.
107. Ding T, Ledingham J, Luqmani R, Westlake S, Hyrich K, Lunt M, et al. BSR and BHPR rheumatoid arthritis guidelines on safety of anti-TNF therapies. *Rheumatol Oxf Engl*. 2010;49(11):2217-9.
108. Holroyd CR, Seth R, Bukhari M, Malaviya A, Holmes C, Curtis E, et al. The British Society for Rheumatology biologic DMARD safety guidelines in inflammatory arthritis- Executive summary. *Rheumatol Oxf Engl*. 2019;58(2):220-6.
109. Menter A, Strober BE, Kaplan DH, Kivelevitch D, Prater EF, Stoff B, et al. Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(4):1029-72.
110. Goodman SM, Springer B, Guyatt G, Abdel MP, Dasa V, George M, et al. 2017 American College of Rheumatology/American Association of Hip and Knee Surgeons Guideline for the Perioperative Management of Antirheumatic Medication in Patients With Rheumatic Diseases Undergoing Elective Total Hip or Total Knee Arthroplasty. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ*. 2017;69(8):1538-51.
111. Adamina M, Bonovas S, Raine T, Spinelli A, Warusavitarne J, Armuzzi A, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Surgical Treatment. *J Crohns Colitis*. 2020;14(2):155-68.
112. Savioli C, Ribeiro ACM, Fabri GMC, Calich AL, Carvalho J, Silva CA, et al. Persistent periodontal disease hampers anti-tumor necrosis factor treatment response in rheumatoid

- arthritis. *J Clin Rheumatol Pract Rep Rheum Musculoskelet Dis*. 2012;18(4):180-4.
113. Chen HH, Chen DY, Lai KL, Chen YM, Chou YJ, Chou P, et al. Periodontitis and etanercept discontinuation risk in anti-tumor necrosis factor-naïve rheumatoid arthritis patients: a nationwide population-based cohort study. *J Clin Rheumatol Pract Rep Rheum Musculoskelet Dis*. 2013;19(8):432-8.
 114. Muhvić-Urek M, Tomac-Stojmenović M, Mijandrušić-Sinčić B. Oral pathology in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2016;22(25):5655-67.
 115. Ellinghaus D, Bethune J, Petersen BS, Franke A. The genetics of Crohn's disease and ulcerative colitis--status quo and beyond. *Scand J Gastroenterol*. 2015;50(1):13-23.
 116. Jostins L, Ripke S, Weersma RK, Duerr RH, McGovern DP, Hui KY, et al. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature*. 2012;491(7422):119-24.
 117. Tonetti MS, Jepsen S, Jin L, Otomo-Corgel J. Impact of the global burden of periodontal diseases on health, nutrition and wellbeing of mankind: A call for global action. *J Clin Periodontol*. 2017;44(5):456-62.
 118. Hutton B, Salanti G, Caldwell DM, Chaimani A, Schmid CH, Cameron C, et al. The PRISMA extension statement for reporting of systematic reviews incorporating network meta-analyses of health care interventions: checklist and explanations. *Ann Intern Med*. 2015;162(11):777-84.
 119. Zhang L, Gao X, Zhou J, Chen S, Zhang J, Zhang Y, et al. Increased risks of dental caries and periodontal disease in Chinese patients with inflammatory bowel disease. *Int Dent J*. 2020;70(3):227-36.
 120. Grössner-Schreiber B, Fetter T, Hedderich J, Kocher T, Schreiber S, Jepsen S. Prevalence of dental caries and periodontal disease in patients with inflammatory bowel disease: a case-control study. *J Clin Periodontol*. 2006;33(7):478-84.
 121. Koutsochristou V, Zellos A, Dimakou K, Panayotou I, Siahianidou S, Roma-Giannikou E, et al. Dental Caries and Periodontal Disease in Children and Adolescents with Inflammatory Bowel Disease: A Case-Control Study. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(8):1839-46.
 122. Rooney TP. Dental caries prevalence in patients with Crohn's disease. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1984;57(6):623-4.
 123. Szymanska S, Lördal M, Rathnayake N, Gustafsson A, Johannsen A. Dental caries, prevalence and risk factors in patients with Crohn's disease. *PloS One*. 2014;9(3):e91059.
 124. Singhal S, Dian D, Keshavarzian A, Fogg L, Fields JZ, Farhadi A. The role of oral hygiene in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci*. 2011;56(1):170-5.
 125. Johannsen A, Foröd MC, Håkansson J, Ekblom A, Gustafsson A. Consumption of dental treatment in patients with inflammatory bowel disease, a register study. *PloS One*. 2015;10(8):e0134001.
 126. Schütz T, Drude C, Paulisch E, Lange KP, Lochs H. Sugar intake, taste changes and

- dental health in Crohn's disease. *Dig Dis Basel Switz*. 2003;21(3):252-7.
127. Rodrigues E, Laranjeira N, Nunes G, Roque-Ramos L, Vieira A, Fonseca J. ARE CARIOGENIC BACTERIA THE MAJOR RISK FACTOR TO DENTAL CARIES IN PATIENTS WITH ULCERATIVE COLITIS? *Arq Gastroenterol*. 2019;56(2):118-23.
 128. Halme L, Meurman JH, Laine P, von Smitten K, Syrjänen S, Lindqvist C, et al. Oral findings in patients with active or inactive Crohn's disease. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1993;76(2):175-81.
 129. Piras V, Usai P, Mezzena S, Susnik M, Ideo F, Schirru E, et al. Prevalence of Apical Periodontitis in Patients with Inflammatory Bowel Diseases: A Retrospective Clinical Study. *J Endod*. 2017;43(3):389-94.
 130. Poyato-Borrego M, Segura-Sampedro JJ, Martín-González J, Torres-Domínguez Y, Velasco-Ortega E, Segura-Egea JJ. High Prevalence of Apical Periodontitis in Patients With Inflammatory Bowel Disease: An Age- and Gender- matched Case-control Study. *Inflamm Bowel Dis*. 2020;26(2):273-9.
 131. Bevenius J. Caries risk in patients with Crohn's disease: a pilot study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1988;65(3):304-7.
 132. Sundh B, Emilson CG. Salivary and microbial conditions and dental health in patients with Crohn's disease: a 3-year study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1989;67(3):286-90.
 133. Flemmig TF, Shanahan F, Miyasaki KT. Prevalence and severity of periodontal disease in patients with inflammatory bowel disease. *J Clin Periodontol*. 1991;18(9):690-7.
 134. Brito F, de Barros FC, Zaltman C, Carvalho ATP, Carneiro AJ de V, Fischer RG, et al. Prevalence of periodontitis and DMFT index in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. *J Clin Periodontol*. 2008;35(6):555-60.
 135. Brito F, Zaltman C, Carvalho ATP, Fischer RG, Persson R, Gustafsson A, et al. Subgingival microflora in inflammatory bowel disease patients with untreated periodontitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2013;25(2):239-45.
 136. Habashneh RA, Khader YS, Alhumouz MK, Jadallah K, Ajlouni Y. The association between inflammatory bowel disease and periodontitis among Jordanians: a case-control study. *J Periodontal Res*. 2012;47(3):293-8.
 137. Yu HC, Chen TP, Chang YC. Inflammatory bowel disease as a risk factor for periodontitis under Taiwanese National Health Insurance Research database. *J Dent Sci*. 2018;13(3):242-7.
 138. Chi YC, Chen JL, Wang LH, Chang K, Wu CL, Lin SY, et al. Increased risk of periodontitis among patients with Crohn's disease: a population-based matched-cohort study. *Int J Colorectal Dis*. 2018;33(10):1437-44.
 139. Lin CY, Tseng KS, Liu JM, Chuang HC, Lien CH, Chen YC, et al. Increased Risk of Ulcerative Colitis in Patients with Periodontal Disease: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(11).
 140. Vavricka SR, Manser CN, Hediger S, Vögelin M, Scharl M, Biedermann L, et al.

- Periodontitis and gingivitis in inflammatory bowel disease: a case-control study. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19(13):2768-77.
141. Van Dyke TE, Dowell VRJ, Offenbacher S, Snyder W, Hersh T. Potential role of microorganisms isolated from periodontal lesions in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Infect Immun.* 1986;53(3):671-7.
 142. Kelsen J, Bittinger K, Pauly-Hubbard H, Posivak L, Grunberg S, Baldassano R, et al. Alterations of the Subgingival Microbiota in Pediatric Crohn's Disease Studied Longitudinally in Discovery and Validation Cohorts. *Inflamm Bowel Dis.* 2015;21(12):2797-805.
 143. Said HS, Suda W, Nakagome S, Chinen H, Oshima K, Kim S, et al. Dysbiosis of salivary microbiota in inflammatory bowel disease and its association with oral immunological biomarkers. *DNA Res Int J Rapid Publ Rep Genes Genomes.* 2014;21(1):15-25.
 144. Docktor MJ, Paster BJ, Abramowicz S, Ingram J, Wang YE, Correll M, et al. Alterations in diversity of the oral microbiome in pediatric inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2012;18(5):935-42.
 145. Figueredo CM, Brito F, Barros FC, Menegat JSB, Pedreira RR, Fischer RG, et al. Expression of cytokines in the gingival crevicular fluid and serum from patients with inflammatory bowel disease and untreated chronic periodontitis. *J Periodontal Res.* 2011;46(1):141-6.
 146. Figueredo CM, Martins AP, Lira-Junior R, Menegat JB, Carvalho AT, Fischer RG, et al. Activity of inflammatory bowel disease influences the expression of cytokines in gingival tissue. *Cytokine.* 2017;95:1-6.
 147. Schmidt J, Weigert M, Leuschner C, Hartmann H, Raddatz D, Haak R, et al. Active matrix metalloproteinase-8 and periodontal bacteria-interlink between periodontitis and inflammatory bowel disease? *J Periodontol.* 2018;89(6):699-707.
 148. Loos BG, Fiebig A, Nothnagel M, Jepsen S, Groessner-Schreiber B, Franke A, et al. NOD1 gene polymorphisms in relation to aggressive periodontitis. *Innate Immun.* 2009;15(4):225-32.
 149. Stein JM, Lammert F, Zimmer V, Granzow M, Reichert S, Schulz S, et al. Clinical periodontal and microbiologic parameters in patients with Crohn's disease with consideration of the CARD15 genotype. *J Periodontol.* 2010;81(4):535-45.
 150. Schulz S, Reichert S, Streetz K, Trautwein C, Reichert Y, Gläser C, et al. Tumor necrosis factor- α and oral inflammation in patients with Crohn disease. *J Periodontol.* 2014;85(10):1424-31.
 151. Cotti E, Mezzena S, Schirru E, Ottonello O, Mura M, Ideo F, et al. Healing of Apical Periodontitis in Patients with Inflammatory Bowel Diseases and under Anti-tumor Necrosis Factor Alpha Therapy. *J Endod.* 2018;44(12):1777-82.
 152. Mayer Y, Balbir-Gurman A, Machtei EE. Anti-tumor necrosis factor-alpha therapy and periodontal parameters in patients with rheumatoid arthritis. *J Periodontol.* 2009;80(9):1414-20.

153. Kadkhoda Z, Amirzargar A, Esmaili Z, Vojdanian M, Akbari S. Effect of TNF- α Blockade in Gingival Crevicular Fluid on Periodontal Condition of Patients with Rheumatoid Arthritis. *Iran J Immunol IJI*. 2016;13(3):197-203.
154. Pereira DFA, Pinheiro MM, Silva PFN, Teodoro GR, Brighenti FL, Koga-Ito CY. Influence of TNF- α blockers on the oral prevalence of opportunistic microorganisms in ankylosing spondylitis patients. *Clin Exp Rheumatol*. 2012;30(5):679-85.
155. D'Aiuto F, Gkranias N, Bhowruth D, Khan T, Orlandi M, Suvan J, et al. Systemic effects of periodontitis treatment in patients with type 2 diabetes: a 12 month, single-centre, investigator-masked, randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(12):954-65.
156. Tonetti MS, D'Aiuto F, Nibali L, Donald A, Storry C, Parkar M, et al. Treatment of periodontitis and endothelial function. *N Engl J Med*. 2007;356(9):911-20.
157. Ortiz P, Bissada NF, Palomo L, Han YW, Al-Zahrani MS, Panneerselvam A, et al. Periodontal therapy reduces the severity of active rheumatoid arthritis in patients treated with or without tumor necrosis factor inhibitors. *J Periodontol*. 2009;80(4):535-40.
158. Groselj D, Grabec I, Seme K, Ihan A, Ferkolj I. Prediction of clinical response to anti-TNF treatment by oral parameters in Crohn's disease. *Hepatogastroenterology*. 2008;55(81):112-9.
159. Hoes JN, Jacobs JWG, Boers M, Boumpas D, Buttgerit F, Caeyers N, et al. EULAR evidence-based recommendations on the management of systemic glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(12):1560-7.
160. Ramiro S, Gaujoux-Viala C, Nam JL, Smolen JS, Buch M, Gossec L, et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(3):529-35.
161. Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, Salzberg BA, Diamond RH, Chen DM, et al. Serious infections and mortality in association with therapies for Crohn's disease: TREAT registry. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2006;4(5):621-30.
162. Youssef J, Novosad SA, Winthrop KL. Infection Risk and Safety of Corticosteroid Use. *Rheum Dis Clin North Am*. 2016;42(1):157-76, ix-x.
163. Fardet L, Petersen I, Nazareth I. Common Infections in Patients Prescribed Systemic Glucocorticoids in Primary Care: A Population-Based Cohort Study. *PLoS Med*. 2016;13(5):e1002024.
164. Roberts GJ. Dentists are innocent! « Everyday » bacteremia is the real culprit: a review and assessment of the evidence that dental surgical procedures are a principal cause of bacterial endocarditis in children. *Pediatr Cardiol*. 1999;20(5):317-25.
165. den Broeder AA, Creemers MCW, Fransen J, de Jong E, de Rooij DJR, Wymenga A, et al. Risk factors for surgical site infections and other complications in elective surgery in patients with rheumatoid arthritis with special attention for anti-tumor necrosis factor: a large retrospective study. *J Rheumatol*. 2007;34(4):689-95.

Annexes

Article publié: Periodontal and dental health in inflammatory bowel diseases: a systematic review

Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2021 Jul 19;1-15.

doi: 10.1080/17474124.2021.1952866. Online ahead of print.

