

ACADÉMIE DE PARIS
UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES
FACULTÉ DE CHIRURGIE DENTAIRE

Année 2012

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

Présentée et soutenue publiquement le : 14/12/2012

Par

KRIMI Mohamed

Parodontite et cardiopathies ischémiques

JURY

Monsieur le Professeur Louis MAMAN	Président
Madame le Docteur Marie-Laure COLOMBIER	Assesseur
Madame le Docteur Marjolaine GOSSET	Assesseur
Monsieur le Docteur Morgan LOWENSTEIN	Assesseur

SOMMAIRE

1	Introduction.....	7
2	Les maladies parodontales	9
2.1	Introduction	9
2.1.1	Le biofilm oral.....	9
2.1.2	Anatomie du parodonte	10
2.2	Classification des maladies parodontales'.....	11
2.2.1	Gingivopathies	12
2.2.2	Les parodontopathies.....	14
2.3	Épidémiologie des parodontites.....	16
2.4	Diagnostic des maladies parodontales	19
2.5	Facteurs de risques.....	19
2.5.1	Facteurs de risques intrinsèques	20
2.5.2	Facteurs de risque extrinsèques.....	21
2.6	Traitement de la maladie parodontale	23
2.7	Microbiologie de la maladie parodontale	24
2.8	Réponse de l'hôte et destruction tissulaire	25
2.9	Anatomopathologie des lésions gingivales et parodontales	26
2.10	La réaction inflammatoire	28
2.10.1	Les cytokines.....	28
2.10.2	Dérivés de l'acide arachidonique	29
3	Maladies cardiovasculaires et athérosclérose	31
3.1	Définition.....	31
3.2	Classifications des maladies cardiovasculaire.....	32
3.3	Épidémiologie.....	35
3.4	Facteurs de risques'	36
3.4.1	L'âge'.....	36
3.4.2	Le sexe.....	37
3.4.3	Le tabac".....	37
3.4.4	La sédentarité	37
3.4.5	L'obésité'	38
3.4.6	Le diabète'	39
3.4.7	Hypercholestérolémie.....	39

3.4.8	Régime alimentaire'	40
3.4.9	Hypertension artérielle	40
3.5	Pathogénèse de l'athérosclérose	41
3.5.1	La strie lipidique (lésions type I et II)	43
3.5.2	La lésion fibro-lipidique (lésions type III, IV et V)	46
3.5.3	La lésion complexe (lésion type VI)	48
3.6	Rôle des agents infectieux'	50
3.7	Implications cliniques de la rupture de plaque'	50
3.7.1	Ruptures asymptomatiques	50
3.7.2	Rupture symptomatiques	51
3.8	Prévention et traitement	51
4	Revue de la littérature	53
4.1	Contexte	53
4.2	Objectifs	54
4.3	Méthode	54
4.3.1	Protocole de recherche	54
4.3.2	Stratégie de recherche sur MEDLINE	54
4.3.3	Critères de sélection des études	55
4.4	Risque de biais dans les études incluses	58
4.4.1	Biais de publication	58
5	Discussion	59
5.1	Corrélation et causalité	59
5.1.1	Force de l'association	60
5.1.2	Stabilité de l'association	61
5.1.3	Cohérence	62
5.1.4	Spécificité	63
5.1.5	Relation temporelle	64
5.1.6	Relation dose-effet	65
5.1.7	Plausibilité biologique	66
5.1.8	Expérimentation	71
5.1.9	Analogie	72
6	Conclusion	73
7	Bibliographie par ordre alphabétique (auteurs)	75

*" Venez mes amis,
Il n'est pas trop tard pour partir en quête
D'un monde nouveau
Car j'ai toujours le propos
De voguer au-delà du soleil couchant
Et si nous avons perdu cette force
Qui autrefois reliait la terre et le ciel,
Ce que nous sommes, nous le sommes ;
Des coeurs héroïques et d'une même trempe
Affaiblis par le temps et le destin,
Mais forts par la volonté
De chercher, trouver, lutter, et ne rien céder "*

Ulysses, Tennyson

1 INTRODUCTION

Ces dernières années ont vu l'apparition d'une nouvelle branche de la parodontologie: « la médecine parodontale »¹. Cette branche étudie les interactions entre les maladies parodontales et les maladies systémiques afin d'établir la présence de facteurs de risques et d'évaluer des besoins de traitements et de coopération entre différentes spécialités médicales. Depuis l'apparition des études de Mattila et coll en 1989² puis en 1993³, une association entre les maladies parodontales et les cardiopathies ischémiques a été proposée. Nous tenterons alors d'étudier à partir des données actuelles la nature et la force de cette association. Dans un premier temps nous effectuerons un rappel sur les mécanismes régissant ces deux pathologies, puis nous examinerons la littérature actuelle pour essayer d'éclaircir au mieux la situation actuelle.

En effet, étant donné la forte prévalence de ces deux pathologies, une association revêt une importance au niveau de la Santé Publique.

¹ R C Williams and S Offenbacher, "Periodontal Medicine: The Emergence of a New Branch of Periodontology," *Periodontology 2000* 23 (June 2000): 9–12.

² K J Mattila et al., "Association Between Dental Health and Acute Myocardial Infarction," *BMJ (Clinical Research Ed.)* 298, no. 6676 (March 25, 1989): 779–781.

³ K J Mattila, "Dental Infections as a Risk Factor for Acute Myocardial Infarction," *European Heart Journal* 14 Suppl K (December 1993): 51–53.

2 LES MALADIES PARODONTALES

2.1 Introduction

2.1.1 Le biofilm oral

La cavité buccale est constituée de différentes structures, dont les surfaces dentaires, le sulcus, la langue, la face interne des joues, les palais dur et mou, pouvant être colonisées par des bactéries. La plaque dentaire se forme au niveau des surfaces dentaires supra et infra-gingivales et est constituée d'un biofilm bactérien⁴. Le biofilm oral joue un rôle majeur dans l'étiologie des affections orales⁵. Les biofilms sont une organisation de différents micro-organismes qui coexistent dans un état collectif. La plaque dentaire a été décrite comme une communauté microbienne qui se développe sur les surfaces dentaires en s'intégrant dans une matrice de polymères d'origine microbienne et salivaire.⁶

Au sein du biofilm, la flore commensale et pathogène coexiste. De plus, la composition de la flore bactérienne diffère au sein de la plaque bactérienne au-dessus et en dessous de la marge gingivale⁷. Sur une surface dentaire, dépourvue de plaque, au contact de la salive, se forme une pellicule constituée de protéines et glycoprotéines d'origine salivaire : la plaque acquise exogène. Cette dernière se forme quelques minutes après le brossage. Cette pellicule contient des récepteurs reconnus par des bactéries dites « pionnières » qui viennent s'adsorber sur la surface dentaire. Ces bactéries sont majoritairement formées de Gram-positif de la famille des *Streptococcus* et *Actinomyces*.⁸

⁴ Floyd E Dewhirst et al., "The Human Oral Microbiome," *Journal of Bacteriology* 192, no. 19 (October 2010): 5002–5017.

⁵ Sigmund S Socransky and Anne D Haffajee, "Periodontal Microbial Ecology," *Periodontology* 2000 38 (2005): 135–187.

⁶ L A Ximénez-Fyvie, A D Haffajee, and S S Socransky, "Comparison of the Microbiota of Supra- and Subgingival Plaque in Health and Periodontitis," *Journal of Clinical Periodontology* 27, no. 9 (September 2000): 648–657.

⁷ A D Haffajee et al., "Subgingival Microbiota in Healthy, Well-maintained Elder and Periodontitis Subjects," *Journal of Clinical Periodontology* 25, no. 5 (May 1998): 346–353.

⁸ W E Moore and L V Moore, "The Bacteria of Periodontal Diseases," *Periodontology* 2000 5 (June 1994): 66–77.

Les recherches et essais cliniques ont constamment confirmés l'importance d'une élimination efficace de la plaque dentaire pour le maintien de la santé orale^{9,10}. Le rôle de la plaque dentaire dans les affections inflammatoires orales a été décrit y a plus de 50 ans L'élimination efficace de la plaque dentaire passe par une bonne hygiène orale, un nettoyage inter-proximal ainsi qu'une maintenance par un professionnel¹¹. Les enzymes bactérienne de la plaque peuvent directement ou indirectement causer la destruction des tissus et mener à la maladie parodontale et ce par le biais de la réponse inflammatoire de l'hôte.

2.1.2 Anatomie du parodonte

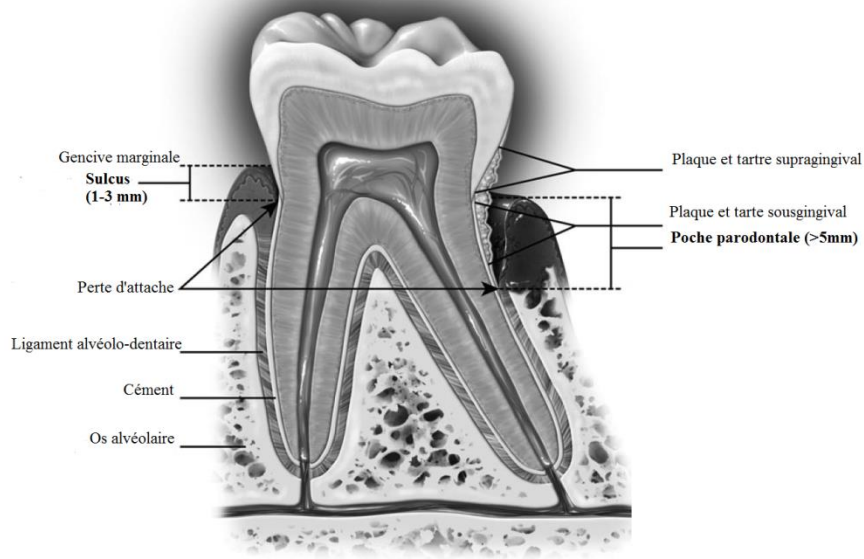
Les dents sont soutenues par un système d'attachement qui est partiellement relié à la couche superficielle de la surface radiculaire et partiellement relié au processus alvéolaire maxillaire ou mandibulaire et à un moindre degré aux tissus gingivaux autour de la dent. (Schéma 1). Ces éléments assemblés constituent le parodonte. Dans son état sain, la gencive est attachée à la surface radiculaire au niveau de la jonction amélo-cementaire. La gencive marginale se trouve, à son plus haut point, à 1-3 mm coronairement à l'attache gingivale. Ceci permet l'apparition d'un espace peu profond : le sulcus. Ce sulcus est une niche écologique pouvant être colonisé par la plaque bactérienne.¹²

⁹ H Løe et al., "Experimental Gingivitis in Man. 3. Influence of Antibiotics on Gingival Plaque Development," *Journal of Periodontal Research* 2, no. 4 (1967): 282–289.

¹⁰ Fridus van der Weijden and Dagmar Else Slot, "Oral Hygiene in the Prevention of Periodontal Diseases: The Evidence," *Periodontology 2000* 55, no. 1 (February 2011): 104–123.