Kevimy Agossa ^{1,2}, Lidia Roman³, Marjolaine Gosset⁴, Clara Yzet⁵, Mathurin Fumery^{5,6}

- 1 Univ. Lille, Inserm, CHU Lille, U1008 - Controlled Drug Delivery Systems and Biomaterials, Lille, France.
- 2 Department of Periodontology, Faculty of Dentistry, University of Lille, Place De Verdun, Lille, France.
- 3 Univ. Lille, Inserm, CHU Lille, U1286 - INFINITE - Institute for Translational Research in Inflammation, Lille France.
- 4 Department of Odontology, Assistance Publique-Hôpitaux De Paris, Hôpital Charles Foix, Hôpitaux Universitaires La Pitié Salpêtrière - Charles Foix Ivry-sur-Seine Faculty of Dental Surgery, University Paris Descartes PRES Sorbonne Paris Cité, University of Paris, EA 2496.
- 5 Department of Gastroenterology, Amiens University Hospital, Picardie University, Amiens, France.
- 6 Department of Gastroenterology, PériTox Laboratory, Périnatalité & Risques Toxiques, UMR-I 01 INERIS, Picardie Jules Verne University, Amiens, France.

Abstract

Introduction: An increased risk of dental caries and periodontal diseases has been reported for inflammatory bowel disease (IBD) patients and are challenging conditions to manage.

Areas covered: We searched international databases to find all studies assessing dental/periodontal outcomes in patients with IBD and other immune-mediated inflammatory disease (IMID), as well as the association between IMID medications and dental/periodontal status.

Expert opinion: IBD are associated with a higher risk of both periodontitis and caries. Some evidence from rheumatoid arthritis suggests that periodontitis may be associated with a lower response to anti-TNF. There is no reliable evidence that IBD patients may be at greater risk of complications during routine dental care. On the basis of current data, guidelines can be proposed for the dental management focusing on the detection and eradication of infectious foci prior to the implementation of immunosuppressants/biologics and modified dental treatment protocol for invasive dental procedures that includes antibiotic prophylaxis.

Article Highlights

- IBD patients have an increased risk of developing periodontitis due to modifications of their oral microbiota and common inflammatory processes.
- Evidence is very limited for IBD but some evidence from rheumatoid arthritis suggests that periodontitis, especially untreated periodontitis, may be associated with a lower response to anti-TNF therapy, although the underlying mechanisms are still unknown.
- There is no reliable evidence that IBD patients may be at greater risk of complications during routine dental care than the general population but there is a general acceptance that patients on steroids and other immunosuppressive therapies have an increased risk of infections but there is no clear evidence to support an increased incidence of complications associated with dental care.
- On the basis of current scientific data, guidelines can be proposed for the dental management focusing on three issues: detection and eradication of dental infectious foci prior to the implementation of immunosuppressants/biologics and modified dental treatment protocol for invasive dental procedures that includes antibiotic prophylaxis.

1. Introduction

Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC) are chronic disabling and destructive inflammatory bowel diseases (IBDs). In addition to affecting the intestinal tract, the disease can show extra-intestinal manifestations that significantly influence the quality of life and functional state of the patient. Oral lesions are common in IBD patients and have been observed in up to 50%(114). Although oral mucosa, lip, and tongue lesions are well described in the literature, less is known about dental and periodontal conditions of patients with IBD.

An increased risk of dental caries and periodontal diseases, the two most prevalent forms of chronic oral disease, has been reported in IBD patients over the last few decades. Dental caries are the most widespread of noncommunicable diseases and result from an elevated abundance of specific bacteria (*Lactobacilli* (LB) and *Streptococcus mutans* (SM)), decreased salivary flow, insufficient oral hygiene, and poor dietary habits, including high sugar consumption, as well as socioeconomic factors. They can lead to apical infections, i.e., infection-induced inflammatory bone lesions localized to the terminal end of the dental root, which occur as a result of complications of untreated caries (pulp necrosis) or the failure of dental root treatment (devitalization treatment). Such apical infections are considered to be foci of infection that must be treated or eliminated before starting a targeted immunotherapy treatment.

Periodontitis and IBD share common pathophysiological processes, as they both involve a complex combination of genetic influences and environmental factors(115) in which disturbed host-microbiome interactions likely play a significant role(116). Periodontitis is a chronic inflammatory disease triggered by oral dysbiosis with a specific role of the keystone pathogen, leading to irreversible periodontium

destruction. It leads to gingival bleeding and tooth mobility and loss, and negatively affects the general health of the patient by altering critical functions, such as nutrition, swallowing, and phonation, as well as self-perception(117). Periodontitis is associated with low-grade inflammation, chronic bacteriemia, and the swallowing of bacteria, which influence numerous chronic diseases and dental or periodontal outcomes may influence IBD course. IBD medications, including steroids, immunosuppressants, and biologics, may influence the risk and course of dental or periodontal manifestations, as well as their management.

We therefore performed a systematic review to assess current knowledge on dental and periodontal diseases that occur in patients with IBD. We aimed to provide a clinically useful summary of the existing evidence to assist physicians in their therapeutic decisions and to provide an algorithm for the management of dental/periodontal care of IBD patients.

2. Methods

Our study was performed in accordance with the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) extension statement for the reporting of systematic reviews(118).

2.1 Data sources and search strategy

We searched Pubmed, Embase, and Scopus up to May 1, 2020 using the following terms: “dental” or “periodontal” or “periodontitis” or “caries” combined with “Crohn’s disease” or “ulcerative colitis” or “inflammatory bowel disease” or “steroids” or “azathioprine” or “methotrexate” or “anti-TNF” or “infliximab” or “adalimumab” or “ustekinumab” or “vedolizumab” or “tofacitinib”. The search was restricted to human studies. No language restrictions were applied. Two authors (KA and MF) independently reviewed the titles and abstracts to identify eligible studies. The full texts of the selected articles were examined for inclusion and relevant references in their lists were hand searched to identify studies missed by the electronic search.

2.2 Selection criteria and data extraction

All studies were referral center-, hospital-, or population-based studies. The study inclusion criteria were (1) peer-reviewed interventional or observational studies, (2) English or French language, (3) including patients with Crohn’s disease (CD) or ulcerative colitis (UC), and reported (4) dental or periodontal outcomes or impact of medications (steroids, immunosuppressants, or biologics) on dental or periodontal outcomes in IBD. Studies were excluded if they were review articles, did not focus on dental or periodontal outcomes in patients with IBD, did not investigate patients with IBD, or provided insufficient data for outcomes of interest. Case reports were not eligible for inclusion. Each article was carefully assessed. The following data were

extracted from each selected study and recorded on a standardized form: first author, journal and year of publication, study design and duration, number of participants, patient characteristics (age, concomitant or previous treatments, disease type, disease duration, and disease activity), diagnosis, characteristics of the dental/periodontal condition as well as main outcomes of interest.

3. Results

A summary of the search and selection process is presented in **Figure 1**. In total, 1,996 citations were identified through the search strategy. After the removal of duplicates and careful screening of titles and abstracts, 1,633 articles were excluded. An additional 25 studies were excluded after full-text review of the manuscripts, as they did not meet the inclusion criteria: trials not reporting the outcome of interest (10), systematic reviews (1), or non-IBD population (14). Finally, 34 studies(119)·(120)·(121)·(122)·(123)·(124)·(125)·(126)·(127)·(128)·(129)·(130)·(131)·(132)·(133)·(134)·(135)·(136)·(137)·(138)·(139)·(140)·(141)·(142)·(143)·(144)·(78)·(145)·(146)·(147)·(148)·(149)·(150)·(151) were included in our systematic review. A summary of the main characteristics of the included studies is presented in **Tables 1-4**. The study period ranged from January 1960 to April 2019. There were 5 retrospective cohort studies, 8 cross-sectional studies, 16 case-control studies, and 2 prospective cohort studies. Most studies were monocentric (n=26). In total, 184,042 patients were evaluated, including 16,541 with CD and 2,952 with UC. The mean duration of follow-up varied from 8 weeks to 13 years.

3.1 Oral hygiene and caries

Seven studies(119)·(125) compared the risk of caries in a total of 6,006 IBD patients and 5,796 controls (**Table 1 and 2**). All reported an increased risk of caries among IBD patients. Zhang et al. evaluated the risk of caries in 389 IBD patients and 265 controls and reported an increased risk of caries in IBD patients after adjustment for confounding factors, including age, sex, education level, smoking, and the daily frequency of tooth-brushing (odds ratio (OR) = 3.6, 95%CI: 2.2–5.3), with no difference between UC and CD(119). Grossner-Schreiber et al. observed a

prevalence of caries of 40% in IBD patients versus 22% in controls (Risk Ratio (RR, 2.82; $p = 0.03$). Similar results were observed for children and adolescents with IBD, who showed a significantly higher number of decayed, missing, or filled teeth than healthy controls (120). Three studies(126)·(127)·(125) reported the risk of caries risk to be higher in patients with a longer course of disease. One study(123) also observed an association with a history of intestinal resection. Disease activity was not associated with an increased risk of caries, although one study reported more infectious foci on panoramic radiographs in the teeth of patients with active CD than in those with inactive disease(127)·(128).

Three studies suggested an increased susceptibility of IBD patients to apical infections (128)·(129)·(130). One reported that the prevalence of apical infections was higher for CD patients with active disease(128).

Available data on the risk factors for caries, such as sucrose intake, tooth brushing, and frequency of visits to the dentist, were conflicting(119)·(121)·(124)·(126)·(131). However, the Plaque Index, an oral hygiene marker (index used to assess the oral hygiene status by evaluating the amount of dental plaque on the tooth surface or the proportion of each tooth covered by it), was consistently reported to be higher for IBD patients(119)·(120)·(123), except for children(121), without a difference between UC and CD. Four studies evaluated *Streptococci Mutans* (*Sm*) and *Lactobacillus* counts in IBD patients(123)·(127)·(131)·(132). Among them, four(123)·(127)·(131)·(132) reported a high level of *Sm* and three a high level of *Lactobacillus*(123)·(127)·(131). Szymanska et al. observed significantly higher counts of *Sm* and *Lactobacillus* in CD patients than controls (123). Four studies reported a normal saliva flow rate and buffer capacity for IBD patients(123)·(127)·(128)·(132), whereas one, which included 15 patients, reported lower than normal values for the resting salivary flow rate, with

eight of the subjects showing resting flow rates of 0.1 mL/min or less(131).

3.2 Overall risk of periodontitis in IBD patients

Ten studies(119)·(121)·(133)·(134)·(136)·(140) evaluated the risk of periodontitis in IBD patients, including a total of 13,141 IBD and 157,200 control patients. Seven(119)·(120)·(121)·(133)·(134)·(136)·(140) were case-control/cross sectional studies and three cohort /population vs referral studies(137)·(138)²⁶.

Flemmig et al. first observed a higher prevalence of periodontitis in IBD by comparing the oral status of 107 IBD patients to a historical cohort of the US population(133). This finding was later confirmed by several case-control studies ⁷, (134)·(136)^{24,25,26,27}. Grossner-Schreiber observed a higher number of sites in IBD patients, with a clinical attachment loss (CAL, the distance from the cemento-enamel junction to the junctional epithelium as measured with a periodontal probe - estimated position of structures that support the tooth as measured with a periodontal probe; provides an estimate of a tooth's stability and of loss of bone support.) ≥ 4 mm, suggesting a history of destructive periodontal disease (**Figure 2**)(120). Conversely, two other studies(134)·(136) observed periodontitis of higher severity in patients with IBD, especially in UC patients. Two recent population-based cohort studies (NIHR Taiwan) confirmed a higher risk of periodontitis for IBD patients than for a non-IBD group, especially for the CD subgroup (adjusted HR: 3.95; 95%CI: 1.59-9.82 and adjusted HR:1.36; 95%CI:1.25-1.48, respectively)(137)·(138). Another study from the same registry conducted on more than 135,000 patients followed for 13 years further reported that the risk of having UC is higher for patients with periodontitis (adjusted HR: 1.56 (1.13-2.15))(139). Vavricka et al. identified the presence of peri-anal disease and a Harvey-Bradshaw index > 10 as risk factors for periodontitis (OR 2.7 to 4.46)(140). The link between IBD and periodontal disease

has also been found in pediatric-onset IBD (4-18 years), in which the prevalence of gingivitis, a superficial form of periodontal disease, was twice as frequent, despite comparable oral hygiene(121). The role of oral hygiene in explaining the higher frequency of periodontitis in IBD is debated. Only two studies have found poorer oral hygiene in IBD(119)·(136).

Smoking is a major risk factor for periodontitis(71) and individuals who smoke have a higher risk of CD but a lower risk of UC(72). The data are heterogeneous concerning the potential effect of tobacco in the interaction between periodontitis and IBD. In four studies, two cross-sectional(121)·(133) and two cohort studies(137)·(138), the smoking status was not reported or smokers were excluded. In two other studies, the control group and patients with IBD were matched for their smoking status(120) or this factor was controlled for in the multivariate analysis(119). Among the remaining studies, Brito et al. observed that smoking was an effect modifier. There was no difference in the prevalence of periodontitis among non-smoking controls and non-smoking patients with IBD, but the prevalence of periodontitis was greater among smokers with UC than those without(134). In the study of Habashneh et al., patients with UC were more likely to be ex-smokers(136). In the study of Vavricka et al., patients with CD who had smoked and those with clinical activity were at a higher risk for periodontitis(140). No study reported an increased risk of periodontitis for patients exposed to steroids.

3.3 Biological rationale for the relationship between IBD and periodontitis

There are currently two hypotheses to explain the association between IBD and periodontitis: (i) the infectious hypothesis, and (ii) the inflammatory hypothesis.

The role of the oral microbiota is the most studied pathway thus far. Several studies have highlighted significant differences between the composition of the oral microbiota of IBD patients and that of healthy controls but the cause and consequences of such differences in the oral ecosystem remain unclear. Van Dyke et al. were the first to report a high prevalence of "unusual bacteria", representing more than 90% of the total flora and described as small motile rods, of the *Wollinella* genus, in the periodontal pockets of IBD patients relative to those of non-IBD patients. They also observed an impaired response of polymorphonucleocytes (PMNs) against these bacteria species(141). Two other studies, one in adults and one in pediatric (2-21 years) patients, confirmed the differences in the composition of the sub-gingival flora between IBD and non-IBD patients. The bacterial species found were, however, highly variable, depending on the study(135)(142). Similar results were found in saliva and lingual biofilm samples(143)(144). Strauss et al. investigated the potential role of oral bacteria on the intestinal status. They observed an elevated prevalence of *Fusobacterium nucleatum* (Fn), a periodontal pathogen, in colon biopsies of IBD patients. The Fn strains identified in biopsy of inflamed tissue were more invasive than those isolated from healthy tissue from either IBD or control patients(78).