¹¹ Richard G Watt and Valeria C Marinho, "Does Oral Health Promotion Improve Oral Hygiene and Gingival Health?," *Periodontology 2000* 37 (2005): 35–47.

¹² Jan Lindhe, Niklaus P. Lang, and Thorkild Karring, *Clinical Periodontology and Implant Dentistry, 2 Volumes* (John Wiley & Sons, 2008).



Anatomie parodontale physiologique (à gauche) et pathologique (à droite) Anne Oulson, *Circulation* 2012¹³

2.2 Classification des maladies parodontales^{14,15}

Les maladies parodontales sont des affections touchant le parodonte.

On distingue les gingivopathies et les parodontopathies.

¹³ Peter B Lockhart et al., "Periodontal Disease and Atherosclerotic Vascular Disease: Does the Evidence Support an Independent Association?: a Scientific Statement from the American Heart Association," *Circulation* 125, no. 20 (May 22, 2012): 2520–2544.

¹⁴ G C Armitage, "Development of a Classification System for Periodontal Diseases and Conditions," *Annals of Periodontology / the American Academy of Periodontology* 4, no. 1 (December 1999): 1–6.

¹⁵ Gary C Armitage, "Periodontal Diagnoses and Classification of Periodontal Diseases," *Periodontology 2000* 34 (2004): 9–21.

GINGIVITE

PARODONTITE

<p>A-Gingivopathies induite par la plaque</p> <p>I Gingivites bactériennes associées avec la plaque uniquement</p> <ol style="list-style-type: none"> sans facteurs locaux avec facteurs locaux (voir VIII A) <p>II Gingivites bactériennes associées à des facteurs systémiques</p> <ol style="list-style-type: none"> associée à des modifications endocriniennes <ol style="list-style-type: none"> gingivite de la puberté gingivite associée aux cycles menstruels gingivite au cours de la grossesse (gingivite, granulome pyogénique) gingivites et diabète sucré Associée à un trouble de la crase sanguine : leucémie, autres troubles <p>III Gingivites médicamenteuses</p> <ol style="list-style-type: none"> hypertrophie gingivale induite par les médicaments gingivite aggravée par les médicaments : contraceptifs oraux et gingivite, autres médicaments <p>IV Gingivites et malnutritions</p> <ol style="list-style-type: none"> gingivite et carence en acide ascorbique autres 	<p>B-Gingivopathies non induite par la plaque</p> <p><u>I Gingivopathies liée à une bactérie spécifique</u> (Neisseria gonorrhoea, Treponema pallidum, Streptocoques)</p> <p>II Gingivopathies d'origine virale</p> <ol style="list-style-type: none"> infections à herpes virus (gingivostomatite lors de la primo - infection à herpes virus, herpes buccal récidivant, varicelle –zona) autres <p>III Gingivopathies d'origine fongique</p> <ol style="list-style-type: none"> infection à candida : candidose gingivale généralisée érythème gingival linéaire histoplasmose autres <p>IV Gingivopathies d'origine génétique</p> <ol style="list-style-type: none"> gingivite au cours des fibromatoses autres <p>V Gingivopathies au cours de maladies systémiques</p> <ol style="list-style-type: none"> atteintes cutanéomuqueuses <ol style="list-style-type: none"> lichen plan pemphigoïde pemphigus vulgaire érythème polymorphe lupus érythémateux induites par des médicaments autres réactions allergiques <ol style="list-style-type: none"> aux matériaux d'obturations dentaires : mercure nickel acrylique et autres réactions allergiques attribuées à : pâtes dentifrices, bain de bouche, additif contenu dans les chewing-gums, additifs présents dans les aliments autres <p>VI lésions traumatiques (factices, iatrogènes, accidentelles), chimique, physique, thermique</p> <p>VII réactions auto-immunes</p> <p>VIII non spécifiques</p>
---	--

2.2.1 Gingivopathies

Les gingivopathies sont les affections touchant le parodonte superficiel sans altération de l'attache parodontale

Selon la classification Armitage 1999, il est décrit :

- Les anomalies gingivales génotypiques
- Les altérations gingivales dont :
 - les gingivopathies induites par la plaque dentaire
 - les gingivopathies non induites par la plaque dentaire

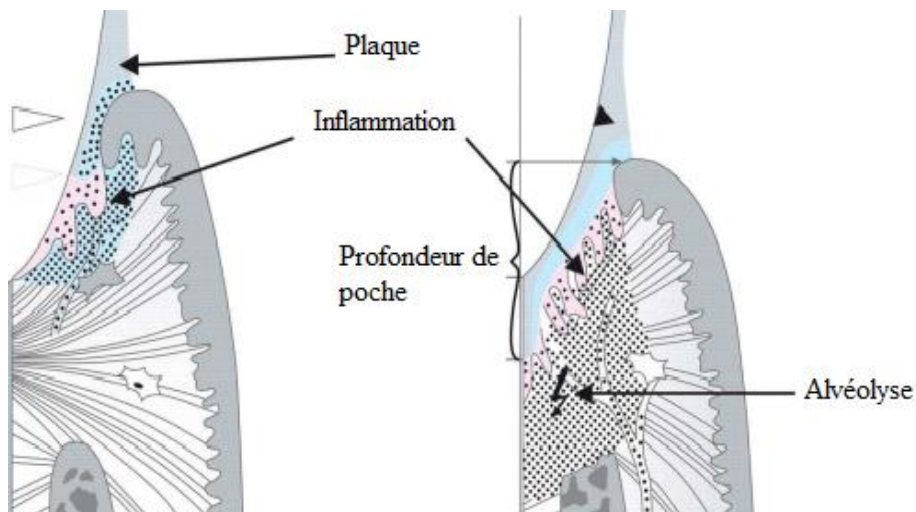


Schéma 2 La gingivite est une affection inflammatoire réversible affectant le parodonte superficiel alors que la parodontite est une inflammation chronique affectant le parodonte profond.¹⁶

¹⁶ M. Sanz et al., "European Workshop in Periodontal Health and Cardiovascular Disease--scientific Evidence on the Association Between Periodontal and Cardiovascular Diseases: a Review of the Literature," *European Heart Journal Supplements* 12, no. Suppl B (April 7, 2010): B3–B12.

2.2.2 Les parodontopathies

Les parodontopathies sont les affections touchant l'ensemble du parodonte avec ou sans modification du système d'attache¹⁷

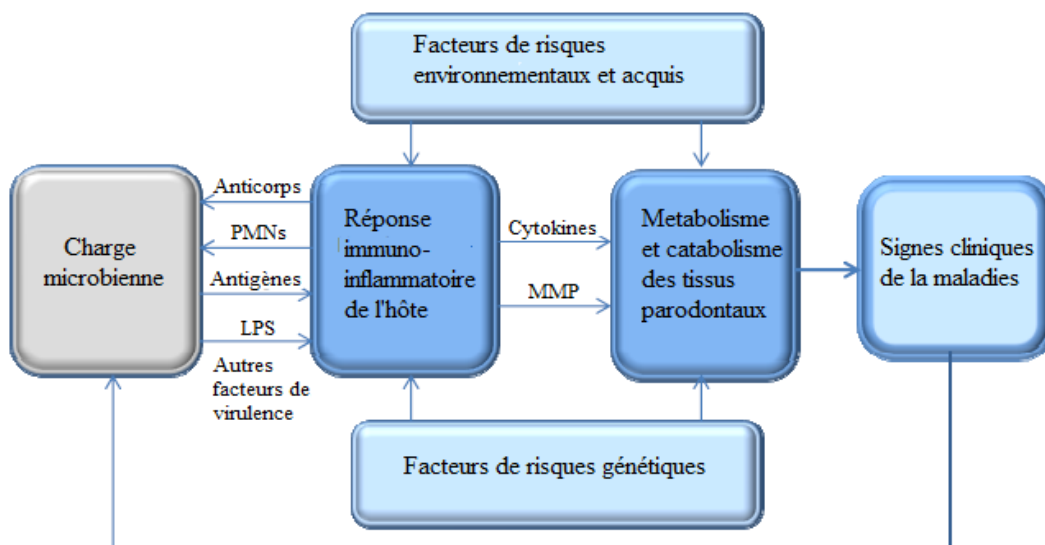
Elles sont caractérisées par :

- une inflammation du tissu conjonctif
- une résorption osseuse alvéolaire
- une migration apicale de l'attache épithélio-conjonctive

¹⁷ Armitage, "Development of a Classification System for Periodontal Diseases and Conditions."

<p>I PARODONTITES CHRONIQUES</p> <p>A localisées, B généralisées</p> <p>II PARODONTITES AGRESSIVES</p> <p>A localisées, B généralisées</p> <p>III PARODONTITES MANIFESTATIONS D'UNE MALADIE GENERALE</p> <p>A- associées à une hémopathie, neutropénie acquise, leucémie, autres</p> <p>B- associées à une anomalie génétique</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) neutropénie familiale cyclique 2) syndrome de Down 3) syndrome de déficience d'adhésion des leucocytes 4) syndrome de Papillon-Lefèvre 5) syndrome de Chediak-Higashi 6) hystiocytose 7) maladie du stockage du glycogène 8) agranulocytose de l'enfant 9) syndrome de Cohen 10) syndrome de Ehlers-Danlos (types IV et VIII) 11) hypophosphatasie 12) autres <p>C- non spécifiées</p> <p>IV MALADIES PARODONTALES NECROSANTES</p> <p><u>V ABCES PARODONTAL</u> (abcès gingival, abcès parodontal, abcès péri-coronaire)</p>	<p>VI PARODONTITE ASSOCIEE A UNE PATHOLOGIE ENDODONTIQUE</p> <p>VII ANOMALIES BUCCO-DENTAIRES ACQUISES OU CONGENTALES EN RAPPORT AVEC LES PARODONTOPATHIES</p> <p>A- Facteurs locaux liés à la dent prédisposant aux gingivites ou aux parodontites induites par la plaque</p> <p>B- Malformation muco-gingivale au voisinage des dents</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) récessions gingivales au niveau des surfaces linguales ou vestibulaires, interproximales 2) défaut de kératinisation de la gencive 3) réduction de la profondeur du vestibule 4) frein aberrant, anomalie de l'insertion musculaire 5) excès de gencive : pseudo-poche, gencive marginale inconsistante, excès de gencive visible, hypertrophie gingivale 6) anomalie de la coloration <p>C- Malformation mucogingivale et édentation</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) déficit horizontal ou vertical de la crête alvéolaire 2) déficit de kératinisation de la gencive 3) hypertrophie gingivale 4) frein aberrant, anomalie de l'insertion musculaire 5) réduction de la profondeur du vestibule 6) anomalie de la coloration <p>D- Traumatisme occlusal : occlusal primaire, secondaire</p>
---	---

La parodontite est une maladie multifactorielle. La destruction osseuse se fait en conséquence à la réponse immunitaire de l'hôte, même si les micro-organismes sont le facteur étiologique majeur. De plus, la réponse est altérée par des facteurs de risques génétiques et environnementaux. Le tabac est reconnu comme étant un facteur de risque majeur pour la parodontite. Les fumeurs sont plus susceptibles de développer une parodontite que des non-fumeurs. L'âge, les prédispositions génétiques, le diabète sont reconnus comme d'autres facteurs de risques.