On the other hand, few studies have studied cytokines in the serum, gums, or intestinal tissue of IBD patients and control subjects. The cytokine profile in crevicular fluid of IBD patients and healthy controls with similar periodontal clinical parameters were shown to be broadly similar, except for IL-4 levels, which were higher in the healthy subjects(145). The same authors observed significant differences in cytokine clustering patterns in the gums and intestinal biopsies of IBD patients(146). They showed a correlation between inflammation scores in the gut and those in gingival

tissue, calculated from the mean levels of pro-inflammatory cytokines in the respective tissues, and suggested that IBD activity influences cytokine expression in gingival tissue. Another study observed that the severity of periodontitis was associated with MMP8 levels in CD patients, whereas it was not in UC or healthy patients(147).

In addition, a possible role of shared genetic variants in the link between IBD and periodontitis has been investigated in a handful of studies(148)·(149)·(150). The results were, however, inconclusive, probably due to the multifactorial origin of these pathologies and the large number of genes potentially involved. Only one study suggested that the TNF- α A allele of rs361525 may be a risk factor for oral lesions in CD patients and associated with more severe periodontitis(150).

3.4 Association between IBD medications and periodontal status

There is little reliable data available concerning the link between IBD medications and periodontal conditions. However, certain conclusions can be extrapolated from studies conducted on other autoimmune diseases, in particular chronic inflammatory rheumatic diseases, in which similar medications are used.

3.4.1 Impact of medication on dental and periodontal outcomes in patients receiving immunosuppressants or biologics

3.4.1.1 Periodontal outcomes

Overall, studies in patients with rheumatoid arthritis (RA) have consistently reported a protective effect of anti TNF- α on periodontal disease. In a cross-sectional study, Mayer et al. compared the periodontal status of 20 RA patients (10 infliximab-treated, 10 biologic-free) to 10 healthy controls. Although oral hygiene and smoking status were comparable among the three groups, RA patients treated with anti-TNF- α had

less severe periodontal disease and lower levels of TNF- α in their gingival crevicular fluid, suggesting that TNF- α blockers may prevent the periodontal destruction process(152). Other studies have reported similar benefits of anti-TNFs on periodontal clinical indices, alveolar bone resorption, and the level of inflammatory biomarkers in patients with RA and ankylosing spondylitis(152)·(86)·(87)·(88)·(153). In one study, however, infliximab appeared to aggravate gingival inflammation, whereas a protective effect on periodontal tissue breakdown was maintained, as indicated by lower loss of attachment after infliximab treatment(86). Kobayashi et al. compared serum protein profiles before and after treatment with adalimumab(87) in 20 patients with RA. Among a total of 495 proteins, nine were significantly lower in abundance at three months, although dental plaque levels were comparable, corresponding to five proteins: complement factor H, phospholipase D, serum amyloid A, complement component 4, and alpha-1-acid glycoprotein. The authors concluded that the improvement in periodontal conditions may be related to differences in serum protein profiles before and after anti-TNF treatment. It has also been suggested that conventional synthetic DMARDs (csDMARDs), including methotrexate and sulfasalazine, may influence the response to periodontal therapy in RA patients. Four weeks after non-surgical treatment of periodontitis, a greater improvement in periodontal clinical parameters (reduction in probing depth and gain in clinical attachment) was observed for patients receiving csDMARDs(90). The effect of immune-mediated inflammatory disease (IMIDs) on the composition of the oral microbiota was studied in patients with ankylosing spondylitis. Higher numbers of staphylococci were found in ankylosing spondylitis patients, regardless of age, sex, or oral condition, than in healthy controls, independently of their treatment(154). On the other hand, no studies have evaluated the risk of periodontal care complications

in IBD patients treated with immunosuppressants or biologics.

3.4.1.2 Dental outcomes and peri-apical lesions

We found no evidence of an effect of immunosuppressants or biologics treatment on the risk of carious diseases. However, a prospective 24-month follow-up study of 33 patients with IBD, including 19 on anti-TNF, with 44 teeth affected by apical lesions suggested that treatment of apical dental lesions with conventional root canal therapy is possible for patients with IBD without any complications. Furthermore, anti-TNF- α was associated with faster radiological healing of apical lesions than in controls(151). On the other hand, no studies have evaluated the risk of dental care complications in IBD patients treated with immunosuppressants or biologics.

3.4.2 Can dental or periodontal outcomes influence IBD course?

The belief that infectious oral diseases may in turn influence systemic diseases is not new. The best arguments in support of this theory come from pivotal clinical studies that showed the positive effect of periodontal treatment on glycemic control in patients with diabetes(155), endothelial function (156), or RA activity(157). Similarly, it has been speculated that untreated periodontitis may contribute to an altered response to IMiDs therapy. Groselj et al. attempted to predict the clinical response of 14 active CD patients to infliximab based on dental, periodontal, and oral mucosa parameters. The authors fit a multivariate model based on eight selected oral parameters. The resulting model was acceptable for predicting the response to anti-TNF treatment at eight weeks but not at three months(158). Savioli et al. prospectively evaluated the effect and evolution of the periodontal status of 18 patients with RA who received first-line anti-TNF therapy. At six months, the RA outcomes improved only for patients without periodontitis at baseline and those with untreated periodontitis showed no response to the anti-TNFs, as indicated by no

significant changes in disease-activity parameters (DAS28, ESR, and CRP)(112). In a retrospective nationwide population-based RA cohort, patients with a diagnosis of periodontitis within five years had a significantly increased risk of etanercept failure(113).

3.5 Summary of evidence

IBD patients have an increased risk of developing periodontitis due to modifications of their oral microbiota and common inflammatory processes. Differences in the risk among patients with CD or UC are yet to be clarified. The results are similar for the risk of caries and apical infections, which generally concern complications of deep caries, but the level of evidence is lower. The underlying mechanisms are unclear but may be related to common risk factors and pathophysiological mechanisms, as well as to the level of oral hygiene and dietary habits, for which current data are conflicting.

Few studies have evaluated the effect of the oral condition and treatment on IBD. Evidence is very limited for IBD but some evidence from other IMIDs, particularly RA, suggests that periodontitis, especially untreated periodontitis, may be associated with a lower response to anti-TNF therapy, although the underlying mechanisms are still unknown.

Finally, one of important question for clinical practice remain : is dental and periodontal treatment associated with an increased risk of complications for IBD patients? According to the American Academy of Oral Medicine (AAOM), the risks associated with dental care involve: (i) patient-based considerations (potential for bleeding, infections, poor wound healing, airway obstruction, medical-emergencies, and behavioral, cognitive, or emotional issues) and (ii) treatment-based

considerations (use of drugs and drug-interactions or adverse effects and invasiveness and duration of dental procedures)(92). There is no reliable evidence that IBD patients may be at greater risk of complications during routine dental care than the general population. NSAIDS frequently prescribed by dentists as analgesics should be avoided by IBD patients, especially those on methotrexate(93)·(94). There is also a general acceptance that patients on steroids and other immunosuppressive therapies have an increased risk of infections(95)·(159)·(96)·(160)·(161)·(162)·(163) but there is no clear evidence to support an increased incidence of complications associated with dental care.

This review provides some important key points for oral care in IBD patients. As periodontitis and dental caries and subsequent infections lead to low-grade inflammation and bacterial challenge, patients should be treated whenever they require care. It is accepted that oral infections and/or treatments induce transient bacteremia that may increase the risk of adverse systemic complications, especially for patients with immune deficiencies. The incidence of transient bacteremia can vary from 10 to 100%, depending on the patient and the procedure(97). It can also occur apart from dental care during routine activities (tooth brushing, chewing, or flossing), especially for patients with poor oral health(98)·(164)·(99), which emphasizes the importance of preventive measures (good oral hygiene and regular dental follow-up). Two types of oral care are commonly distinguished according to the associated risk of bacteremia. Dental treatments that involve injury to the mucosal tissues or periapical region that cause significant bleeding present a high risk of bacteremia and are called "invasive dental procedures", such as (i) tooth extractions, (ii) periodontal procedures, including surgery, scaling, root planing, and probing, (iii) endodontic instrumentation or surgery beyond the tooth apex, (iv) dental implant surgical

procedures, and (v) tooth reimplantation(100)·(101). Other types of treatment are considered to be "non-invasive dental procedures". It is commonly accepted that antibiotic prophylaxis may be considered for "invasive dental procedures" for immunocompromised patients because of their illness or treatment(101). The recommended protocols vary widely and there is little scientific evidence to support any of them. Indeed, the results of studies reporting the potential benefit of antibiotic prophylaxis to control or prevent bacteremia after dental procedures are conflicting(102)·(103). Overall, the benefit of antibiotic prophylaxis to prevent adverse systemic or local post-operative complications after dental treatments for immune-compromised patients remains uncertain.

3.6 Summary of current guidelines for dental management of IBD patients

There is no consensus and there are no guidelines on the dental management of IBD patients. There are, instead, fragmentary recommendations from national scientific societies(104)·(105)·(106)·(107)·(165)·(108)·(109)·(110), largely based on expert opinion, on what to do for dental care when using various biotherapies. They focus on three issues: (i) preventive measures, (ii) prophylactic antibiotic therapy, and (iii) interruption of drug therapy for the purpose of invasive dental procedures.

- (i) Preventive measures: Preventive strategies, including oral hygiene (toothbrushing 2 to 3 times per day and interdental cleaning once a day), a non-cariogenic diet, the use of fluoridated topicals, and regular oral follow-up, with regular scaling (2/year) are still the best way to reduce the risk of oral infections, both for immunocompetent and immunodeficient patients.

- (ii) Antibiotic prophylaxis: Overall, the recommended measures are based on the usual guidelines for antibiotic prophylaxis in dentistry. Thus, antibiotic prophylaxis may be considered prior to invasive dental treatment for a patient with immune deficiencies related to his/her condition or treatment. The decision should be made in collaboration between the dentist/periodontist and the prescribing physician.
- (iii) Interruption of treatment: There are varying conflicting recommendations concerning the relevance of a therapeutic window for immunosuppressants and biologics to limit the risk of post-surgical infection. Some recommendations advocate a two to four-week interruption that can be extended according to the infectious risk level of the surgery(110). Others recommend stopping for a period equal to three to five half-lives of the molecule(109). In 2004, the British Society of Rheumatology proposed to discontinue anti-TNF α , without a distinction between products, two to four weeks before any "major" surgery and to resume treatment after healing, in the absence of signs of infection(105). In a more recent update, it was proposed to modulate the need for discontinuation and its duration according to the type of surgery and the risk of disease rebound, but to discontinue anti-TNF α within three to five times the half-life of the molecule for surgeries with a significant risk of infection(108). No specific recommendations are currently available worldwide for IBD. The recent ECCO guidelines state that current evidence suggests that preoperative treatment with anti-TNF therapy, vedolizumab, or ustekinumab does not increase the risk of post-operative complications in patients with CD who undergo abdominal surgery. Cessation of these medications prior to

surgery is not mandatory(111). It is not known how these recommendations would apply to dental care. A certain degree of coordination between the prescribing physician of the biologic and the treating dentist is essential to define the most appropriate action.

3.7 Expert Opinion: Proposal for a practical guide for dental management of IBD patients

On the basis of scientific data and current recommendations the following practical guidelines can be proposed for the dental management of IBD patients (**Figure 3**):

- Patients diagnosed with IBD should be referred to a dentist for the detection of potential dental infectious foci (screening for dental infectious foci), periodontal assessment, and regular follow-up (preventive dental maintenance).
- Eradication of infectious foci and periodontal treatment must be carried out prior to the implementation of immunosuppressants and biologics to prevent a potential over-risk of infection. In addition, there is low-level evidence to suggest that untreated oral infections may alter the response to immunosuppressants and biologics(112)(113).
- A modified dental treatment protocol may be considered for invasive dental procedures for patients on immunosuppressants and biologics that includes antibiotic prophylaxis (**Table 5**), along with a discussion with the GE on the appropriateness of a therapeutic window for the biological medication. It could also be adjusted depending on the nature of the procedure (ex: root planing versus an isolated extraction versus a multiple extraction), the existence/severity of gingival inflammation, and the existence/severity of an associated infection (e.g., abscesses, etc.) and prevented by oral rinsing with a recommended antiseptic (e.g.,

chlorhexidine) before each invasive procedure. Non-invasive dental treatments do not require a modified dental treatment protocol (simplified dental treatment protocol). Urgent dental care should not be postponed because of immunosuppressive or biological therapy.

- In cases of an unusual dental condition, complication, or dental treatment outcome, the potential diagnosis of extra-intestinal manifestations should be sought in coordination with the referring GE.

References

1. Kaplan GG. The global burden of IBD: from 2015 to 2025. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* déc 2015;12(12):720-7.
2. Muhvić-Urek M, Tomac-Stojmenović M, Mijandrušić-Sinčić B. Oral pathology in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 7 juill 2016;22(25):5655-67.
3. Richards D. Oral Diseases affect some 3.9 Billion people. *Evid Based Dent.* juin 2013;14(2):35-35.
4. Peres MA. Oral diseases: a global public health challenge. 2019;394:12.
5. Bernabe E, Marcenes W, Hernandez CR, Bailey J, Abreu LG, Alipour V, et al. Global, Regional, and National Levels and Trends in Burden of Oral Conditions from 1990 to 2017: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease 2017 Study. *J Dent Res.* avr 2020;99(4):362-73.
6. WHOQOL - Measuring Quality of Life| The World Health Organization [Internet]. [cité 18 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/tools/whoqol>
7. Locker D, Allen F. What do measures of « oral health-related quality of life » measure? *Community Dent Oral Epidemiol.* déc 2007;35(6):401-11.
8. Wilson IB, Cleary PD. Linking clinical variables with health-related quality of life: A conceptual model of patient outcomes. *JAMA J Am Med Assoc.* 1995;273(1):59-65.
9. Beikler T, Flemmig TF. Oral biofilm-associated diseases: trends and implications for quality of life, systemic health and expenditures. *Periodontol 2000.* févr 2011;55(1):87-103.
10. Needleman I, McGrath C, Floyd P, Biddle A. Impact of oral health on the life quality of periodontal patients. *J Clin Periodontol.* juin 2004;31(6):454-7.
11. Hirschfeld L, Wasserman B. A long-term survey of tooth loss in 600 treated periodontal patients. *J Periodontol.* mai 1978;49(5):225-37.
12. Tonetti MS, Jepsen S, Jin L, Otomo-Corgel J. Impact of the global burden of periodontal diseases on health, nutrition and wellbeing of mankind: A call for global action. *J Clin Periodontol.* mai 2017;44(5):456-62.
13. Kosaka T, Ono T, Yoshimuta Y, Kida M, Kikui M, Nokubi T, et al. The effect of periodontal status and occlusal support on masticatory performance: the Suita study. *J Clin Periodontol.* mai 2014;41(5):497-503.
14. Sheiham A, Alexander D, Cohen L, Marinho V, Moysés S, Petersen PE, et al. Global oral health inequalities: task group--implementation and delivery of oral health strategies. *Adv Dent Res.* mai 2011;23(2):259-67.
15. Craddock HL. Consequences of tooth loss: 1. The patient perspective--aesthetic and functional implications. *Dent Update.* déc 2009;36(10):616-9.