Modèle de pathogénèse de la parodontite de Page et Kornman (1997) (PMNs : Polymorphonuclears, LPS : Lipopolysaccharide, MMPs : Matrix Mettalo-proteinase)¹⁸

2.3 Épidémiologie des parodontites

L'épidémiologie étudie la distribution et la dynamique des maladies au sein d'une population, mais également les facteurs de risques et les déterminants qui jouent un rôle dans le développement de la maladie¹⁹.

¹⁸ R C Page and K S Kornman, "The Pathogenesis of Human Periodontitis: An Introduction," *Periodontology* 2000 14 (June 1997): 9–11.

¹⁹ Pierre Bercy and Henri Tenenbaum, *Parodontologie: Du diagnostic à la pratique* (De Boeck Supérieur, 1996).

La prévalence désigne le nombre d'individus présentant les symptômes d'une maladie dans une population examinée à un moment donné. L'incidence indique le nombre de lésions ou d'états nouveaux qui apparaissent dans une population examinée à un moment donné. Elle permet de visualiser l'évolution de la maladie²⁰. Les études épidémiologiques nécessitent des outils : CPITN. Il est utilisé par l'OMS et les études européennes. Les résultats varient selon les considérations toutefois les études montrent que la prévalence augmentent avec l'âge.

Pour l'Europe, les études de l'OMS montrent une prévalence de la gingivite de 80%. 10 à 69% de la population ont une poche supérieure à 4mm et 1,6% ont un score de CPI de 4 en France en 1994.²¹

Au niveau mondial, les études ayant utilisé le CPI montrent que les parodontites superficielles à modérées touchent de 20 à 50% de la population adulte, alors que les parodontites généralisées sévères touchent 5 à 20% des adultes. Toutefois, toutes informations sur la prévalence des maladies parodontales doit prendre en considération la population étudiée, les méthodes de diagnostic ainsi que la définition donnée à la maladie.

Catégorie CPITN	Besoin de traitement
0 : Dents saines	Aucun
1 : Au moins une dent avec saignement	Instruction en hygiène bucco-dentaire
2 : Au moins une dent avec tartre	Instruction en hygiène bucco-dentaire et détartrage
3 : Au moins une dent avec poche de 4 à 5 mm	Instruction en hygiène bucco-dentaire et détartrage
4 : Au moins une dent avec poche de 6 mm ou plus	Traitement complexe

Catégorie du CPITN

Cependant le CPITN n'est pas un outil sans faille. Ses limitations nous poussent à questionner sa validité pour des études épidémiologiques. L'index est basé sur un concept de la

²⁰ Durocher, A., S. Laversin, N. Dunia, and M. Lefevre., "Parodontopathies : Diagnostic Et Traitements," ANAES (2002).

²¹ Poul Erik Petersen and Hiroshi Ogawa, "Strengthening the Prevention of Periodontal Disease: The WHO Approach," *Journal of Periodontology* 76, no. 12 (December 2005): 2187–2193.

progression de la maladie parodontale qui n'est plus valable. Lors de sa création, la maladie parodontale était pensée comme un continuum. Or on sait que la maladie n'évolue pas de cette façon mais par phase d'activité en de quiescence. Certaines poches sont par exemple exempt de tarte, certaines dents présentant du tarte ne présente parfois pas de saignement. De plus, le CPITN ne mesure pas la mobilité dentaire, la perte d'attache et les troubles au niveau des furcations.

De plus, le CPITN n'est mesuré qu'au niveau de quelques dents, ne lui permettant donc pas d'être considéré comme un index représentatif de la situation parodontale dans sa globalité.²²

D'autres indices semblent être de meilleurs outils pour les études épidémiologiques : la perte d'attache clinique (Clinical Attachment Loss CAL) et la profondeur de poche (Pocket Depth). Le CAL permet de donner une indication sur le passé de la maladie parodontale alors que la PD donne une indication de l'état actuel de la maladie. Une considération pour d'autres paramètres cliniques comme le saignement au sondage doit être mise en place.²³

La dernière étude sur la prévalence des maladies parodontales en France utilise quant à elle CAL et PD. En 2007, l'étude de Bourgeois et coll.²⁴ Sur 2144 français âgés de 35 à 64 ans montrent que :

- 46 % des adultes sont atteints de pertes d'attaches sévères (≥ 5 mm), 10,21 % présentent des poches parodontales ≤ 5 mm.
- 78 % présentent une parodontite généralisé superficielles, 18 % une modérée et seulement 4 % présentent une parodontite sévère.

²² V Baelum and P N Papapanou, "CPITN and the Epidemiology of Periodontal Disease," *Community Dentistry and Oral Epidemiology* 24, no. 6 (December 1996): 367–368.

²³ Roos Leroy, Kenneth A Eaton, and Amir Savage, "Methodological Issues in Epidemiological Studies of Periodontitis--how Can It Be Improved?," *BMC Oral Health* 10 (2010): 8.

²⁴ D Bourgeois, P Bouchard, and C Mattout, "Epidemiology of Periodontal Status in Dentate Adults in France, 2002-2003," *Journal of Periodontal Research* 42, no. 3 (June 2007): 219–227.

Ces études montrent que la prévalence des maladies parodontales chez l'adulte est forte. Ces pathologies représentent un enjeu de santé publique et une prise en charge plus ample est nécessaire, étant donné que celle-ci est souvent insuffisante.

Les données épidémiologiques mondiales de la maladie parodontale concernant la première décennie du 21^e siècle sont encore inaccessibles. Cependant, une meilleure harmonisation des méthodes d'études et un enregistrement précis de la perte d'attache (au lieu d'un simple enregistrement de la formation de poche) et de la profondeur de poche permettra une meilleure étude de la situation en fonction de la zone géographique.

2.4 Diagnostic des maladies parodontales

Le diagnostic clinique des parodontites se fait classiquement à partir d'éléments visuels et radiographiques. La destruction du tissu parodontal est mesurée en estimant l'espace entre le plus haut point de la gencive marginale et l'attache épithélio-conjonctive qui est physiologiquement de 1-3 mm²⁵. La perte d'attache, l'indice de plaque et de tartre, le saignement gingival et les mobilités dentaires sont enregistrés pendant l'examen clinique pour permettre au praticien de diagnostiquer la maladie présente, de déterminer un pronostic et d'évaluer la progression de la maladie.²⁶

Le clinicien pourra ensuite s'aider d'éléments radiographiques pour évaluer la destruction alvéolaire, l'étendue de l'atteinte et les possibilités thérapeutiques.

2.5 Facteurs de risques

Des variations individuelles et des inégalités existent face à la maladie parodontale. Il est important d'identifier les individus à risque pour pouvoir mieux orienter les thérapeutiques. Les éléments intervenant dans cette susceptibilité incluent des caractéristiques identitaires du patient qui ne peuvent être modifiées, mais également des conditions locales, systémiques et comportementales.

²⁵ Gary C Armitage, "The Complete Periodontal Examination," *Periodontology* 2000 34 (2004): 22–33.

²⁶ B L Pihlstrom, "Measurement of Attachment Level in Clinical Trials: Probing Methods," *Journal of Periodontology* 63, no. 12 Suppl (December 1992): 1072–1077.

2.5.1 Facteurs de risques intrinsèques

2.5.1.1 Âge, sexe et facteur ethnique

La prévalence et la généralisation des pertes d'attache augmentent significativement après 35 ans.²⁷ Les hommes ont en moyenne un indice de plaque plus élevé et les parodontites sont plus sévères chez les hommes²⁸. La prévalence de la parodontite est augmentée dans les populations kenyanes, tanzaniennes chinoises et japonaises²⁹.

2.5.1.2 -Risque génétique³⁰

L'implication du génotype dans la maladie parodontale est à noter car pour le même degré de facteurs étiologiques, les manifestations cliniques diffèrent d'un patient à l'autre, marquant ainsi une susceptibilité différente. Plusieurs gènes sont potentiellement impliqués pour différentes formes de parodontites, notamment la présence d'un génotype spécifique de l'IL-1, augmente de 6 à 19 fois le risque de développer une forme sévère de parodontite³¹

²⁷ G E Salvi et al., "Influence of Risk Factors on the Pathogenesis of Periodontitis," *Periodontology 2000* 14 (June 1997): 173–201.

²⁸ U Skaleric and M Kovac-Kavcic, "Some Risk Factors for the Progression of Periodontal Disease," *Journal of the International Academy of Periodontology* 2, no. 1 (January 2000): 19–23.

²⁹ Jasim M Albandar and Thomas E Rams, "Global Epidemiology of Periodontal Diseases: An Overview," *Periodontology 2000* 29 (2002): 7–10.

³⁰ T C Hart and K S Kornman, "Genetic Factors in the Pathogenesis of Periodontitis," *Periodontology 2000* 14 (June 1997): 202–215.

³¹ K S Kornman et al., "The Interleukin-1 Genotype as a Severity Factor in Adult Periodontal Disease," *Journal of Clinical Periodontology* 24, no. 1 (January 1997): 72–77.

2.5.2 Facteurs de risque extrinsèques

2.5.2.1 Facteurs environnementaux

- **Tabac³²** : Le risque de présenter est 2 à 7 fois supérieur chez les fumeurs selon la quantité de la consommation journalière. Le tabac affecte la parodontite en diminuant le chimiotactisme des polynucléaires neutrophiles³³. Ces derniers relarguent alors leurs contenu lysosomales plus facilement aggravant ainsi l'inflammation parodontale. De plus la nicotine provoque la synthèse d'adrénaline qui a un effet de vasoconstriction, masquant ainsi les signes de l'inflammation. De plus le tabac entraîne un déséquilibre de la flore bactérienne en favorisant la colonisation par des parodontopathogènes tels que *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis* et *Bacteroides forsythus*³⁴. Il faut aussi noter que le tabac retarde la réparation et la cicatrisation tissulaire après thérapeutique, toutefois l'efficacité du traitement semble être identique entre fumeurs et non-fumeurs³⁵.
- **Niveau socio-économique** : va considérer les revenus, le niveau d'éducation, le type de travail. L'accès aux soins est important et la parodontite est plus sévère et largement distribuée dans des groupes à faible niveau socio-économique. En France, on remarque que le CPITN augmente lorsque le niveau socio-économique baisse.

³² J Haber et al., "Evidence for Cigarette Smoking as a Major Risk Factor for Periodontitis," *Journal of Periodontology* 64, no. 1 (January 1993): 16–23.

³³ J Bergström, "Tobacco Smoking and Supragingival Dental Calculus," *Journal of Clinical Periodontology* 26, no. 8 (August 1999): 541–547.

³⁴ S G Grossi et al., "Assessment of Risk for Periodontal Disease. I. Risk Indicators for Attachment Loss," *Journal of Periodontology* 65, no. 3 (March 1994): 260–267.

³⁵ S G Grossi et al., "Effects of Smoking and Smoking Cessation on Healing After Mechanical Periodontal Therapy," *Journal of the American Dental Association (1939)* 128, no. 5 (May 1997): 599–607.