16. Righolt AJ, Jevdjevic M, Marcenes W, Listl S. Global-, Regional-, and Country-Level Economic Impacts of Dental Diseases in 2015. *J Dent Res.* mai 2018;97(5):501-7.
17. Les dépenses de santé en 2019 - Résultats des comptes de la santé - Édition 2020 | Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques [Internet]. [cité 12 nov 2021]. Disponible sur: <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/publications-documents-de-reference/panoramas-de-la-drees/les-depenses-de-sante-en-2019-resultats>
18. Les dépenses de santé en 2020 - Résultats des comptes de la santé - Édition 2021 | Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques [Internet]. [cité 12 nov 2021]. Disponible sur: <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/publications-documents-de-reference/panoramas-de-la-drees/les-depenses-de-sante-en-2020-resultats>
19. Monsarrat P, Blaizot A, Kémoun P, Ravaud P, Nabet C, Sixou M, et al. Clinical research activity in periodontal medicine: a systematic mapping of trial registers. *J Clin Periodontol.* mai 2016;43(5):390-400.
20. Söder B, Jin LJ, Klinge B, Söder PÖ. Periodontitis and premature death: a 16-year longitudinal study in a Swedish urban population. *J Periodontal Res.* 2007;42(4):361-6.
21. Genco RJ, Sanz M. Clinical and public health implications of periodontal and systemic diseases: An overview. *Periodontol 2000.* 2020;83(1):7-13.
22. Beck JD, Offenbacher S, Williams R, Gibbs P, Garcia R. Periodontitis: a risk factor for coronary heart disease? *Ann Periodontol.* juill 1998;3(1):127-41.
23. Martínez-García M, Hernández-Lemus E. Periodontal Inflammation and Systemic Diseases: An Overview. *Front Physiol* [Internet]. 2021 [cité 21 mars 2022];12. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fphys.2021.709438>
24. Newman HN. Focal infection. *J Dent Res.* déc 1996;75(12):1912-9.
25. Bartold PM, Van Dyke TE. An appraisal of the role of specific bacteria in the initial pathogenesis of periodontitis. *J Clin Periodontol.* janv 2019;46(1):6-11.
26. Güler B, Doğan E, Onbaşı K. The Relationship Between Monocyte Count to High-density Lipoprotein Ratio and Severity of Inflammation in Aggressive Periodontitis: A Retrospective Analysis. *Meandros Med Dent J.* 20 août 2020;21(2):122-7.
27. Ohki T, Itabashi Y, Kohno T, Yoshizawa A, Nishikubo S, Watanabe S, et al. Detection of periodontal bacteria in thrombi of patients with acute myocardial infarction by polymerase chain reaction. *Am Heart J.* févr 2012;163(2):164-7.
28. Linden GJ, McClean K, Young I, Evans A, Kee F. Persistently raised C-reactive protein levels are associated with advanced periodontal disease. *J Clin Periodontol.* sept 2008;35(9):741-7.
29. Paraskevas S, Huizinga JD, Loos BG. A systematic review and meta-analyses on C-reactive protein in relation to periodontitis. *J Clin Periodontol.* avr 2008;35(4):277-90.
30. Sobocki BK, Basset CA, Bruhn-Olszewska B, Olszewski P, Szot O, Kaźmierczak-Siedlecka K, et al. Molecular Mechanisms Leading from Periodontal Disease to Cancer.

Int J Mol Sci. 16 janv 2022;23(2):970.

31. Xia B, JBA C, SGM M, AS P. Inflammatory bowel disease: definition, epidemiology, etiologic aspects, and immunogenetic studies. *World J Gastroenterol*. 15 oct 1998;4(5):446-58.
32. Pierik M, Yang H, Barmada MM, Cavanaugh JA, Annese V, Brant SR, et al. The IBD international genetics consortium provides further evidence for linkage to IBD4 and shows gene-environment interaction. *Inflamm Bowel Dis*. janv 2005;11(1):1-7.
33. Barrett JC, Hansoul S, Nicolae DL, Cho JH, Duerr RH, Rioux JD, et al. Genome-wide association defines more than 30 distinct susceptibility loci for Crohn's disease. *Nat Genet*. août 2008;40(8):955-62.
34. Loftus EV. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology*. mai 2004;126(6):1504-17.
35. What Is The Difference Between Crohn's Disease And Ulcerative Colitis? [Internet]. NewYork-Presbyterian. 2019 [cité 29 avr 2022]. Disponible sur: <https://healthmatters.nyp.org/crohns-vs-colitis/>
36. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, Underwood FE, Tang W, Benchimol EI, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet Lond Engl*. 23 déc 2017;390(10114):2769-78.
37. Ng SC, Kaplan GG, Tang W, Banerjee R, Adigopula B, Underwood FE, et al. Population Density and Risk of Inflammatory Bowel Disease: A Prospective Population-Based Study in 13 Countries or Regions in Asia-Pacific. *Am J Gastroenterol*. janv 2019;114(1):107-15.
38. Kotze PG, Underwood FE, Damião AOMC, Ferraz JGP, Saad-Hossne R, Toro M, et al. Progression of Inflammatory Bowel Diseases Throughout Latin America and the Caribbean: A Systematic Review. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. févr 2020;18(2):304-12.
39. Parente JML, Coy CSR, Campelo V, Parente MPPD, Costa LA, da Silva RM, et al. Inflammatory bowel disease in an underdeveloped region of Northeastern Brazil. *World J Gastroenterol WJG*. 28 janv 2015;21(4):1197-206.
40. Wei SC, Lin MH, Tung CC, Weng MT, Kuo JS, Shieh MJ, et al. A nationwide population-based study of the inflammatory bowel diseases between 1998 and 2008 in Taiwan. *BMC Gastroenterol*. 6 déc 2013;13(1):166.
41. Rogers BH, Clark LM, Kirsner JB. The epidemiologic and demographic characteristics of inflammatory bowel disease: an analysis of a computerized file of 1400 patients. *J Chronic Dis*. déc 1971;24(12):743-73.
42. Benchimol EI, Fortinsky KJ, Gozdyra P, Van den Heuvel M, Van Limbergen J, Griffiths AM. Epidemiology of pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review of international trends. *Inflamm Bowel Dis*. janv 2011;17(1):423-39.
43. Kikut J, Konecka N, Ziętek M, Szczuko M. Inflammatory Bowel Disease Etiology: Current Knowledge. *Pteridines*. 31 déc 2018;29(1):206-14.

44. Kökten T, Hansmannel F, Melhem H, Peyrin-Biroulet L. Physiopathologie des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI). 2016;6:12.
45. Katsanos KH, Torres J, Roda G, Brygo A, Delaporte E, Colombel JF. Review article: non-malignant oral manifestations in inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther.* juill 2015;42(1):40-60.
46. Spekhorst LM, Imhann F, Festen EA, Bodegraven AA van, Boer NK de, Bouma G, et al. Cohort profile: design and first results of the Dutch IBD Biobank: a prospective, nationwide biobank of patients with inflammatory bowel disease. *BMJ Open.* 1 nov 2017;7(11):e016695.
47. Veloso FT, Carvalho J, Magro F. Immune-related systemic manifestations of inflammatory bowel disease. A prospective study of 792 patients. *J Clin Gastroenterol.* juill 1996;23(1):29-34.
48. Das KM. Relationship of extraintestinal involvements in inflammatory bowel disease: new insights into autoimmune pathogenesis. *Dig Dis Sci.* janv 1999;44(1):1-13.
49. Biancone L, Mandal A, Yang H, Dasgupta T, Paoluzi AO, Marcheggiano A, et al. Production of immunoglobulin G and G1 antibodies to cytoskeletal protein by lamina propria cells in ulcerative colitis. *Gastroenterology.* juill 1995;109(1):3-12.
50. Das KM, Vecchi M, Sakamaki S. A shared and unique epitope(s) on human colon, skin, and biliary epithelium detected by a monoclonal antibody. *Gastroenterology.* 1 févr 1990;98(2):464-9.
51. Su CG, Judge TA, Lichtenstein GR. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am.* mars 2002;31(1):307-27.
52. Satsangi J, Grootcholten C, Holt H, Jewell DP. Clinical patterns of familial inflammatory bowel disease. *Gut.* mai 1996;38(5):738-41.
53. Roussomoustakaki M, Satsangi J, Welsh K, Louis E, Fanning G, Targan S, et al. Genetic markers may predict disease behavior in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology.* juin 1997;112(6):1845-53.
54. Orchard TR, Chua CN, Ahmad T, Cheng H, Welsh KI, Jewell DP. Uveitis and erythema nodosum in inflammatory bowel disease: clinical features and the role of HLA genes. *Gastroenterology.* sept 2002;123(3):714-8.
55. Ott C, Schölmerich J. Extraintestinal manifestations and complications in IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* oct 2013;10(10):585-95.
56. Orchard TR, Thiagaraja S, Welsh KI, Wordsworth BP, Hill Gaston JS, Jewell DP. Clinical phenotype is related to HLA genotype in the peripheral arthropathies of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* févr 2000;118(2):274-8.
57. Mallas EG, Mackintosh P, Asquith P, Cooke WT. Histocompatibility antigens in inflammatory bowel disease. Their clinical significance and their association with arthropathy with special reference to HLA-B27 (W27). *Gut.* nov 1976;17(11):906-10.

58. Dudeney TP. Crohn's disease of the mouth. *Proc R Soc Med.* 12 déc 1969;62(12):1237.
59. Lourenço SV, Hussein TP, Bologna SB, Sipahi AM, Nico MMS. Oral manifestations of inflammatory bowel disease: a review based on the observation of six cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* févr 2010;24(2):204-7.
60. Tan CXW, Brand HS, de Boer NKH, Forouzanfar T. Gastrointestinal diseases and their oro-dental manifestations: Part 1: Crohn's disease. *Br Dent J.* déc 2016;221(12):794-9.
61. Flemmig TF, Shanahan F, Miyasaki KT. Prevalence and severity of periodontal disease in patients with inflammatory bowel disease. *J Clin Periodontol.* oct 1991;18(9):690-7.
62. Grössner-Schreiber B, Fetter T, Hedderich J, Kocher T, Schreiber S, Jepsen S. Prevalence of dental caries and periodontal disease in patients with inflammatory bowel disease: a case-control study. *J Clin Periodontol.* juill 2006;33(7):478-84.
63. Brito F, de Barros FC, Zaltman C, Carvalho ATP, Carneiro AJ de V, Fischer RG, et al. Prevalence of periodontitis and DMFT index in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. *J Clin Periodontol.* juin 2008;35(6):555-60.
64. Habashneh RA, Khader YS, Alhumouz MK, Jadallah K, Ajlouni Y. The association between inflammatory bowel disease and periodontitis among Jordanians: a case-control study. *J Periodontal Res.* 2012;47(3):293-8.
65. Yu HC, Chen TP, Chang YC. Inflammatory bowel disease as a risk factor for periodontitis under Taiwanese National Health Insurance Research database. *J Dent Sci.* sept 2018;13(3):242-7.
66. Chi YC, Chen JL, Wang LH, Chang K, Wu CL, Lin SY, et al. Increased risk of periodontitis among patients with Crohn's disease: a population-based matched-cohort study. *Int J Colorectal Dis.* 1 oct 2018;33(10):1437-44.
67. Lin CY, Tseng KS, Liu JM, Chuang HC, Lien CH, Chen YC, et al. Increased Risk of Ulcerative Colitis in Patients with Periodontal Disease: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. nov 2018 [cité 15 juin 2020];15(11). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6265883/>
68. Vavricka SR, Manser CN, Hediger S, Vögelin M, Scharl M, Biedermann L, et al. Periodontitis and gingivitis in inflammatory bowel disease: a case-control study. *Inflamm Bowel Dis.* déc 2013;19(13):2768-77.
69. Koutsochristou V, Zellos A, Dimakou K, Panayotou I, Siahianidou S, Roma-Giannikou E, et al. Dental Caries and Periodontal Disease in Children and Adolescents with Inflammatory Bowel Disease: A Case-Control Study. *Inflamm Bowel Dis.* août 2015;21(8):1839-46.
70. Zhang L, Gao X, Zhou J, Chen S, Zhang J, Zhang Y, et al. Increased risks of dental caries and periodontal disease in Chinese patients with inflammatory bowel disease. *Int Dent J.* juin 2020;70(3):227-36.
71. Tomar SL, Asma S. Smoking-attributable periodontitis in the United States: findings from NHANES III. National Health and Nutrition Examination Survey. *J Periodontol.* mai

2000;71(5):743-51.

72. Parkes GC, Whelan K, Lindsay JO. Smoking in inflammatory bowel disease: impact on disease course and insights into the aetiology of its effect. *J Crohns Colitis*. août 2014;8(8):717-25.
73. Van Dyke TE, Dowell VR, Offenbacher S, Snyder W, Hersh T. Potential role of microorganisms isolated from periodontal lesions in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Infect Immun*. sept 1986;53(3):671-7.
74. Brito F, Zaltman C, Carvalho A, Fischer R, Persson R, Gustafsson A, et al. Subgingival microflora in inflammatory bowel disease patients with untreated periodontitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. févr 2013;25(2):239-45.
75. Kelsen J, Bittinger K, Pauly-Hubbard H, Posivak L, Grunberg S, Baldassano R, et al. Alterations of the Subgingival Microbiota in Pediatric Crohn's Disease Studied Longitudinally in Discovery and Validation Cohorts. *Inflamm Bowel Dis*. déc 2015;21(12):2797-805.
76. Said HS, Suda W, Nakagome S, Chinen H, Oshima K, Kim S, et al. Dysbiosis of Salivary Microbiota in Inflammatory Bowel Disease and Its Association With Oral Immunological Biomarkers. *DNA Res Int J Rapid Publ Rep Genes Genomes*. févr 2014;21(1):15-25.
77. Docktor MJ, Paster BJ, Abramowicz S, Ingram J, Wang YE, Correll M, et al. Alterations in diversity of the oral microbiome in pediatric inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. mai 2012;18(5):935-42.
78. Strauss J, Kaplan GG, Beck PL, Rioux K, Panaccione R, Devinney R, et al. Invasive potential of gut mucosa-derived fusobacterium nucleatum positively correlates with IBD status of the host. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17(9):1971-8.
79. Figueredo CM, Brito F, Barros FC, Menegat JSB, Pedreira RR, Fischer RG, et al. Expression of cytokines in the gingival crevicular fluid and serum from patients with inflammatory bowel disease and untreated chronic periodontitis. *J Periodontal Res*. 2011;46(1):141-6.
80. Figueredo CM, Martins AP, Lira-Junior R, Menegat JB, Carvalho AT, Fischer RG, et al. Activity of inflammatory bowel disease influences the expression of cytokines in gingival tissue. *Cytokine*. 1 juill 2017;95:1-6.
81. Schmidt J, Weigert M, Leuschner C, Hartmann H, Raddatz D, Haak R, et al. Active matrix metalloproteinase-8 and periodontal bacteria—interlink between periodontitis and inflammatory bowel disease? *J Periodontol*. 2018;89(6):699-707.
82. Loos BG, Fiebig A, Nothnagel M, Jepsen S, Groessner-Schreiber B, Franke A, et al. NOD1 gene polymorphisms in relation to aggressive periodontitis. *Innate Immun*. août 2009;15(4):225-32.
83. Stein JM, Lammert F, Zimmer V, Granzow M, Reichert S, Schulz S, et al. Clinical Periodontal and Microbiologic Parameters in Patients With Crohn's Disease With Consideration of the CARD15 Genotype. *J Periodontol*. 2010;81(4):535-45.

84. Schulz S, Reichert S, Streetz K, Trautwein C, Reichert Y, Gläser C, et al. Tumor Necrosis Factor- α and Oral Inflammation in Patients With Crohn Disease. *J Periodontol.* 2014;85(10):1424-31.
85. Mayer Y, Balbir-Gurman A, Machtei EE. Anti-tumor necrosis factor-alpha therapy and periodontal parameters in patients with rheumatoid arthritis. *J Periodontol.* sept 2009;80(9):1414-20.
86. Pers JO, Saraux A, Pierre R, Youinou P. Anti-TNF-alpha immunotherapy is associated with increased gingival inflammation without clinical attachment loss in subjects with rheumatoid arthritis. *J Periodontol.* sept 2008;79(9):1645-51.
87. Kobayashi T, Yokoyama T, Ito S, Kobayashi D, Yamagata A, Okada M, et al. Periodontal and serum protein profiles in patients with rheumatoid arthritis treated with tumor necrosis factor inhibitor adalimumab. *J Periodontol.* nov 2014;85(11):1480-8.
88. Fabri GMC, Pereira RMR, Savioli C, Saad CGS, de Moraes JCB, Siqueira JTT, et al. Periodontitis Response to Anti-TNF Therapy in Ankylosing Spondylitis. *J Clin Rheumatol Pract Rep Rheum Musculoskelet Dis.* oct 2015;21(7):341-5.
89. Kadkhoda Z, Amirzargar A, Esmaili Z, Vojdani M, Akbari S. Effect of TNF- α Blockade in Gingival Crevicular Fluid on Periodontal Condition of Patients with Rheumatoid Arthritis. *Iran J Immunol IJI.* sept 2016;13(3):197-203.
90. Jung GU, Han JY, Hwang KG, Park CJ, Stathopoulou PG, Fiorellini JP. Effects of Conventional Synthetic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs on Response to Periodontal Treatment in Patients with Rheumatoid Arthritis. *BioMed Res Int.* 2018;2018:1465402.
91. Pereira DFA, Pinheiro MM, Silva PFN, Teodoro GR, Brighenti FL, Koga-Ito CY. Influence of TNF- α blockers on the oral prevalence of opportunistic microorganisms in ankylosing spondylitis patients. *Clin Exp Rheumatol.* oct 2012;30(5):679-85.
92. AAOM Clinical Practice Statement: Subject: Management of Patients on Warfarin Therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* déc 2016;122(6):702-4.
93. Thyss A, Milano G, Kubar J, Namer M, Schneider M. Clinical and pharmacokinetic evidence of a life-threatening interaction between methotrexate and ketoprofen. *Lancet Lond Engl.* 1 févr 1986;1(8475):256-8.
94. Hall JJ, Bolina M, Chatterley T, Jamali F. Interaction Between Low-Dose Methotrexate and Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs, Penicillins, and Proton Pump Inhibitors. *Ann Pharmacother.* févr 2017;51(2):163-78.
95. Saag KG, Teng GG, Patkar NM, Anuntiyo J, Finney C, Curtis JR, et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 15 juin 2008;59(6):762-84.
96. Winthrop KL. Infections and biologic therapy in rheumatoid arthritis: our changing understanding of risk and prevention. *Rheum Dis Clin North Am.* nov 2012;38(4):727-45.

97. Lockhart PB. The risk for endocarditis in dental practice. *Periodontol* 2000. juin 2000;23:127-35.
98. Forner L, Larsen T, Kilian M, Holmstrup P. Incidence of bacteremia after chewing, tooth brushing and scaling in individuals with periodontal inflammation. *J Clin Periodontol*. juin 2006;33(6):401-7.
99. Duval X, Leport C. Prophylaxis of infective endocarditis: current tendencies, continuing controversies. *Lancet Infect Dis*. avr 2008;8(4):225-32.
100. Dajani AS, Taubert KA, Wilson W, Bolger AF, Bayer A, Ferrieri P, et al. Prevention of bacterial endocarditis: recommendations by the American Heart Association. *J Am Dent Assoc* 1939. août 1997;128(8):1142-51.
101. Tong DC, Rothwell BR. Antibiotic prophylaxis in dentistry: a review and practice recommendations. *J Am Dent Assoc* 1939. mars 2000;131(3):366-74.
102. Hall G, Hedström SA, Heimdahl A, Nord CE. Prophylactic administration of penicillins for endocarditis does not reduce the incidence of postextraction bacteremia. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. août 1993;17(2):188-94.
103. Lockhart PB, Brennan MT, Sasser HC, Fox PC, Paster BJ, Bahrani-Mougeot FK. Bacteremia associated with toothbrushing and dental extraction. *Circulation*. 17 juin 2008;117(24):3118-25.
104. CRI-net :: Fiches pratiques & eSessions SCRIPT:: Fiches pratiques du CRI : Prise en charge pratique des patients sous... :: Anti-TNF [Nov. 2020] [Internet]. [cité 6 févr 2021]. Disponible sur: <http://www.cri-net.com/fiches-pratiques-et-eSessions/dernieres-mises-a-jour/traitements-anti-tnfa-et-suivi-de-tolerance>
105. Ledingham J, Deighton C, British Society for Rheumatology Standards, Guidelines and Audit Working Group. Update on the British Society for Rheumatology guidelines for prescribing TNFalpha blockers in adults with rheumatoid arthritis (update of previous guidelines of April 2001). *Rheumatol Oxf Engl*. févr 2005;44(2):157-63.
106. Gaujoux-Viala C, Gossec L, Cantagrel A, Dougados M, Fautrel B, Mariette X, et al. Recommandations de la Société française de rhumatologie pour la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde. *Rev Rhum*. 1 juill 2014;81(4):303-12.
107. Ding T, Ledingham J, Luqmani R, Westlake S, Hyrich K, Lunt M, et al. BSR and BHPR rheumatoid arthritis guidelines on safety of anti-TNF therapies. *Rheumatol Oxf Engl*. nov 2010;49(11):2217-9.
108. Holroyd CR, Seth R, Bukhari M, Malaviya A, Holmes C, Curtis E, et al. The British Society for Rheumatology biologic DMARD safety guidelines in inflammatory arthritis- Executive summary. *Rheumatol Oxf Engl*. 1 févr 2019;58(2):220-6.
109. Menter A, Strober BE, Kaplan DH, Kivelevitch D, Prater EF, Stoff B, et al. Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol*. avr 2019;80(4):1029-72.
110. Goodman SM, Springer B, Guyatt G, Abdel MP, Dasa V, George M, et al. 2017

American College of Rheumatology/American Association of Hip and Knee Surgeons
Guideline for the Perioperative Management of Antirheumatic Medication in Patients
With Rheumatic Diseases Undergoing Elective Total Hip or Total Knee Arthroplasty.
Arthritis Rheumatol Hoboken NJ. août 2017;69(8):1538-51.

111. Adamina M, Bonovas S, Raine T, Spinelli A, Warusavitarne J, Armuzzi A, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Surgical Treatment. *J Crohns Colitis*. 10 févr 2020;14(2):155-68.
112. Savioli C, Ribeiro ACM, Fabri GMC, Calich AL, Carvalho J, Silva CA, et al. Persistent periodontal disease hampers anti-tumor necrosis factor treatment response in rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol Pract Rep Rheum Musculoskelet Dis*. juin 2012;18(4):180-4.
113. Chen HH, Chen DY, Lai KL, Chen YM, Chou YJ, Chou P, et al. Periodontitis and etanercept discontinuation risk in anti-tumor necrosis factor-naïve rheumatoid arthritis patients: a nationwide population-based cohort study. *J Clin Rheumatol Pract Rep Rheum Musculoskelet Dis*. déc 2013;19(8):432-8.
114. Muhvić-Urek M, Tomac-Stojmenović M, Mijandrušić-Sinčić B. Oral pathology in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 7 juill 2016;22(25):5655-67.
115. Ellinghaus D, Bethune J, Petersen BS, Franke A. The genetics of Crohn's disease and ulcerative colitis--status quo and beyond. *Scand J Gastroenterol*. janv 2015;50(1):13-23.
116. Jostins L, Ripke S, Weersma RK, Duerr RH, McGovern DP, Hui KY, et al. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature*. 1 nov 2012;491(7422):119-24.
117. Tonetti MS, Jepsen S, Jin L, Otomo-Corgel J. Impact of the global burden of periodontal diseases on health, nutrition and wellbeing of mankind: A call for global action. *J Clin Periodontol*. mai 2017;44(5):456-62.
118. Hutton B, Salanti G, Caldwell DM, Chaimani A, Schmid CH, Cameron C, et al. The PRISMA extension statement for reporting of systematic reviews incorporating network meta-analyses of health care interventions: checklist and explanations. *Ann Intern Med*. 2 juin 2015;162(11):777-84.
119. Zhang L, Gao X, Zhou J, Chen S, Zhang J, Zhang Y, et al. Increased risks of dental caries and periodontal disease in Chinese patients with inflammatory bowel disease. *Int Dent J*. juin 2020;70(3):227-36.
120. Grössner-Schreiber B, Fetter T, Hedderich J, Kocher T, Schreiber S, Jepsen S. Prevalence of dental caries and periodontal disease in patients with inflammatory bowel disease: a case-control study. *J Clin Periodontol*. juill 2006;33(7):478-84.
121. Koutsochristou V, Zellos A, Dimakou K, Panayotou I, Siahianidou S, Roma-Giannikou E, et al. Dental Caries and Periodontal Disease in Children and Adolescents with Inflammatory Bowel Disease: A Case-Control Study. *Inflamm Bowel Dis*. août 2015;21(8):1839-46.
122. Rooney TP. Dental caries prevalence in patients with Crohn's disease. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. juin 1984;57(6):623-4.

123. Szymanska S, Lördal M, Rathnayake N, Gustafsson A, Johannsen A. Dental caries, prevalence and risk factors in patients with Crohn's disease. *PloS One*. 2014;9(3):e91059.
124. Singhal S, Dian D, Keshavarzian A, Fogg L, Fields JZ, Farhadi A. The role of oral hygiene in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci*. janv 2011;56(1):170-5.
125. Johannsen A, Fored MC, Håkansson J, Ekbom A, Gustafsson A. Consumption of dental treatment in patients with inflammatory bowel disease, a register study. *PloS One*. 2015;10(8):e0134001.
126. Schütz T, Drude C, Paulisch E, Lange KP, Lochs H. Sugar intake, taste changes and dental health in Crohn's disease. *Dig Dis Basel Switz*. 2003;21(3):252-7.
127. Rodrigues E, Laranjeira N, Nunes G, Roque-Ramos L, Vieira A, Fonseca J. ARE CARIOGENIC BACTERIA THE MAJOR RISK FACTOR TO DENTAL CARIES IN PATIENTS WITH ULCERATIVE COLITIS? *Arq Gastroenterol*. 13 août 2019;56(2):118-23.
128. Halme L, Meurman JH, Laine P, von Smitten K, Syrjänen S, Lindqvist C, et al. Oral findings in patients with active or inactive Crohn's disease. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. août 1993;76(2):175-81.
129. Piras V, Usai P, Mezzena S, Susnik M, Ideo F, Schirru E, et al. Prevalence of Apical Periodontitis in Patients with Inflammatory Bowel Diseases: A Retrospective Clinical Study. *J Endod*. mars 2017;43(3):389-94.
130. Poyato-Borrego M, Segura-Sampedro JJ, Martín-González J, Torres-Domínguez Y, Velasco-Ortega E, Segura-Egea JJ. High Prevalence of Apical Periodontitis in Patients With Inflammatory Bowel Disease: An Age- and Gender- matched Case-control Study. *Inflamm Bowel Dis*. 6 janv 2020;26(2):273-9.
131. Bevenius J. Caries risk in patients with Crohn's disease: a pilot study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. mars 1988;65(3):304-7.
132. Sundh B, Emilson CG. Salivary and microbial conditions and dental health in patients with Crohn's disease: a 3-year study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. mars 1989;67(3):286-90.
133. Flemmig TF, Shanahan F, Miyasaki KT. Prevalence and severity of periodontal disease in patients with inflammatory bowel disease. *J Clin Periodontol*. oct 1991;18(9):690-7.
134. Brito F, de Barros FC, Zaltman C, Carvalho ATP, Carneiro AJ de V, Fischer RG, et al. Prevalence of periodontitis and DMFT index in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. *J Clin Periodontol*. juin 2008;35(6):555-60.
135. Brito F, Zaltman C, Carvalho ATP, Fischer RG, Persson R, Gustafsson A, et al. Subgingival microflora in inflammatory bowel disease patients with untreated periodontitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. févr 2013;25(2):239-45.
136. Habashneh RA, Khader YS, Alhumouz MK, Jadallah K, Ajlouni Y. The association between inflammatory bowel disease and periodontitis among Jordanians: a case-control study. *J Periodontal Res*. juin 2012;47(3):293-8.