- **Stress**³⁶: Des études récentes suggèrent que la prévalence des maladies parodontales est augmentée et plus sévère chez les individus stressés et déprimés. Il apparaîtrait plus important d'apprécier le comportement vis-à-vis du stress, plutôt que l'amplitude du stress. Le stress favoriserait des modifications immunitaires et de comportement.³⁷

2.5.2.2 Maladies systémiques

- **Diabète**: Les diabétiques à faible contrôle métabolique présentent une atteinte parodontale plus sévère et étendue que les sujets sains^{38,39}. L'effet délétère sur le parodonte semble cumulatif, car les patients à diabète prolongé présentent plus de perte d'attache que les individus à diabète plus récent (**Glavind et al. 1968**). Les patients présentant des complications liées au diabète (rétinopathies, néphropathies, cardiopathies...) présentent plus de destruction parodontale que les patients à diabète contrôlé.
- **VIH**⁴⁰: les bactéries colonisent un terrain parodontal immunodéficient, inapte à se défendre, entraînant des surinfections, notamment des gingivites ulcéro-nécrotiques et des parodontites ulcéro-nécrotiques, notamment des infections opportunistes.

³⁶ A M da Silva, H N Newman, and D A Oakley, "Psychosocial Factors in Inflammatory Periodontal Diseases. A Review," *Journal of Clinical Periodontology* 22, no. 7 (July 1995): 516–526.

³⁷ T Brevik et al., "Emotional Stress Effects on Immunity, Gingivitis and Periodontitis," *European Journal of Oral Sciences* 104, no. 4 (Pt 1) (August 1996): 327–334.

³⁸ Grossi et al., "Assessment of Risk for Periodontal Disease. I. Risk Indicators for Attachment Loss."

³⁹ L Glavind, B Lund, and H Løe, "The Relationship Between Periodontal State and Diabetes Duration, Insulin Dosage and Retinal Changes," *Journal of Periodontology* 39, no. 6 (November 1968): 341–347.

⁴⁰ Ray Cheng, Stavan Patel, and Louis Mandel, "Oral Manifestations in Untreated HIV Patient," *The New York State Dental Journal* 77, no. 5 (September 2011): 58–60.

2.6 Traitement de la maladie parodontale

La gingivite est une pathologie réversible et évitable grâce à une hygiène orale quotidienne performante. La base de la thérapie parodontale est le contrôle de la plaque par des moyens mécaniques non chirurgicaux. La progression de la maladie peut être inhibée pendant plusieurs années grâce à un contrôle de la plaque par une hygiène orale sans faille (réaliser par le praticien et le patient)⁴¹. Le but est de diminué la charge bactérienne permettant une diminution des substances associé à la destruction tissulaire caractéristique de la parodontite.⁴² Le traitement le plus efficace pour éradiquer l'infection parodontale et contrôler l'inflammation gingivale est d'associer les consignes d'hygiène orale au débridement supra et sous gingival. Le succès du traitement parodontal repose sur l'absence d'inflammation gingivale.

Si l'infection parodontale persiste après la phase de cicatrisation, des moyens chirurgicaux sont nécessaires pour retirer les dépôts microbiologiques sous gingivaux en associant des techniques régénérations tissulaire pour rétablir en partie les tissus parodontaux perdus.⁴³ Dans le cas d'une maladie réfractaire au traitement mécanique ou dans le cas de formes plus agressives de la maladie, l'association d'une antibiothérapie au traitement mécanique est recommandée.⁴⁴

⁴¹ P Axelsson, B Nyström, and J Lindhe, "The Long-term Effect of a Plaque Control Program on Tooth Mortality, Caries and Periodontal Disease in Adults. Results After 30 Years of Maintenance," *Journal of Clinical Periodontology* 31, no. 9 (September 2004): 749–757.

⁴² K S Kornman, R C Page, and M S Tonetti, "The Host Response to the Microbial Challenge in Periodontitis: Assembling the Players," *Periodontology 2000* 14 (June 1997): 33–53.

⁴³ J Tunkel, A Heinecke, and T F Flemmig, "A Systematic Review of Efficacy of Machine-driven and Manual Subgingival Debridement in the Treatment of Chronic Periodontitis," *Journal of Clinical Periodontology* 29 Suppl 3 (2002): 72–81; discussion 90–91.

⁴⁴ A D Haffajee et al., "Clinical and Microbiological Changes Associated with the Use of Combined Antimicrobial Therapies to Treat 'Refractory' Periodontitis," *Journal of Clinical Periodontology* 31, no. 10 (October 2004): 869–877.

Les traitements peuvent permettre d'éliminer l'inflammation et même permettre une certaine régénération osseuse et épithélio-conjonctive. Toutefois la restauration complète du support dentaire est très souvent impossible et c'est pour cette raison que la maladie parodontale est considérée comme une maladie irréversible⁴⁵

2.7 Microbiologie de la maladie parodontale

Plus de 700 espèces ont été identifiées dans la cavité buccale et la majorité au sein de la plaque dentaire⁴⁶. La structure et la composition de la flore supra gingival diffère profondément de celles de la flore sous gingivale.

Chez un sujet sain, on compte en moyenne 33×10^8 de cellules bactériennes sus-gingivale, alors que ce nombre atteint en moyenne 174×10^8 chez un patient atteint de parodontite⁴⁷.

Porphyromonas gingivalis et *Tannerella forsythia* sont des bactéries gram négative associées à la résorption osseuse et forment, avec *Treponema denticola*, le « complexe rouge ». Ce dernier forme un « cluster » qui est détecté le plus fréquemment chez les patients atteints de parodontite. La présence du complexe rouge dans la plaque sous gingival est fortement associée à la présence de poche parodontale et de saignement au sondage. Les sites possédant les trois espèces du complexe présentent une plus grande perte d'attache⁴⁸

⁴⁵ Bruce L Pihlstrom, Bryan S Michalowicz, and Newell W Johnson, "Periodontal Diseases," *Lancet* 366, no. 9499 (November 19, 2005): 1809–1820.

⁴⁶ Jørn A Aas et al., "Defining the Normal Bacterial Flora of the Oral Cavity," *Journal of Clinical Microbiology* 43, no. 11 (November 2005): 5721–5732; Dewhirst et al., "The Human Oral Microbiome"; P S Kumar et al., "New Bacterial Species Associated with Chronic Periodontitis," *Journal of Dental Research* 82, no. 5 (May 2003): 338–344.

⁴⁷ Socransky and Haffajee, "Periodontal Microbial Ecology."

⁴⁸ S Socransky et al., "Microbial Complexes in Subgingival Plaque," *Journal of Clinical Periodontology* 25, no. 2 (February 1998): 134–144.

Aggregatibacter Actinomycetemcomitans est un bacille à Gram négatif immobile, de culture lente et difficile, aéro-anaérobie facultatif, localisé fréquemment chez les sujets jeunes atteints de parodontite, notamment dans les cas de parodontite agressive.⁴⁹

Prevotella intermedia appartient aux bactéries du complexe orange et est aussi une espèce prédominante dans la flore des patients atteints de parodontite.

L'organisation et la formation de ces complexes nécessite la formation de complexe ultérieur trouvé aux premiers stades de formation de la plaque. Le complexe rouge n'a pas pu être détecté dans les sites test chez les sujets sains.⁵⁰ Même si l'accumulation de microorganismes sur la surface dentaire est nécessaire à l'initiation et la progression de la parodontite, la flore présente chez les sujets atteints diffère de celles des sujets sains, il n'existe aucune évidence qu'un seul et/ou unique pathogène est à l'origine de la maladie⁵¹. Le caractère pathogène de ces bactéries est lié à leur capacité à coloniser et à se multiplier dans l'espace gingivo-dentaire, à contourner les mécanismes de défenses de l'hôte et enfin à produire des substances contribuant à la destruction tissulaire.

2.8 Réponse de l'hôte et destruction tissulaire

La parodontite est initiée par une infection microbienne et suivie d'une destruction tissulaire due en partie à la réponse de l'hôte.

En réponse au biofilm, pour faire face aux agressions, l'hôte oppose une série de mécanismes de défense non spécifique. Le maintien de l'équilibre parodontal est dépendant de ces moyens de contrôle. De leur côté, les micro-organismes pathogènes tentent de contourner par leur moyens ce système de défense, grâce à des moyens de défense spécifique à l'espèce bactérienne. Lorsque l'hôte n'est plus capable de contenir l'invasion bactérienne par une réponse immédiate, d'autres mécanismes de défense entrent en jeu (immunité acquise),

⁴⁹ J Slots and M Ting, "Actinobacillus Actinomycetemcomitans and Porphyromonas Gingivalis in Human Periodontal Disease: Occurrence and Treatment," *Periodontology* 2000 20 (June 1999): 82–121.

⁵⁰ Aas et al., "Defining the Normal Bacterial Flora of the Oral Cavity."

⁵¹ Birgit Riep et al., "Are Putative Periodontal Pathogens Reliable Diagnostic Markers?," *Journal of Clinical Microbiology* 47, no. 6 (June 2009): 1705–1711.

augmentant ainsi la réponse inflammatoire et recrutant les cellules de l'immunité innée et acquise sur le site infectieux.⁵²

Les polymorphonucléaires neutrophiles, les macrophages et les cellules dendritiques sont recrutés dans le cadre de l'immunité innée. Ces derniers synthétisent et libèrent des enzymes lysosomales incluant des protéases impliquées dans la destruction des tissus parodontaux.

Les macrophages et les cellules dendritiques nécessitent l'activation par des motifs bactériens tels que les lipopolysaccharides (LPS). Cette activation induit la libération de chimiokines et de cytokines pro-inflammatoires, capables d'attirer d'autres cellules immunitaires. Ils libèrent également des métalloprotéinases matricielles (MMP) détruisant des composés de la matrice extracellulaire et ces cellules sont ainsi impliquées dans la destruction tissulaire⁵³.

Les cellules épithéliales participent aussi à la réponse de l'hôte, en reconnaissant les microorganismes et en sécrétant des cytokines et des peptides antimicrobiens.

Comme toute maladie inflammatoire d'origine infectieuse, c'est lorsque l'homéostasie entre l'hôte et le biofilm se rompt que la maladie apparaît.

2.9 Anatomopathologie des lésions gingivales et parodontales

L'évolution vers une rupture de l'homéostasie parodontale est divisée en quatre étapes :

- lésion initiale (sur gencive saine)
- lésion précoce (gingivite)
- lésion établie (gingivite)

⁵² P N Madianos, Y A Bobetsis, and D F Kinane, "Generation of Inflammatory Stimuli: How Bacteria Set up Inflammatory Responses in the Gingiva," *Journal of Clinical Periodontology* 32 Suppl 6 (2005): 57–71.

⁵³ Harvey A Schenkein, "Host Responses in Maintaining Periodontal Health and Determining Periodontal Disease," *Periodontology 2000* 40 (2006): 77–93.