137. Yu HC, Chen TP, Chang YC. Inflammatory bowel disease as a risk factor for periodontitis under Taiwanese National Health Insurance Research database. *J Dent Sci.* sept 2018;13(3):242-7.
138. Chi YC, Chen JL, Wang LH, Chang K, Wu CL, Lin SY, et al. Increased risk of periodontitis among patients with Crohn's disease: a population-based matched-cohort study. *Int J Colorectal Dis.* oct 2018;33(10):1437-44.
139. Lin CY, Tseng KS, Liu JM, Chuang HC, Lien CH, Chen YC, et al. Increased Risk of Ulcerative Colitis in Patients with Periodontal Disease: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *Int J Environ Res Public Health.* 21 nov 2018;15(11).
140. Vavricka SR, Manser CN, Hediger S, Vögelin M, Scharl M, Biedermann L, et al. Periodontitis and gingivitis in inflammatory bowel disease: a case-control study. *Inflamm Bowel Dis.* déc 2013;19(13):2768-77.
141. Van Dyke TE, Dowell VRJ, Offenbacher S, Snyder W, Hersh T. Potential role of microorganisms isolated from periodontal lesions in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Infect Immun.* sept 1986;53(3):671-7.
142. Kelsen J, Bittinger K, Pauly-Hubbard H, Posivak L, Grunberg S, Baldassano R, et al. Alterations of the Subgingival Microbiota in Pediatric Crohn's Disease Studied Longitudinally in Discovery and Validation Cohorts. *Inflamm Bowel Dis.* déc 2015;21(12):2797-805.
143. Said HS, Suda W, Nakagome S, Chinen H, Oshima K, Kim S, et al. Dysbiosis of salivary microbiota in inflammatory bowel disease and its association with oral immunological biomarkers. *DNA Res Int J Rapid Publ Rep Genes Genomes.* févr 2014;21(1):15-25.
144. Docktor MJ, Paster BJ, Abramowicz S, Ingram J, Wang YE, Correll M, et al. Alterations in diversity of the oral microbiome in pediatric inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* mai 2012;18(5):935-42.
145. Figueredo CM, Brito F, Barros FC, Menegat JSB, Pedreira RR, Fischer RG, et al. Expression of cytokines in the gingival crevicular fluid and serum from patients with inflammatory bowel disease and untreated chronic periodontitis. *J Periodontal Res.* févr 2011;46(1):141-6.
146. Figueredo CM, Martins AP, Lira-Junior R, Menegat JB, Carvalho AT, Fischer RG, et al. Activity of inflammatory bowel disease influences the expression of cytokines in gingival tissue. *Cytokine.* juill 2017;95:1-6.
147. Schmidt J, Weigert M, Leuschner C, Hartmann H, Raddatz D, Haak R, et al. Active matrix metalloproteinase-8 and periodontal bacteria-interlink between periodontitis and inflammatory bowel disease? *J Periodontol.* juin 2018;89(6):699-707.
148. Loos BG, Fiebig A, Nothnagel M, Jepsen S, Groessner-Schreiber B, Franke A, et al. NOD1 gene polymorphisms in relation to aggressive periodontitis. *Innate Immun.* août 2009;15(4):225-32.
149. Stein JM, Lammert F, Zimmer V, Granzow M, Reichert S, Schulz S, et al. Clinical

- periodontal and microbiologic parameters in patients with Crohn's disease with consideration of the CARD15 genotype. *J Periodontol.* avr 2010;81(4):535-45.
150. Schulz S, Reichert S, Streetz K, Trautwein C, Reichert Y, Gläser C, et al. Tumor necrosis factor- α and oral inflammation in patients with Crohn disease. *J Periodontol.* oct 2014;85(10):1424-31.
 151. Cotti E, Mezzena S, Schirru E, Ottonello O, Mura M, Ideo F, et al. Healing of Apical Periodontitis in Patients with Inflammatory Bowel Diseases and under Anti-tumor Necrosis Factor Alpha Therapy. *J Endod.* déc 2018;44(12):1777-82.
 152. Mayer Y, Balbir-Gurman A, Machtei EE. Anti-tumor necrosis factor-alpha therapy and periodontal parameters in patients with rheumatoid arthritis. *J Periodontol.* sept 2009;80(9):1414-20.
 153. Kadkhoda Z, Amirzargar A, Esmaili Z, Vojdanian M, Akbari S. Effect of TNF- α Blockade in Gingival Crevicular Fluid on Periodontal Condition of Patients with Rheumatoid Arthritis. *Iran J Immunol IJI.* sept 2016;13(3):197-203.
 154. Pereira DFA, Pinheiro MM, Silva PFN, Teodoro GR, Brighenti FL, Koga-Ito CY. Influence of TNF- α blockers on the oral prevalence of opportunistic microorganisms in ankylosing spondylitis patients. *Clin Exp Rheumatol.* oct 2012;30(5):679-85.
 155. D'Aiuto F, Gkranias N, Bhowruth D, Khan T, Orlandi M, Suvan J, et al. Systemic effects of periodontitis treatment in patients with type 2 diabetes: a 12 month, single-centre, investigator-masked, randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* déc 2018;6(12):954-65.
 156. Tonetti MS, D'Aiuto F, Nibali L, Donald A, Storry C, Parkar M, et al. Treatment of periodontitis and endothelial function. *N Engl J Med.* 1 mars 2007;356(9):911-20.
 157. Ortiz P, Bissada NF, Palomo L, Han YW, Al-Zahrani MS, Panneerselvam A, et al. Periodontal therapy reduces the severity of active rheumatoid arthritis in patients treated with or without tumor necrosis factor inhibitors. *J Periodontol.* avr 2009;80(4):535-40.
 158. Groselj D, Grabec I, Seme K, Ihan A, Ferkolj I. Prediction of clinical response to anti-TNF treatment by oral parameters in Crohn's disease. *Hepatogastroenterology.* févr 2008;55(81):112-9.
 159. Hoes JN, Jacobs JWG, Boers M, Boumpas D, Buttgerit F, Caeyers N, et al. EULAR evidence-based recommendations on the management of systemic glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* déc 2007;66(12):1560-7.
 160. Ramiro S, Gaujoux-Viala C, Nam JL, Smolen JS, Buch M, Gossec L, et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* mars 2014;73(3):529-35.
 161. Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, Salzberg BA, Diamond RH, Chen DM, et al. Serious infections and mortality in association with therapies for Crohn's disease: TREAT registry. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* mai 2006;4(5):621-30.

162. Youssef J, Novosad SA, Winthrop KL. Infection Risk and Safety of Corticosteroid Use. *Rheum Dis Clin North Am.* févr 2016;42(1):157-76, ix-x.
163. Fardet L, Petersen I, Nazareth I. Common Infections in Patients Prescribed Systemic Glucocorticoids in Primary Care: A Population-Based Cohort Study. *PLoS Med.* mai 2016;13(5):e1002024.
164. Roberts GJ. Dentists are innocent! « Everyday » bacteremia is the real culprit: a review and assessment of the evidence that dental surgical procedures are a principal cause of bacterial endocarditis in children. *Pediatr Cardiol.* oct 1999;20(5):317-25.
165. den Broeder AA, Creemers MCW, Fransen J, de Jong E, de Rooij DJR, Wymenga A, et al. Risk factors for surgical site infections and other complications in elective surgery in patients with rheumatoid arthritis with special attention for anti-tumor necrosis factor: a large retrospective study. *J Rheumatol.* avr 2007;34(4):689-95.

Declaration of Interest section:

Lead author: Name: Kevimy Agossa

Disclosure: none

Corresponding author: Name: Mathurin Fumery

Disclosure: Consulting and/or lecture fees from Abbvie, Ferring, MSD, Janssen, Takeda, Tillots, Pfizer, Gilead, Celgene, Celltrion, Galapagos, Biogen, and Boehringer.

Coauthor: Name: Lidia Roman

Disclosure: none

Coauthor: Name: Marjolaine Gosset

Disclosure: none

Coauthor: Name: Clara Yzet

Disclosure: Abbvie, Janssen

Funding: none

Figures

Figure 1. Study selection - Flow-Chart

Figure 2. Periodontitis

Figure 3. Algorithm for dental care for patients with inflammatory bowel disease.

Tables

Table 1. Risk of caries among patients with inflammatory bowel disease.

Table 2. Studies reporting the biological rationale for the relationship between inflammatory bowel disease and caries.

Table 3. Risk of periodontitis for patients with inflammatory bowel disease.

Table 4. Studies reporting the biological rationale for the relationship between inflammatory bowel disease and periodontitis.

Table 5. Dental procedures considered for antibiotics prophylaxis

Author. year	Design; Setting	Patients: n, (M/F); mean age	Smoking; dietary habits	IBD (disease phenotype; duration; activity)	IBD medication (drugs; duration)	Dental (DMFT/DMF-S; prevalence of caries)	Oral hygiene
Zhang et al. 2020	Cross-sectional; Hospital	IBD: 389(245/144); 34y Ctl: 265(150/115); 26y	Smoking:21% CD,14% UC, 22% Ctl Diet: CD and UC consume fewer sugar than Ctl (p<0.001)	CD: 265 ; <3y: 49.1% ; 3-9y: 39.6% ; >9y: 11.3%-active :36.2% UC: 124; <3y: 49.2% ; 3-9y: 38.7% ; >9y: 12.1%-active : 39.5%	No Ttt: 6.4%CD, 3.2%UC, 5ASA: 9.8% CD, 54.8% UC; CS: 3.8%CD, 14.5%UC; IMM: 40%CD, 21.8%UC; BIO: 40%CD, 5.7%UC	Caries in IBD: OR = 3.45, (95% CI: 2.25–5.31, p < 0.001) CD vs UC: no difference	Tooth brushing <2times/d: 21.5% Ctl, 41.9% CD, 43.5% UC; ≥2times/d: 78.5% Ctl, 58.1% CD, 56.5% UC; Plaque index CD=0.68; UC=0.70; Ctl=0.28 (p<0.001) CD vs UC: no difference
Grössner-Schreiber et al. 2006	Case-control; Hospital; private dental practice	IBD: 62(24/38); 38.4y Ctl: 59(24/35); 38.2y	Smoking: 40% IBD; 41% Ctl Diet: 44% IBD reported higher meal frequency but smaller amounts of food	CD: 46 UC: 16 35% IBD were active	CS: 20; IMM:24; 5ASA: 39; BIO: 13, ATB: 12	Caries in IBD: OR = 2.37 (95% CI: 1.0–5.8, p=0.033)	Plaque index IBD: 42.3%, Ctl: 29.9% (RR 1.027)
Koutsochristou et al. 2015	Case-control; Hospital; private dental practice	IBD: 55(25/30); 12.32y Ctl: 55(25/30); 12.21y	Smoking : excluded Diet : NR	CD: 36; 3.5y UC: 19; 4.4y	CS + 5ASA: 20; CS + IMM: 3; 5ASA + IMM: 16; 5ASA + BIO: 5; IMM + BIO: 2.	DMF-T IBD=5.81(+/-2.05), Ctl.=2.04(+/-0.85) (p<0.001)	IBD vs Ctl: no difference
Rooney TP. 1984	Case-control; Hospital	IBD: 21;26.5y Ctl: 42; 26.5y	NR	CD: 21	NR	DMF-T CD=16.10(+/-6.36), Ctl1=11.52(+/-6.15), Ctl2=10.81(+/-5.43), (p<0.025);	NR
Szymanska. et al. 2014	Case-control; Hospital;	IBD: 150(77/73); 47.5y Ctl: 75(30/45); 48.6y	Smoking: 44% IBD; 6% Ctl Diet: higher sugar drinks consumption in CD	CD: 150 with RS: 71; 22y NRS: 79; 8y	NA/NR	DMF-S CD RS = 50.7; Ctl = 36.5 (p=0.01); DMF-S correlates to IBD duration (r=0.374, p=0.01)	Visible Plaque Index CD RS=53.7; Ctl=22.6 (p=0.001); CD NRS=45.3; Ctl=22.6 (p=0.001)
Singhal et al. 2011	Case-control; Hospital	IBD: 83(1:2.5 ratio); 45.31y Ctl: 54(1:0.8 ratio); 55.28y	NR	CD: 57 UC: 26 6.27 +/- 0.55 y	NA/NR	Frequency of caries CD:54.5%; UC: 76.9%; Ctl:83.3% (p=0.007)	Higher frequency of dental/interdental brushing (p=0.005) and breath freshener use (p<0.001) in IBD
Piras et al. 2017	Retrospective cohort; Hospital; private dental practice	IBD: 110(49/61), 46y Ctl: 110(53/57), 41y	NR	IBD duration : 12 +/- 7.5 y	Prevalence of AI: 65% Biologic Medication; 69% higher risk for BM women (OR 1.69, 95% CI:0.68-3.9, p>0.05); BMs=74, CS=36	DMF-T higher in women with IBD (p<0.05) Nb teeth with apical infection: IBD=3.9; Ctl=2.8, p<0.05	NR
Poyato-Borrego et al. 2019	Case-control; Hospital; private dental practice	IBD: 54(31/23), 43.1y Ctl: 54(31/23), 43.1 y	Smoking: 13% IBD; 20% Ctl Diet : NR	CD: 28, UC: 26	CS: 3 UC, 6CD; 5ASA: 26 UC, 18 CD; IMM: 8 UC, 16 CD; BIO: 3 UC, 2 CD	Risk of apical infection: OR 5.7, (95% CI:1.7-19.1, p=0.0048)	NR

Table 1. Risk of caries among patients with inflammatory bowel disease.