- lésion avancée (parodontite)⁵⁴

Lésion initiale⁵⁵: elle apparaît sur la gencive saine après 2 à 4 jours de dépôts de plaque. Le dépôt bactérien provoque une légère inflammation ce qui mène à une augmentation de l'apport sanguin et une légère sécrétion de fluide gingivale sulculaire. Ce dernier contient des marqueurs de l'inflammation (LPS, IL-8, protéines plasmatique du complément) qui attirent les leucocytes polynucléaires vers le sulcus à travers l'épithélium de jonction pour empêcher la formation de la plaque. L'immunité innée sécrétrice et les immunoglobulines A secrétées assurent la défense à ce stade et agissent contre la colonisation bactérienne et la formation de la plaque sous-gingivale.⁵⁶

Lésion précoce : elle survient une semaine après le dépôt de plaque, il s'agit de la gingivite débutante. Des invaginations au niveau des épithéliums de jonction et sulculaire en devenant de plus en plus profondes. La perméabilité de l'épithélium de jonction est augmentée permettant aux neutrophiles, en nombre plus important, de se diriger vers le sulcus gingival, attirés par les produits bactérien et de l'hôte. L'infiltrat inflammatoire augmente et certains fibroblastes commencent à dégénérer et des fibres de collagène sont détruites sans pour autant y avoir des pertes d'attaches.

La flore pathogène se met en place et la profondeur du sillon gingivo-dentaire augmente.

Lésion établie : la perméabilité de l'épithélium, la migration des PMNs et l'exsudation du fluide gingival sulculaire continuent d'augmenter. L'œdème atteint un niveau qui entraîne la formation d'une « fausse » poche. La destruction du collagène continue, des plasmocytes sont désormais présent dans le sulcus. Ce type de lésion peut être maintenu pendant des mois ou des années.

⁵⁴ R C Page and H E Schroeder, "Pathogenesis of Inflammatory Periodontal Disease. A Summary of Current Work," *Laboratory Investigation; a Journal of Technical Methods and Pathology* 34, no. 3 (March 1976): 235–249.

⁵⁵ Lindhe, Lang, and Karring, *Clinical Periodontology and Implant Dentistry, 2 Volumes*.

⁵⁶ L C Schenkels, E C Veerman, and A V Nieuw Amerongen, "Biochemical Composition of Human Saliva in Relation to Other Mucosal Fluids," *Critical Reviews in Oral Biology and Medicine: An Official Publication of the American Association of Oral Biologists* 6, no. 2 (1995): 161–175.

Lésion avancée : elle correspond à la parodontite. La migration apicale de l'épithélium provoque l'approfondissement de la poche parodontale. La plaque migre également dans cette poche et les bactéries pathogènes peuvent alors se développer dans cette niche écologique qui leur est idéal. La perméabilité de l'épithélium de jonction permet alors le passage d'antigènes bactérien et l'arrivée de PMNs dans le tissu conjonctif. La mort des neutrophiles entraînent le relargage de leur contenu. Les radicaux libres, les enzymes protéolytiques et le chute d'expression de leurs inhibiteurs entraînent la destruction tissulaire. Le parodonte profond est atteint donnant lieu à la résorption de l'os alvéolaire.

Les lymphocytes T jusque-là majoritaire deviennent minoritaires et ce sont les lymphocytes V et les plasmocytes qui deviennent prédominants.

2.10 La réaction inflammatoire⁵⁷

Une grande variété de médiateurs chimiques endogènes régule la réponse de l'hôte et la réponse inflammatoire. Parmi eux : les cytokines, leurs récepteurs, les dérivés de l'acide arachidonique et les MMPs.

2.10.1 Les cytokines

On trouve dans cette famille les interleukines, les interférons, les facteurs de croissances, les facteurs cytotoxiques, etc. IL-1, IL-6, IL-8, TNF α sont des cytokines pro-inflammatoires sécrétées par les lymphocytes T et les monocytes au niveau des sites de l'inflammation, elles sont aussi produites par les cellules endothéliales, les fibroblastes et les kératinocytes.⁵⁸

IL-1 : elle est liée à la destruction osseuse. Effectivement, elle stimule la dégranulation des PMNs, qui libèrent alors leur contenu lysosomal dans le milieu extracellulaire. Ces derniers auront un effet bactéricide et permettront la phagocytose. Toutefois, les granules cytotoxiques

⁵⁷ Isao Ishikawa, "Host Responses in Periodontal Diseases: a Preview," *Periodontology 2000* 43 (2007): 9–13.

⁵⁸ H Okada and S Murakami, "Cytokine Expression in Periodontal Health and Disease," *Critical Reviews in Oral Biology and Medicine: An Official Publication of the American Association of Oral Biologists* 9, no. 3 (1998): 248–266.

et les protéases vont provoquer des destructions tissulaires importantes. L'activation des PMNs par IL-1 se fait par l'intermédiaire de la prostaglandine E2 et de la plasmine. Son expression est induite notamment par *P. gingivalis*, le LPS, les fimbriae de *P. gingivalis* et par elle-même.⁵⁹

IL-6 : sa concentration augmente lors de la maladie parodontale. Sa production est induite par le LPS, le TNF α et par *P. gingivalis*. Elle est impliquée dans la maturation des lymphocytes B en plasmocytes capables de sécréter des anticorps. Cette cytokine stimule la formation d'ostéoclastes participant ainsi au « turnover » de l'os et sa résorption.

IL-8 : C'est une chimiokine. Son expression est induite par le TNF α et aussi par les bactéries comme *F. nucleatum* et *A. actinomycetemcomitans*. Son expression est inhibée par *P. gingivalis* lorsque celui-ci se met en contact avec les kératinocytes produisant IL-8. IL-8 forme un gradient d'expression qui est plus fort au niveau de la colonisation bactérienne. Une trop forte concentration provoque des dommages cellulaires.⁶⁰

TNF- α : Il est induit par *F. nucleatum*, *P. gingivalis*, le LPS, le PMA et par lui-même. Il induit l'expression de la collagénase 3 chez les fibroblastes et participe à la résorption osseuse.

2.10.2 Dérivés de l'acide arachidonique

Constituant majeur de la membrane cellulaire, l'acide arachidonique sera métabolisé et donnera le thromboxane, la prostacycline et les prostaglandines (dont PGE2). Ces métabolites ont un rôle pro-inflammatoire. Notamment, PGE2 est impliqué dans la genèse des ostéoclastes, la résorption osseuse et la destruction tissulaire.⁶¹

⁵⁹ E Andrian, D Grenier, and M Rouabhia, "Porphyromonas Gingivalis-epithelial Cell Interactions in Periodontitis," *Journal of Dental Research* 85, no. 5 (May 2006): 392–403.

⁶⁰ G T Huang et al., "Interleukin-8 and Intercellular Adhesion Molecule 1 Regulation in Oral Epithelial Cells by Selected Periodontal Bacteria: Multiple Effects of Porphyromonas Gingivalis via Antagonistic Mechanisms," *Infection and Immunity* 69, no. 3 (March 2001): 1364–1372.

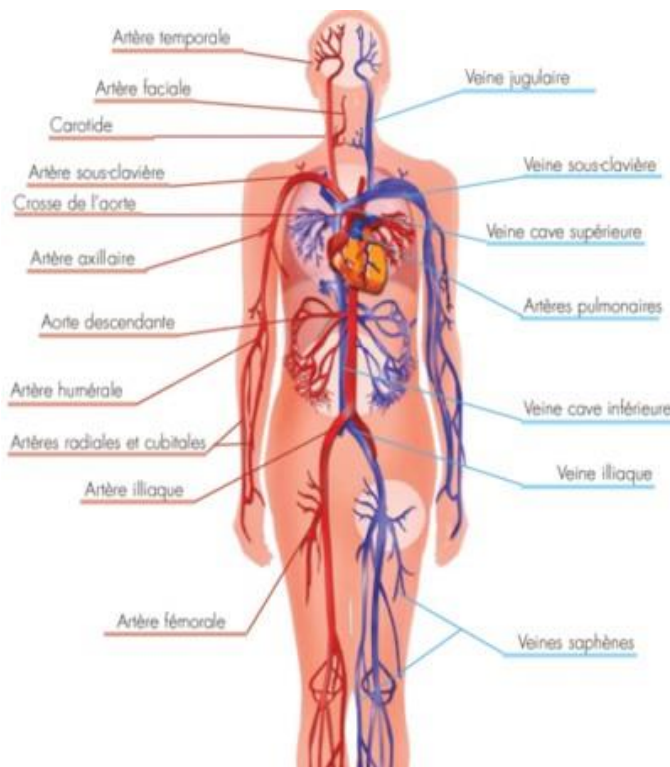
⁶¹ Y Zhong et al., "Gingival Crevicular Fluid Interleukin-1beta, Prostaglandin E2 and Periodontal Status in a Community Population," *Journal of Clinical Periodontology* 34, no. 4 (April 2007): 285–293.

3 MALADIES CARDIOVASCULAIRES ET ATHÉROSCLÉROSE

3.1 Définition

Les maladies cardiovasculaires sont une classe de maladies touchant le système circulatoire. (Fig. du système circulatoire). On y retrouve principalement les maladies cardiaques, les maladies vasculaires du cerveau et des reins et les artériopathies.⁶²

Les causes des maladies cardiovasculaires sont diverses mais l'athérosclérose et/ou l'hypertension sont majoritairement en cause.



Le système circulatoire schématisant en rouge le sang oxygéné et en bleu le sang non oxygéné⁶³

⁶² Institute of Medicine (U.S.). Committee on Preventing the Global Epidemic of Cardiovascular Disease: Meeting the Challenges in Developing Countries, Valentin Fuster, and Bridget Burke Kelly, *Promoting cardiovascular health in the developing world a critical challenge to achieve global health* (Washington: National Academies Press, 2010), <http://site.ebrary.com/id/10405100>.

L'athérosclérose est un syndrome touchant les vaisseaux artériels ; une réponse inflammatoire chronique qui aboutit à la formation d'une plaque d'athérome et l'épaississement des parois artérielles. Contrairement à ce que la majorité des personnes pensent, la plaque d'athérome se forme au sein de la paroi artérielle et non au niveau de la lumière, et cause rarement une obstruction du vaisseau sans présence de caillot sanguin et sans rupture de la plaque.

3.2 Classifications des maladies cardiovasculaire⁶⁴

Selon la classification internationale des maladies, chapitre IX, les cardiopathies ischémiques sont :

- (I20) Angine de poitrine
 - (I20.0) Angine de poitrine instable
 - (I20.1) Angine de poitrine avec spasme coronaire vérifié
 - (I20.8) Autres formes d'angine de poitrine
 - (I20.9) Angine de poitrine, sans précision
- (I21) Infarctus aigu du myocarde
 - (I21.0) Infarctus transmural aigu du myocarde, de la paroi antérieure
 - (I21.1) Infarctus transmural aigu du myocarde, de la paroi inférieure
 - (I21.2) Infarctus transmural aigu du myocarde d'autres localisations
 - (I21.3) Infarctus transmural aigu du myocarde, de localisation non précisée

⁶³ H. H. G. Eastcott, "Gray's Anatomy. Edited by P. L. Williams and R. Warwick. Thirty-sixth Edition. 305 × 234 Mm. Pp. 1578 + Xvii. Illustrated. 1980. Edinburgh: Churchill Livingstone. £32·00," *British Journal of Surgery* 68, no. 3 (1981): 218–218.

⁶⁴ Carline Dalglish, *ICD-10: A Comprehensive Guide: Education, Planning and Implementation* (Cengage Learning, 2012).

- (I21.4) Infarctus sous-endocardique aigu du myocarde
- (I21.9) Infarctus aigu du myocarde, sans précision
- (I22) Infarctus du myocarde à répétition
 - (I22.0) Infarctus du myocarde à répétition, de la paroi antérieure
 - (I22.1) Infarctus du myocarde à répétition, de la paroi inférieure
 - (I22.8) Infarctus du myocarde à répétition d'autres localisations
 - (I22.9) Infarctus du myocarde à répétition, de localisation non précisée
- (I23) Certaines complications récentes d'un infarctus aigu du myocarde
 - (I23.0) Hémopéricarde comme complication récente d'un infarctus aigu du myocarde
 - (I23.1) Communication interauriculaire comme complication récente d'un infarctus aigu du myocarde
 - (I23.2) Communication interventriculaire comme complication récente d'un infarctus aigu du myocarde
 - (I23.3) Rupture de la paroi cardiaque sans hémopéricarde comme complication récente d'un infarctus aigu du myocarde
 - (I23.4) Rupture des cordages tendineux comme complication récente d'un infarctus aigu du myocarde
 - (I23.5) Rupture du muscle papillaire comme complication récente d'un infarctus aigu du myocarde
 - (I23.6) Thrombose de l'oreillette, de l'auricule et du ventricule comme complication récente d'un infarctus aigu du myocarde
 - (I23.8) Autres complications récentes d'un infarctus aigu du myocarde

- (I24) Autres cardiopathies ischémiques aiguës
 - (I24.0) Thrombose coronaire n'entraînant pas un infarctus du myocarde
 - (I24.1) Syndrome de Dressler
 - (I24.8) Autres formes de cardiopathies ischémiques aiguës
 - (I24.9) Cardiopathie ischémique aiguë, sans précision

- (I25) Cardiopathie ischémique chronique
 - (I25.0) Athérosclérose cardiovasculaire, décrite ainsi
 - (I25.1) Cardiopathie artérioscléreuse
 - (I25.2) Infarctus du myocarde, ancien
 - (I25.3) Anévrisme du cœur
 - (I25.4) Anévrisme d'une artère coronaire
 - (I25.5) Myocardiopathie ischémique
 - (I25.6) Ischémie myocardique asymptomatique
 - (I25.8) Autres formes de cardiopathie ischémique chronique
 - (I25.9) Cardiopathie ischémique chronique, sans précision

3.3 Épidémiologie⁶⁵

Selon l’OMS, en 2008, 17,3 millions de personnes sont décédés suite à une maladie cardiovasculaire ; représentant 30 % des morts dans le monde. 7,3 millions de ces morts sont dues aux cardiopathies ischémiques dont 6,2 millions causées par un infarctus du myocarde. 80% des décès ayant lieu dans des pays à bas ou moyen revenus.

Les maladies cardiovasculaires sont la première cause de décès au monde. En effet plus de personnes décèdent à cause d’une maladie cardiovasculaire que n’importe quelle autre cause. Elles tuent plus de 170 000 personnes en France (32 % de la mortalité). Longtemps perçues comme une affection masculine, elles touchent aujourd’hui autant les hommes que les femmes.

Il faut noter que l’athérosclérose ne mène pas systématiquement à des maladies cardiovasculaires. En effet, les CVD sont majoritairement multifactorielles et leur incidence dépend très largement de la présence de facteurs de risques. Les cardiopathies ischémiques issues de l’athérosclérose sont évitables par des moyens de préventions visant à diminuer les facteurs de risques.

De plus des études récentes⁶⁶, montre que l’athérosclérose en tant que syndrome chronique démarre dès l’enfance, suggérant que les mesures préventives doivent être ciblé dès le plus jeune âge.

⁶⁵ Shanthi Mendis et al., *Global atlas on cardiovascular disease prevention and control* (Geneva: World Health Organization in collaboration with the World Heart Federation and the World Stroke Organization, 2011).

⁶⁶ Henry C McGill Jr, C Alex McMahan, and Samuel S Gidding, “Preventing Heart Disease in the 21st Century: Implications of the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Study,” *Circulation* 117, no. 9 (March 4, 2008): 1216–1227.

3.4 Facteurs de risques^{67,68}

La quasi-totalité des maladies cardiovasculaires au sein d'une même population peuvent être expliquée par un nombre de facteurs de risques : l'âge (homme > 45 ans, femme > 55 ans), le sexe, l'hypertension artérielle (> 140 mm Hg/90 mm Hg), l'hypercholestérolémie (HDL < 40 mg/dl, LDL > 100 mg/dl), le tabac, un régime athérogénique, la consommation excessive d'alcool, les antécédents familiaux, l'obésité (IMC >30kg/m²), la sédentarité, des facteurs psychosociaux et le diabète.

3.4.1 L'âge^{69,70}

On estime que 87 % des personnes mourants de MCV ont 60 ans ou plus. Plusieurs mécanismes ont été proposés pour expliquer l'augmentation du risque de MCV avec l'âge. L'une de ces explications implique la cholestérolémie qui augmente dans la plupart des populations. Chez les hommes, cette augmentation est nivelée autour de 45-50 ans. Chez les femmes, cette augmentation est constante jusqu'à 60-65 ans.⁷¹

⁶⁷ Institute of Medicine (U.S.). Committee on Preventing the Global Epidemic of Cardiovascular Disease: Meeting the Challenges in Developing Countries, Fuster, and Kelly, *Promoting cardiovascular health in the developing world a critical challenge to achieve global health*.

⁶⁸ Salim Yusuf et al., "Effect of Potentially Modifiable Risk Factors Associated with Myocardial Infarction in 52 Countries (the INTERHEART Study): Case-control Study," *Lancet* 364, no. 9438 (September 11, 2004): 937–952.

⁶⁹ B Jani and C Rajkumar, "Ageing and Vascular Ageing," *Postgraduate Medical Journal* 82, no. 968 (June 2006): 357–362.

⁷⁰ Belmin et Tedgui, "Le Vieillissement De La Paroi Artérielle," *Med Sci* 9, no. 10 (1993): 1068–78.

⁷¹ P Jousilahti et al., "Sex, Age, Cardiovascular Risk Factors, and Coronary Heart Disease: a Prospective Follow-up Study of 14 786 Middle-aged Men and Women in Finland," *Circulation* 99, no. 9 (March 9, 1999): 1165–1172.

3.4.2 Le sexe⁷²

Selon l’OMS, le sexe contribue pour 40% de la différence de mortalité des MCV entre homme et femmes. Une des explications mise en avant est d’ordre hormonal. En effet, l’estrogène présent de façon prédominante chez les femmes aurait un effet cardioprotecteur. De plus, on remarque que les femmes ayant subi une ménopause précoce présente un risque double de développer une MCV.

3.4.3 Le tabac^{73,74,75}

On estime que le tabac cause près de 10 % des MCV. Les effets bénéfiques de l’arrêt du tabac sur la mortalité des MCV sont soutenus par un nombre importants d’études. En effet, le tabac causerait une modification de la morphologie vasculaire et, selon des études récentes, augmenterait le stress oxydatif à l’origine de déstabilisation de la plaque.

3.4.4 La sédentarité⁷⁶

L’inactivité physique se définit comme moins 5 fois 30 minutes d’activité physique modérée par semaine ou moins de 3 fois 20 minutes d’activité physique intense. L’inactivité physique est le 4^e facteur de risque de la mortalité dans le monde. Les études ayant examiné

⁷² Jackson R, Chambless L, Higgins M, Kuulasmaa K, Wijnberg L, Williams OD, for the WHO MONICA Project and ARIC Study, “Gender Differences in Ischaemic Heart Disease Mortality and Risk Factors in 46 Communities: An Ecologic Analysis.,” *Cardiovascular Risk Factors*, no. 7 (1997): 43–54.

⁷³ David Bernhard et al., “Disruption of Vascular Endothelial Homeostasis by Tobacco Smoke: Impact on Atherosclerosis,” *The FASEB Journal* 17, no. 15 (December 1, 2003): 2302–2304.

⁷⁴ G Howard et al., “Cigarette Smoking and Progression of Atherosclerosis: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study,” *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 279, no. 2 (January 14, 1998): 119–124.

⁷⁵ World Health Organization, *Prevention of cardiovascular disease: guidelines for assessment and management of cardiovascular risk*. (Geneva: World Health Organization, 2007).

⁷⁶ Organisation mondiale de la santé, *Global health risks* (Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2009).

l'association entre l'inactivité physique et MCV rapportent une relation dose-effet entre les deux.⁷⁷ L'activité physique améliore la fonction endothéliale, ce qui augmente la vasodilatation et la vasomotricité des vaisseaux. De plus l'activité contribue à la perte de poids, le contrôle de la glycémie et une amélioration de la pression artérielle.⁷⁸

3.4.5 L'obésité^{79,80}

Fortement liée à d'autres facteurs de risques tels que l'hypertension, le diabète de type 2 et l'hypercholestérolémie, l'obésité tue environ 2.8 million de personnes par an. L'indice de Masse Corporelle (IMC) est fortement lié à la prévalence des MCV. Pour être en bonne santé, ce dernier doit se trouver entre 21-23 kg/m²

⁷⁷ G C W Wendel-Vos et al., "Physical Activity and Stroke. A Meta-analysis of Observational Data," *International Journal of Epidemiology* 33, no. 4 (August 2004): 787–798.

⁷⁸ G A Kelley, K S Kelley, and Z Vu Tran, "Aerobic Exercise, Lipids and Lipoproteins in Overweight and Obese Adults: a Meta-analysis of Randomized Controlled Trials," *International Journal of Obesity (2005)* 29, no. 8 (August 2005): 881–893.

⁷⁹ World Health Organization, *Global status report on noncommunicable diseases 2010* (Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2011), http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789240686458_eng.pdf.

⁸⁰ Majid Ezzati et al., "Selected Major Risk Factors and Global and Regional Burden of Disease," *Lancet* 360, no. 9343 (November 2, 2002): 1347–1360.

3.4.6 Le diabète^{81,82,83}

Le risque d'évènements cardiovasculaire est multiplié par deux à trois chez les personnes présentant un diabète de type 1 ou type 2 et ce risque est disproportionné chez les femmes. De plus, le risque cardiovasculaire augmente avec les valeurs de la glycémie. Il faut noter que les anomalies de régulation de glycémie accompagnent d'autres facteurs de risques cardiovasculaires comme l'obésité, l'hypertension et l'hypercholestérolémie. De très nombreux mécanisme ont été proposés pour démontrer l'effet pro-athérogénique de l'hyperglycémie.

3.4.7 Hypercholestérolémie⁸⁴

Un taux élevé de LDL est fortement associé à un risque de MCV. Mondialement, un tiers des MCV est attribuable à l'hypercholestérolémie. La diminution du taux sérique de cholestérol s'accompagne de la diminution du risque cardiovasculaire. L'implication des LDL dans la pathogénèse de l'athérogénèse et l'augmentation du stress oxydatif par ces derniers n'est plus à prouver.