5ASA: 5-aminosalicylate; AI: Apical infection; ATB: antibiotics; BIO/BM: biological medication; CD: Crohn's Disease; CS: corticosteroids; Ctl: Control; DMF-S: decayed missing filled surfaces; DMF-T: decayed missing filled teeth; IBD : Inflammatory Bowel Disease; IMM: immunosuppressant; NoTtt : no treatment; NR: Not reported; NRS : non-resective Surgery ; OR: Odds Ratio; RS : Resective Surgery ; UC : Ulcerative colitis patients ; y: years

Study	Design; Setting	Patients: N (M/F), mean age	smoking; dietary habits	IBD (disease phenotype; duration; activity)	IBD medication (drugs; duration)	Dental (microbial count; saliva)
Szymanska et al., 2014, Sweden	Case-control; Hospital; National Statistic Organisation	IBD: 150(77/73), 47.5y Ctl: 75(30/45), 48.6y	Smoking: 6% Ctl; 44% CD Diet: more sugar drinks in CD (p=0.001)	CD : 150, 8-22y; (71RS et 79 NRS)	NR	<i>S mutans</i> : CD RS=1.5 vs Ctl=0.9 (p=0.01); <i>Lactobacilli</i> : CD RS=10000 bact/mL vs Ctl=1000 bact/mL (p=0.011)
Rodrigues et al., 2019, Portugal	Cross-sectional; Hospital	IBD: 30(13/17), 55.1y	Smoking: 23.3% IBD; Diet: IBD eat more fresh fruit (70%), (p=0.03)	UC: 30, 14.97y; 7(23.3%) active 23(76.7%) in remission	5ASA : 13, CS: 2, IMM: 4, BIO:7, no Ttt: 4	↑ <i>S mutans</i> (73.3%), ↑ <i>Lactobacillus sp</i> (60%); ↑ <i>Sm</i> (88.9%) when longer disease duration (p=0.58); Normal salivary flow
Halme et al., 1993, Finland	Descriptive study; Hospital	IBD: 53(29/24), 41.4y	Smoking: 37.73% CD	CD: 53, 8.8 y; (42 RS, 11 no RS) 37 active, 16 inactive	NR	Saliva flow and qualitative characteristics: n.s between active and inactive CD
Bevenius , 1988, Sweden	Pilot study; Association of Patients with GI Disease or referred by dental practitioners	IBD:15(2/13), 38y	no well-balanced diets; ↓ protein, fruit & vegetables; ↑ incidence of carbohydrates	12 y (1-28y); 11 pts ≥5y;	NR	↑ <i>Lactobacillus</i> and <i>S mutans</i> ; ↓ Resting saliva: 0.13 mL/min (normal 0.25-0.35); buffer capacity: 3.16 (4.25-4.75);
Sundh et al., 1989, Sweden	Case-control; Hospital	IBD:21(10/11), 44.5 y	NR	NR	11 Codeine phosphate	n.s <i>cariogenic bacteria</i> normal saliva flow rate and buffer capacity

Table 2. Studies reporting the biological rationale for the relationship between inflammatory bowel disease and caries

5ASA: 5-aminosalicylate therapy; BIO: biological therapy; CD: Crohn's Disease; CS: corticosteroids; Ctl: Control; IBD : Inflammatory Bowel Disease; IMM: immunosuppressants; No Ttt : no treatment; NR: Not reported; NRS : non Resective Surgery; OR: Odds Ratio; RS : Resective Surgery ; UC : Ulcerative colitis patients.

Study	Design; Setting	Patients (n; M/F; mean age)	Extras (smoking; dietary habits)	IBD (disease phenotype; duration; activity)	IBD medication (drugs; duration)	Perio (CAL, PPD, REC, BOP, OR et RR)	Oral hygiene
Zhang et al., 2020, China	Cross-sectional; Hospital	IBD: 389(245/144), 34y; Ctl: 265(150/115), 26y	Smoking:21% CD,14% UC, 22% Ctl Diet: IBD consume less sugar than Ctl (p≤0.001)	CD: 265 ; <3y: 49.1% ; 3-9y: 39.6% ; >9y: 11.3% active :36.2% UC: 124; <3y: 49.2% ; 3-9y: 38.7%; >9y: 12.1% active : 39.5%	No TTT: 6.4%CD, 3.2%UC, AMS: 9.8% CD, 54.8% UC; CS: 3.8%CD, 14.5%UC; IMM: 40%CD, 21.8%UC; BIO: 40%CD, 5.7%UC	IBD: ↑ risk of PD: OR = 4.54; no difference UC vs CD	Tooth brushing <2times/d: 21.5% Ctl, 41.9% CD, 43.5% UC; ≥2times/d: 78.5% Ctl, 58.1% CD, 56.5% UC; Plaque index CD=0.68; UC=0.70; Ctl=0. 28 (p<0.001) CD vs UC: no difference
Grössner-Schreiber et al., 2006, Germany	Case-control; Hospital; private dental practice	IBD: 62(24/38), 38.4y Ctl: 59(24/35), 38.2y	Smoking: 40% IBD; 41% Ctl Diet: 44% IBD eat smaller amount but more frequently	CD: 46 UC: 16 35% IBD were active	CS: 20; IMM:24; AMS: 39; BIO: 13, ATB: 12	Mean PPD: IBD=2.08mm vs Ctl=2.23mm, (p=0.014), RR=0.245; CAL ≥4mm: 81%IBD vs 64% Ctl, (p=0.07); CAL ≥5mm: 63%IBD vs 46% Ctl, (p=0.07), RR= 2.47	Dental plaque score IBD: 42.3%, Ctl: 29.9% (RR 1.027)
Koutsochristou et al., 2015, Greece	Case-control; Hospital; private dental practice	IBD: 55(25/30), 12.32y Ctl: 55(25/30), 12.21y	Smoking : excluded Diet : NR	CD: 36; 3.5y UC: 19; 4.4y	CS + AMS: 20; CS + IMM: 3; AMS + IMM 16; AMS + BIO: 5; IMM + BIO: 2.	Gingival bleeding: 36% IBD, 45% Ctl Healthy periodontium: 40% Ctl and no IBD	IBD vs Ctl: no difference
Flemmig TF. Et al., 1991, USA	Cross-sectional; Hospital	IBD:107(58/49), 40.5y	NR	CD: 46 UC: 61	NR	CAL: 93.5% CD (1.4mm), 95.1% UC (1.5mm); PPD: 28.3% CD (2.4mm), 29.5% UC(2.3mm); ↑ PD Prevalence : 11.9% higher in IBD; (p≤0.01)	Dental plaque score 63%CD (0.5), 59%UC (0.4);
Brito F. et al., 2008, Brazil	Case-control; Hospital	IBD: 179(64/115),41.15y Ctl: 74(24/50), 40.3y	Smoking: 12.1% CD, 8.7% UC, 12.2% Ctl Diet: NR	CD: 99; 72 months, 22(22.2%) active; UC: 80; 72 months; 19 (23.7%) active	CD: 26 , 21 IMM, 17 AMS+IMM; 8 AMS+CS, 9 IMM+CS, 9 AMS+IMM+CS, 7 anti-TNFα, 8 ATB, 4 no TTT; UC: 52 AMS, 4 IMM, 9 AMS+IMM, 9 AMS+ CS, 2 IMM+CS, 4 AMS+ IMM +CS, 3 anti-TNFα, 1 ATB	Higher prevalence of periodontitis in UC (90%, p<0.001) and CD (81.8%, p=0.03) vs Ctl (67.6%);	NR

Habashneh RA, 2012, Jordan	Case-control; Hospital	IBD: 160(94/66), 39.4y; Ctl: 100(62/38), 39.4y	Smoking: 52.5% CD, 16.8% UC, 49% Ctl; No sugar: 96.2% CD, 93.1% UC; IBD eat smaller amount (93.8% CD, 76.8% UC) but more frequently (91.7% CD, 76.5% UC)	CD: 59, UC: 101	NR	Risk of periodontitis: CD (OR=4.9, 95% CI=1.8-13.2), UC (OR= 795%, 95%CI=2.8-17.5);	↓ Site with plaque: CD=38.2%(less), p=0.017
Yu et al., 2018, Taiwan	Retro-spective cohort; Registry	IBD: 27(17/10), 38y; Ctl: 108(54/54), 36.3y	NR	CD: 7 UC: 20	NR	Risk of periodontitis: IBD (adj.HR:1.82), CD (adj.HR:3.95)	No brushing: 18.1% IBD, 24% Ctl;
Chi et al., 2018, Taiwan	Retro-spective cohort; Database	IBD:6657 (3082/3575); Ctl: 26628 (12328/14300)	NR	NR	5ASA, AZA, IMM, CS	Risk of periodontitis: CD (adj.HR:1.36)	NR
Lin et al., 2018, Taiwan	Retro-spective cohort; Database	PD: 27041 (13973/13068); no PD: 108149 (55882/52267)	With periodontitis: 16.2% without periodontitis: 11.1% Diet: NR	CD: 5220, UC: 192	NR	Risk of UC in presence of periodontitis: adj HR 1.56, p<0.05	NR
Vavricka et al., 2013, Switzerland	Case-control; Hospital	IBD: 113(65/48), 40.6y Ctl: 113(58/55), 39.4y	Smoking: 30.43% CD, 4.54% UC, 18.58% Ctl Diet: NR	CD : 69, 12.4 y UC : 44 , 8.5 y	CD: 12 CS, 8 5ASA, 17 IMM, 36 BIO UC : 12 CS, 29 5ASA, 17 IMM, 9 BIO	Risk of periodontitis in IBD: (OR=3.92);	Brushing/day: CD=2.1, UC=2.2, Ctl=2.1; Flossing/w: CD=1.5, UC=2, Ctl=2.8

Table 3. Risk of periodontitis in patients with inflammatory bowel disease.

5ASA: 5-Aminosalicylate Therapy; ATB: Antibiotics; BIO: Biological Treatment; BOP: Bleeding On Probing; CAL: Clinical Attachment Loss; CD: Crohn's Disease; CS: Corticosteroids Therapy; Ctl: Control; IBD : Inflammatory Bowel Disease; IMM: Immunosuppressant therapy; No Ttt : no Treatment; NR: Not Reported; OR: Odds Ratio; PD: Periodontal Disease; PPD: Periodontal Probing Depth; TNFα : Tumor Necrosis Factor alpha; UC : Ulcerative Colitis patients ;

Study	Design; Setting	Patients: n, (M/F); mean age	Smoking; dietary habits	IBD (disease phenotype; duration; activity)	IBD medication (drugs; duration)	Perio (microbial count, inflammation biomarkers)
Brito et al. 2013, Brazil	Cross-sectional; Hospital	IBD: 30(15/15), 42.25y Ctl: 15(7/8), 42.1y	Smoking: 21.4% CD; 6.7% UC Ctl	CD: 15; 98.5m UC: 15; 94.4 m active UC: 3	NR	↑ bacterial count in IBD vs Ctl ↑ bacterial count in CD vs UC
Van Dyke et al. 1986, USA	Case-control; Hospital	IBD: 20 ; Ctl: 8	NR	NA/NR	CS: 50%	↑ <i>Wolinella</i> strains in IBD ↓ neutrophil chemotaxis
Kelsen et al. 2015, USA	Prospective cohort; Hospital	Discovery cohort : 35 CD, 46 Ctl; 13yrs; Validation cohort : 44 CD, 31 Ctl, 13yrs	NR	Discovery cohort 79 CD; 1 m -6 y Validation cohort 1 week -6 months;	5ASA, IMM, CS, BIO, ATB	Oral bacteria count: ↑ <i>Capnocytophaga</i> (p=0.001), <i>Rothia</i> (p=0.001), <i>Saccharibacteria</i> (p=0.004) in CD without ATB
Said et al. 2014, Japan	Case-control; Hospital	IBD:35 ; Ctl: 24	NR	21 CD, 14 UC	NR	Oral bacteria count: IBD : ↑Bacteroidetes, ↓ Proteobacteria Biomarkers of inflammation in saliva: ↑LL37, IL-1b, IgA, ↓ lysozyme in IBD vs Ctl (p<0.01)
Docktor et al. 2012, USA	Case-control; Hospital	IBD: 71(43/28), 14y Ctl: 43(19/24), 14y	NR	CD: 40 (23% active) UC: 31 (45% active)	IMM: 75%CD, 39%UC	CD: ↓ microbial diversity in CD (p=0.015), ↓ <i>Fusobacteria</i> (p<0.0002), <i>Firmicutes</i> (p=0.022), ↑ <i>Spirochetes</i> (p=0.006), <i>Synergist</i> . (p=0.009), <i>Bacteroidetes</i> (p=0.03); UC: ns
Strauss et al. 2011, Canada	Case-control; Hospital	IBD: 22(6/16), 41.5y Ctl: 34(17/17), 55y	NR	17 CD, 4 UC, 1 indeterminate colitis	NR	<i>Fusobacterium spp</i> : 63% IBD, 26.5% Ctl (p=0.01)
Figueredo et al., 2011, Brazil	Case-control; Hospital	IBD:30(15/15), 41.6y Ctl: 15(7/8), 42.1y	Smoking: 20% CD, 6.66% UC, 13.33% Ctl	CD: 15 (5 active), 7.7y UC : 15 (3active), 7.8y	No Ttt: 2CD IMM: 7CD, 1UC; 5ASA: 4CD, 9UC; IMM+5ASA: 2CD, 5UC	GCF of IBD vs Ctl: ↓ IL-4 (p=0.046) Serum of IBD vs Ctl: ↑ IL-18 (p=0.018); IBD: correlation between IL-6 in GCF and IFN γ in serum (r=0.948, p<0.001); UC: correlation between IL-1b in GCF and IL-18 in serum (r=0.636, p=0.01)
Figueredo et al., 2017, Brazil	Cross-sectional; Hospital	IBD: 21 (4/17), 40.52y	NR	10 CD, 11 UC 8 active IBD	5ASA: 7, 5ASA+IMM: 8 5ASA+IMM+BIO: 4 5ASA +CS: 2	Intestinal biopsy: ↓IL-31, TNF α ; gingival biopsy: ↑ IL-23, IFN γ , IL-4, IL-10, IL-21, correlation between gingival/intestinal inflamm. score (r=0.548; p=0.01);
Schmidt et al., 2018, Germany	Cross-sectional; Hospital	IBD: 59(25/34),49.8y Ctl: 59(25/34), 51.3y	Smoking: 46.66% CD, 33.89%	CD: 30 (15 active), 13 +/- 10y UC: 29 (3 active), 5.08 +/- 2.53 y	5ASA + IMM: 14%; 5ASA+BIO: 5%; IMM+BIO: 3%; CS+BIO: 5%; CS+5ASA: 2%;	IBD vs Ctl: ↓ <i>E nodatum</i> (6%), <i>E corrodens</i> (19%) (p=0.01); ↑MMP-8: 28.2+/-18.2 ng/mL (p<0.01) CD vs UC: ↑ <i>E corrodens</i> (33%) (p=0.04);

				CS+IMM: 2%; IMM: 25%	
--	--	--	--	-------------------------	--

Table 4. Studies reporting the Biological rationale for the relationship between inflammatory bowel disease and periodontitis
 5ASA: aminosalicylate ; ATB: antibiotics; BIO: biologics; CD: Crohn's Disease; CS: corticosteroids; Ctl: Control; GCF: Gingival crevicular fluid; IBD : Inflammatory Bowel Disease; IFN γ : Interferon gamma ; IgA : Immunoglobulin A ; IL- : Interleukin ; IMM: immunosppressants ; LL37: cathelicidin; MMP-8 : matrix metalloproteinase 8; no Ttt : no treatment; NR: Not reported; OR: Odds Ratio; TNF α : Tumor necrosis factor alpha; UC : Ulcerative colitis