⁸¹ World Health Organization, *Prevention of cardiovascular disease*.

⁸² Diabetes Epidemiology: Collaborative Analysis Of Diagnostic Criteria in Europe, "Is the Current Definition for Diabetes Relevant to Mortality Risk from All Causes and Cardiovascular and Noncardiovascular Diseases?," *Diabetes Care* 26, no. 3 (March 2003): 688–696.

⁸³ Bernadette Boden-Albala et al., "Diabetes, Fasting Glucose Levels, and Risk of Ischemic Stroke and Vascular Events: Findings from the Northern Manhattan Study (NOMAS)," *Diabetes Care* 31, no. 6 (June 2008): 1132–1137.

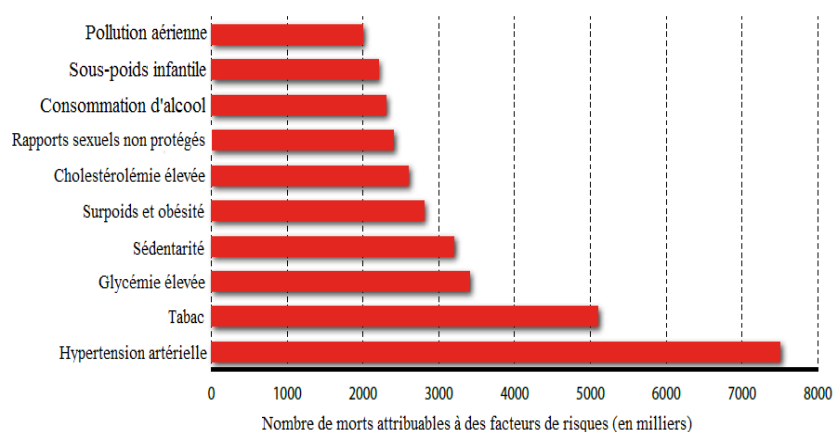
⁸⁴ Colin Mathers et al., *The Global Burden of Disease: 2004 Update* (World Health Organization, 2008).

3.4.8 Régime alimentaire^{85,86}

L'apport nutritionnel en acides gras saturés, acides gras insaturés *trans* et en sel joue un rôle sur les MCV mais également sur les autres facteurs de risques. Une diminution même modeste de l'apport en sel a un effet majeur sur la pression artérielle.

3.4.9 Hypertension artérielle⁸⁷

Il existe une relation continue entre la pression artérielle et le risque cardiovasculaire. L'hypertension serait responsable de près de 12,8 % des morts annuelles dans le monde. La détection à des stades débutants de l'hypertension associée à un traitement approprié peut largement améliorer la qualité de vie et diminuer le risque cardiovasculaire.



Source : 88

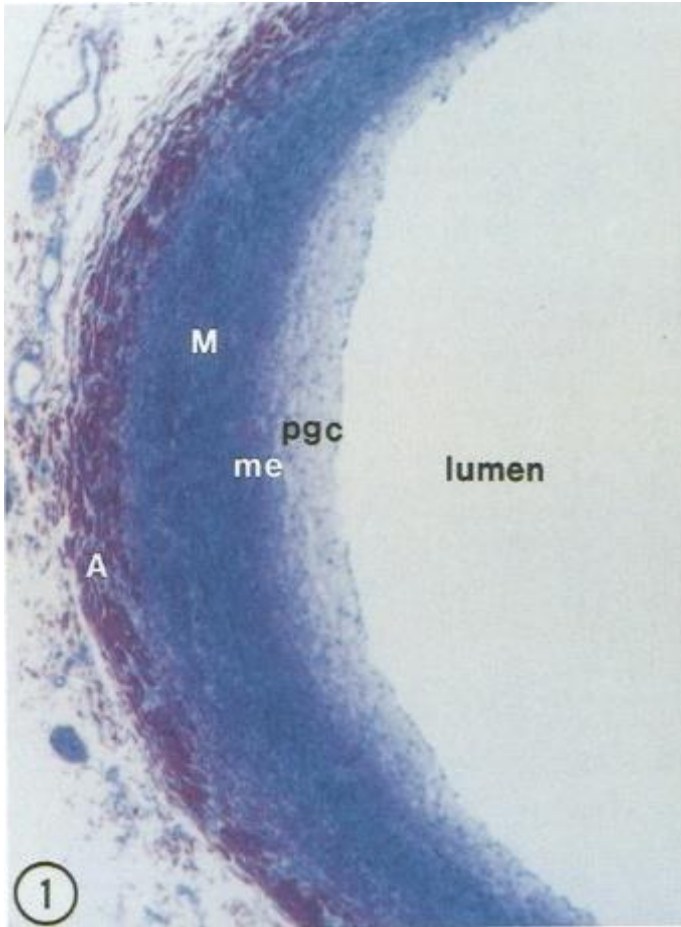
⁸⁵ E. Amine et al., "Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases : report of a Joint WHO/FAO Expert Consultation" (September 24, 2012), <http://dro.deakin.edu.au/view/DU:30010488>.

⁸⁶ F J He and G A MacGregor, "A Comprehensive Review on Salt and Health and Current Experience of Worldwide Salt Reduction Programmes," *Journal of Human Hypertension* 23, no. 6 (June 2009): 363–384.

⁸⁷ World Health Organization, *Global status report on noncommunicable diseases 2010*.

⁸⁸ Mendis et al., *Global atlas on cardiovascular disease prevention and control*.

3.5 Pathogénèse de l'athérosclérose⁸⁹



Coupe histologique d'une artère coronaire au niveau de la bifurcation, lumen= lumière, pgc= couche protéoglycanées de l'intima, me=couche musculo-élastique de l'intima, A=adventia.Source (86)

⁸⁹ H C Sary, "Composition and Classification of Human Atherosclerotic Lesions," *Virchows Archiv. A, Pathological Anatomy and Histopathology* 421, no. 4 (1992): 277–290.

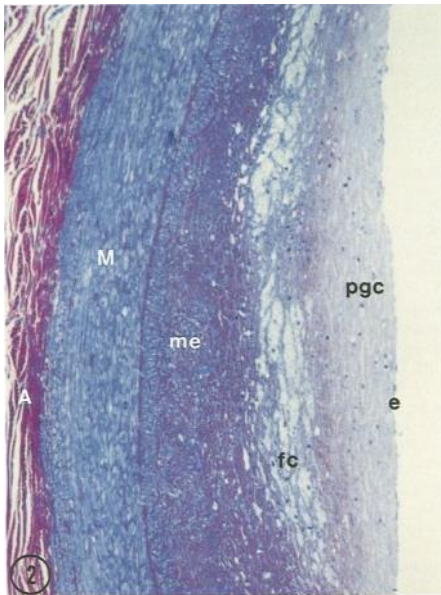
Type	Nom	Caractères
0	Épaississement fibromusculaire de l'intima <i>Intimal thickening</i>	Cellules musculaires, matrice fibreuse, rares monocytes
I	Macrophages isolés de l'intima <i>Isolated intimal macrophages</i>	Cellules spumeuses dispersées (monocytes macrophages ?)
II	Stries et taches graisseuses ou lipidiques <i>Fatty dots and streaks</i>	Agrégats de cellules spumeuses monocytaires et musculaires
III	Préathérome (lésion intermédiaire) <i>Preatheroma (intermediate lesion)</i>	Lipides extracellulaires cœur lipidique
IV	Athérome <i>Atheroma</i>	Cœur lipidique, chape élémentaire
V	Fibroathérome (plaque mûre) Fibroatheroma (mature plaque)	Chape complexe, incorporation de matière sanguine
VI	Fibroathérome compliqué Complicated fibroatheroma	Rupture de plaque, thrombus, hématome
VII	Lésion calcifiée Calcified lesion	Calcification massive
VIII	Lésion fibreuse Fibrotic lesion	Fibrose massive, athérome absent

Tableau descriptif des stades de l'athérogénèse⁹⁰

⁹⁰ Ibid.

La description de l'athérosclérose fait intervenir plusieurs stades évolutifs successifs : la strie lipidique, la lésion fibrolipidique et la plaque compliquée. Les acteurs qui jouent un rôle prépondérant dans la genèse de la plaque sont : les lipoprotéines (de basse et de haute densité), les macrophages, les cellules endothéliales, les cellules musculaires lisses et les lymphocytes. Les mécanismes mis en jeu sont : la pénétration des lipoprotéines dans l'intima artériel ; le recrutement des monocytes et leur transformation en macrophages puis en cellules spumeuses ; la réaction inflammatoire ; enfin la formation de la chape fibreuse. Après quoi peut survenir une rupture la plaque, la formation d'un caillot et l'avènement d'un accident cardio-vasculaire.⁹¹

3.5.1 La strie lipidique (lésions type I et II)⁹²



Lésion de type II, apparition de cellules spumeuses= fc⁹³

⁹¹ Étienne-Paul d'Alché, *Comprendre la physiologie cardiovasculaire* (Flammarion Médecine-Sciences, 2003).

⁹² Giral P, "Athérome: anatomie pathologique, physiopathologie, épidémiologie et facteurs de risque, prévention," *La Revue du praticien.*, no. 48 (1999): 99–106.

⁹³ Stary, "Composition and Classification of Human Atherosclerotic Lesions."

3.5.1.1 Pénétration et accumulation des lipoprotéines dans l'intima artérielle

La toute première étape de l'athérosclérose est l'accumulation des lipoprotéines de basse densité (LDL ; LDL-cholestérol) dans l'intima. C'est un phénomène passif secondaire à un déséquilibre entre les entrées et les sorties de LDL. On comprend que la quantité de LDL-cholestérol dans la circulation sera un élément déterminant de la formation des plaques d'athérosclérose.⁹⁴

L'infiltration lipidique est suivie de modification oxydative des LDL. Il s'agit d'une étape primordiale car la présence de macrophages dans la paroi vasculaire semble liée à la présence de LDL-oxydées. L'oxydation se produit *in situ* et fait intervenir différents mécanismes enzymatiques et non enzymatiques. L'oxydation des LDL est liée au stress oxydant et aux radicaux libres. Ces derniers pouvant provenir d'une accumulation de bactéries, de polynucléaires neutrophiles et de cellules monocytaires.⁹⁵

3.5.1.2 Recrutement des monocytes circulants⁹⁶

Les cellules endothéliales, formant la surface interne des artères, chez le sujet sain résistent à l'adhésion des monocytes circulants. Toutefois, plusieurs facteurs de risques (tels que le tabac, l'hypertension, l'hyperglycémie, la résistance à l'insuline et notamment la présence de LDL oxydés au niveau de l'intima) favorisent l'expression par les cellules endothéliales, de molécules d'adhésion qui permettent l'attachement des monocytes à la paroi artérielles. Une de ces molécules d'adhésion étant la **Vascular Cell Adhesion Molecule-1** (VCAM-1). Parmi les molécules initiant l'expression de VCAM-1 chez les animaux en régime athérogénique, on retrouve l'accumulation des lipides oxydés ainsi que des cytokines inflammatoires telles qu'interleukine-1 β et TNF α .

⁹⁴ Jean-François Toussaint, *L'athérosclérose: physiopathologie, diagnostics, thérapeutiques* (Elsevier Masson, 2003).