DENTAL PROCEDURES CONSIDERED FOR ANTIBIOTIC PROPHYLAXIS IN SUSCEPTIBLE PATIENTS	
"Invasive" dental treatments Antibiotic prophylaxis could be considered	"Non-Invasive" dental treatments Antibiotic prophylaxis is not required
- Dental extractions - Periodontal procedures including surgery scaling, root planing and probing - Peri implantitis treatment + bone regeneration (before implant surgery or during peri implantitis treatment) - Dental implant placement, reimplantation of teeth - Root canal therapy or surgery beyond the tooth apex - Intraligamentary local anesthetic injection - Prophylactic cleaning of teeth or implants with anticipated bleeding	- Restorative dental procedures with or without retraction cord - Local anesthetic injection (except for intra-ligamentary) - Intracanal endodontic procedures, post-placement and build up - Placement of rubber dam - Post operative suture removal - Placement of removable orthodontic or prosthodontic appliances - Taking oral impressions - Fluoride treatments - Taking oral radiographs - Orthodontic appliance adjustment - Shedding of primary teeth

Table 5. Dental procedures considered for antibiotic prophylaxis (Adapted from Dajani et al.⁶⁹ and Tong&Rothwell⁷)

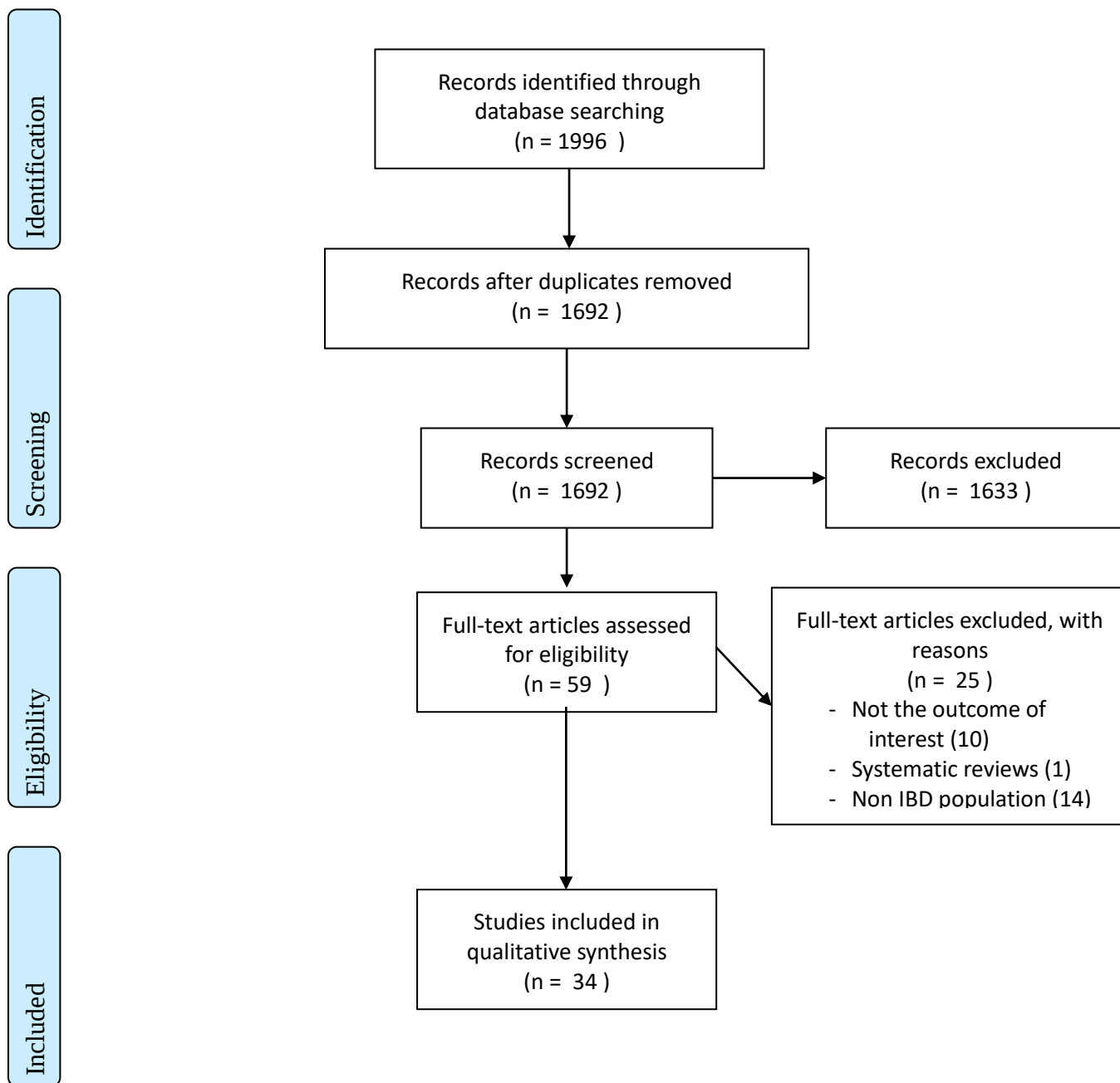


Figure 1

Healthy periodontium

Periodontitis

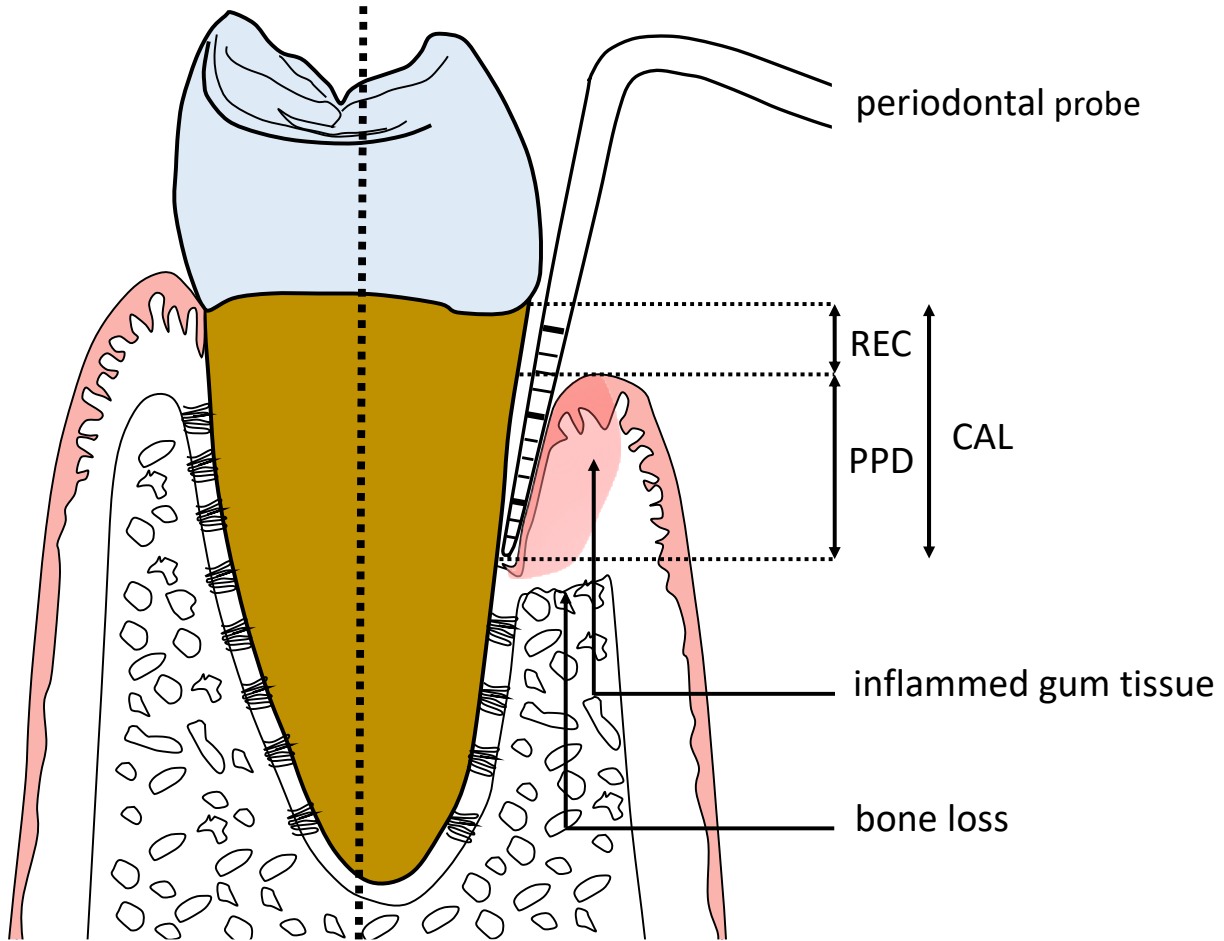


Figure 2

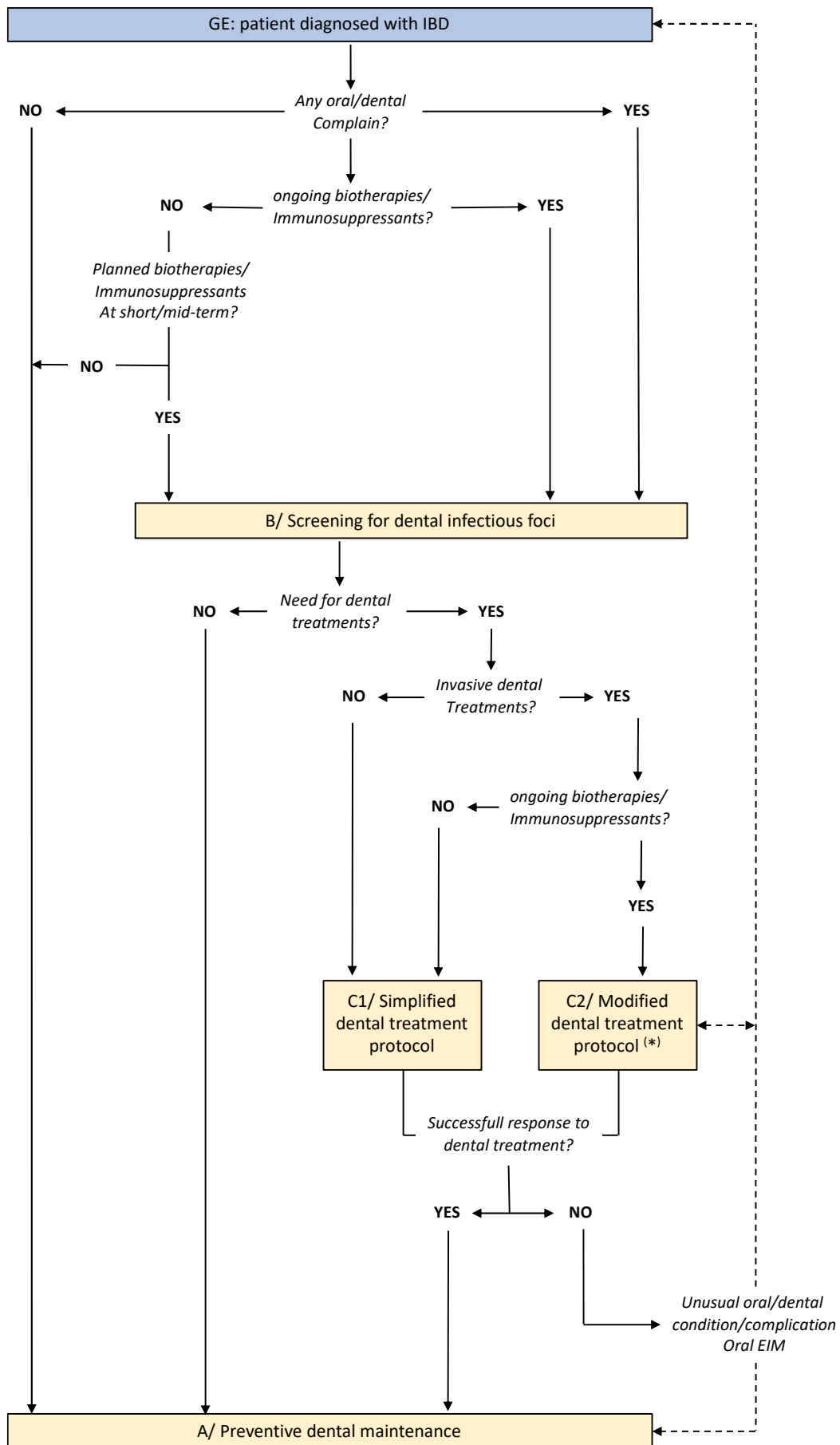


Figure 3

Etat parodontal des patients atteints de Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin : Revue de littérature / **ROMAN Lidia**. - p. 107 ; ill. 11 ; réf. 165

Domaines : PARODONTOLOGIE

Mots clés Rameau : PARODONTOLOGIE, MICI

Mots clés FMeSH: Parodontologie, MICI, Revue de littérature

Résumé de la thèse :

La maladie de Crohn et la Rectocolite hémorragique sont des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) qui affectent le tractus intestinal, mais sont aussi associées à des nombreuses manifestations extra-intestinales, pouvant toucher, entre autres, la cavité buccale.

Les lésions de la muqueuse de recouvrement orale, de la langue et des lèvres sont relativement bien décrites depuis longtemps chez ces patients. En revanche, l'état parodontal et carieux de ces patients est un sujet plus récent qui a fait l'objet de nombreuses études ces dernières années.

Cette revue systématique de littérature a montré que les patients atteints de MICI ont un risque accru de développer une parodontite en raison des modifications de leur microbiote oral et des processus inflammatoires communs. Les preuves indirectes suggèrent que la parodontite, surtout non traitée, pourrait altérer la réponse aux biothérapies, tels que les traitements anti-TNF. Cependant, il n'y a pas de preuve fiable que les patients atteints de MICI présentent un risque plus élevé aux complications lors des soins dentaires de routine.

A partir de ces résultats, des directives sont proposées pour la prise en charge dentaire des patients atteints de MICI. Elles incluent la détection et l'éradication des foyers infectieux dentaires avant toute biothérapie ou traitement immunosuppresseur. Après l'instauration de ce traitement, la mise en place d'une antibioprophylaxie avant tout geste dentaire invasif peut être proposée, lors d'un protocole dentaire modifié. Le bénéfice d'une fenêtre thérapeutique est à discuter avec le GE traitant. Un suivi bucco-dentaire régulier est fortement recommandé.

JURY :

Président : Madame le Pr DELFOSSE Caroline

Assesseurs : Monsieur le Dr COUTEL Xavier

Madame le Dr DUBAR Marie

Monsieur le Dr AGOSSA Kevimy