⁹⁵ D Steinberg et al., "Beyond Cholesterol. Modifications of Low-density Lipoprotein That Increase Its Atherogenicity," *The New England Journal of Medicine* 320, no. 14 (April 6, 1989): 915–924.

⁹⁶ Ariel Cohen, *Cardiologie et pathologie vasculaire* (Estem, 1991).

3.5.1.3 Migration des monocytes et transformation en macrophages^{97,98}

L'accumulation de monocytes au sein de l'intima des vaisseaux est un des événements marquant le développement de la première phase dans la formation de la lésion athérosclérotique : la strie lipidique.

Suite à leur adhésion à la paroi endothéliale vasculaire, les monocytes s'introduisent dans l'épaisseur vasculaire à travers des phénomènes de diapédèse ou migration entre les cellules endothéliales. Cet événement nécessite un gradient chémoattractant formé par une cytokine de type chimiokine : **Monocyte Chemoattractant Protein-1 (MCP-1)** également appelée **CCL2 (Chemokine Ligand 2)**.

Au sein de l'intima, les monocytes se transforment alors en macrophages et se mettent à exprimer des récepteurs éboueurs. Ces derniers sont capables de se lier aux lipoprotéines de basse densité oxydées. Cette transformation est possible par la présence du **M-CSF (monocyte-colony stimulating factor)**.

3.5.1.4 Transformation en cellules spumeuses

Les récepteurs éboueurs en se liant aux LDL oxydées vont alors permettre leur captation au sein des macrophages. Il y a alors accumulation d'ester de cholestérol dans le cytoplasme des macrophages causant leur transformation en cellules spumeuses.

3.5.1.5 Auto-amplification

Les macrophages, dès leur infiltration dans la paroi artérielle, vont entraîner une réaction inflammatoire chronique. Ils produisent de nombreuses cytokines pro-inflammatoires qui augmentent l'activation endothéliale, favorisant ainsi l'adhésion de nouveaux monocytes ainsi que leur migration entre les jonctions endothéliales, augmentant donc leur nombre de

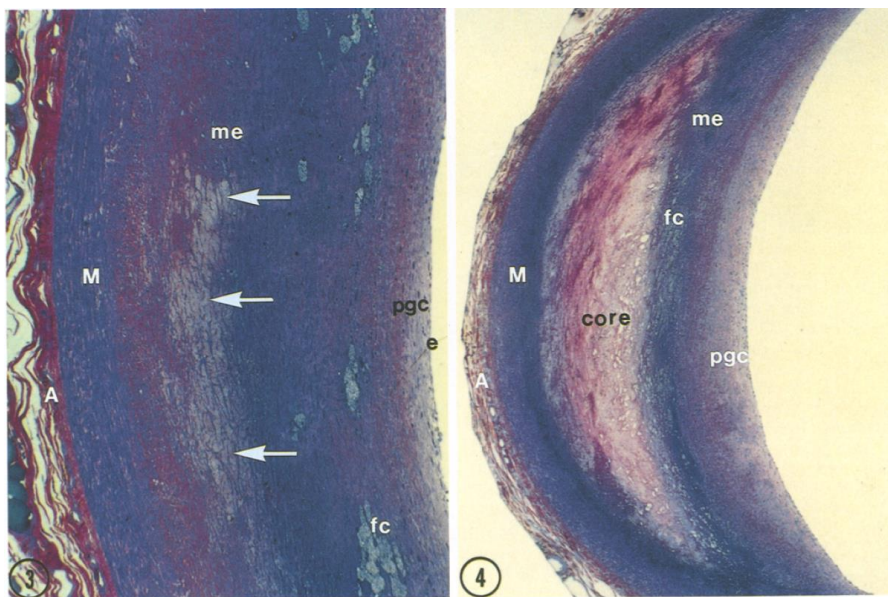
⁹⁷ Leoni J, "Physiopathologie De L'athérosclérose Mécanismes Et Prévention De L'athérothrombose" (Faculté de médecine et de pharmacie Besançon, 2001).

⁹⁸ Toussaint, *L'athérosclérose*.

macrophages présents dans l'intima. Il y a une auto-amplification de la lésion. Les cytokines pro-inflammatoires peuvent aussi induire l'expression de métalloprotéinases qui permettront la dégradation de la matrice extracellulaire (l'importance sera vue plus loin).

La présence et l'accumulation de cellules spumeuses au sein de la paroi artérielle est la caractéristique majeure de la **strie lipidique**. L'initiation et la formation de la strie lipidique est largement dépendante de facteurs de l'inflammation

3.5.2 La lésion fibro-lipidique (lésions type III, IV et V)

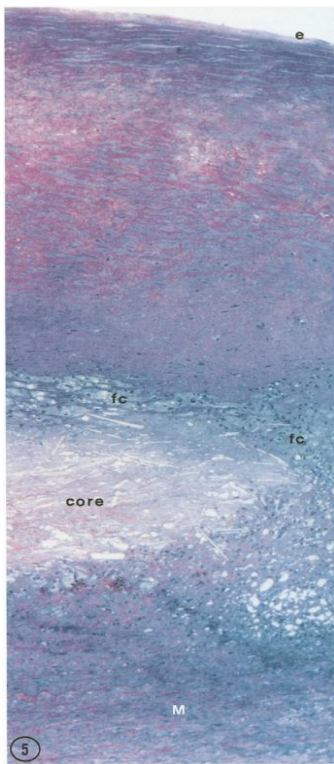


À gauche lésion de type III (préathérome) avec apparition de lipide extracellulaire (flèches blanches) au sein de la couche musculo-élastique, A droite une lésion de type IV, le cœur lipidique est visible= core avec les cellules spumeuses=fc⁹⁹

⁹⁹ Stary, "Composition and Classification of Human Atherosclerotic Lesions."

3.5.2.1 Formation du centre athéromateux et de la chape fibreuse^{100,101}

Les lipides de la plaque sont d'abord essentiellement intracellulaires puis aussi extracellulaires ; ils se regroupent pour former un amas nommé le cœur lipidique ou centre athéromateux. La plaque athéroscléreuse adulte se caractérise par la formation d'une chape fibromusculaire qui sépare le cœur lipidique de la lumière artérielle. La chape fibreuse est composée de cellules musculaires lisses et de protéines de matrice extracellulaire. Les cellules musculaires lisses proviennent du média : elles migrent vers l'intima où elles prolifèrent sous l'influence de facteurs de croissances tels que le PDGF (*platelet derived growth factor*). Par cette réaction, les cellules musculaires lisses changent de phénotype : elles passent d'un phénotype contractile à un phénotype sécrétoire.



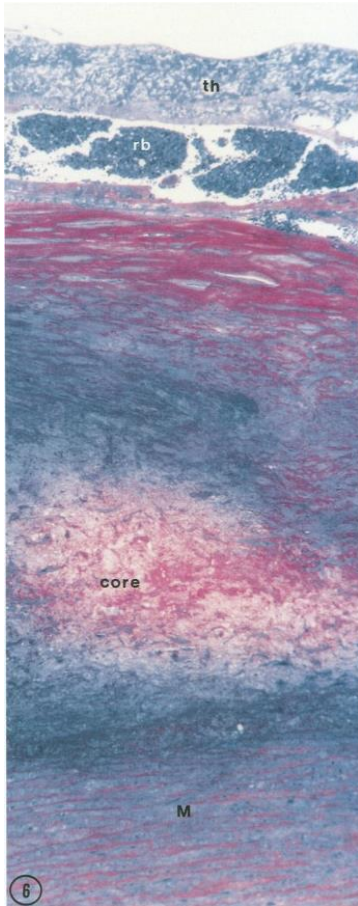
Lésions de type V la couche au-dessus du cœur lipidique (core) et des cellules spumeuses (fc) est riche en bande de collagène et cellules musculaires lisses.¹⁰²

¹⁰⁰ Giral P, "Athérome: anatomie pathologique, physiopathologie, épidémiologie et facteurs de risque, prévention."

¹⁰¹ R Ross and J A Glomset, "The Pathogenesis of Atherosclerosis (second of Two Parts)," *The New England Journal of Medicine* 295, no. 8 (August 19, 1976): 420–425.

¹⁰² Stary, "Composition and Classification of Human Atherosclerotic Lesions."

3.5.3 La lésion complexe (lésion type VI)



Lésion de type VI (compliquée), on note l'apparition d'un dépôt thrombotique (th) et d'une petite hémorragie (rb) au niveau de la lumière¹⁰³

La lésion complexe est caractérisée par leur capacité à causer des accidents aigus. En effet, une plaque d'athérome peut évoluer pendant plusieurs années voire des décennies sans causer d'accidents. C'est la structure de cette plaque qui la rend plus ou moins susceptible à une rupture causant une thrombose et ainsi un évènement aiguë. Il faut noter que l'épaisseur de la chape fibreuse et la taille du cœur lipidique détermine la stabilité de la plaque. Ainsi, une plaque présentant une chape fibreuse épaisse et un cœur lipidique de petite taille est nettement plus stable qu'une plaque présentant une chape fibreuse fine et un cœur lipidique de grande taille. Une plaque stable ne cause pas systématiquement d'accident aigu, car les artères sont

¹⁰³ Ibid.

capable de compenser le rétrécissement de la lumière artérielle en s'élargissant (jusqu'à 40% de sténose).

Trois autres facteurs sont aussi fréquemment incriminés dans la déstabilisation des plaques d'athérosclérose : l'apoptose des cellules de la plaque, la rupture de néo-vaisseaux à l'intérieur même de la plaque et l'infection.¹⁰⁴

3.5.3.1 Rupture de la plaque¹⁰⁵

Les séquelles majeures des plaques d'athérosclérose (thrombose coronarienne, infarctus du myocarde, crise d'angor) se développent à la suite de la rupture de la plaque et de sa thrombose.

Une plaque stable protège le sang du cœur lipidique par le biais de sa chape fibreuse. Une chape fibreuse intacte doit son intégralité aux propriétés biomécaniques des fibres de collagènes interstitielles qui la composent. Lorsque la chape fibreuse se rompt, le cœur lipidique est alors en contact avec le sang conduisant à un processus thrombotique.

La survenue des fractures ou des fissures de la chape est le résultat de deux types de facteurs :

- Des facteurs intrinsèques susceptibles de fragiliser la plaque. Ils sont dus à la taille et la composition de la chape fibreuse et l'activité métabolique et catabolique au sein de celle-ci. Les marqueurs de l'inflammation jouent un rôle déterminant à ce niveau, en interférant avec l'intégrité de la chape fibreuse. Ils bloquent la synthèse de nouveau collagène mais aussi stimule la dégradation de la matrice extracellulaire.

Par exemple, l'interféron- γ produit au sein de la plaque inhibe la synthèse de collagène basal et annule l'effet stimulant de TGF β , PDGF et IL-1.

- Des facteurs extrinsèques pouvant déclencher la rupture de la plaque, et liés aux contraintes mécaniques exercées sur la plaque et aux conditions physiopathologique

¹⁰⁴ Ross and Glomset, "The Pathogenesis of Atherosclerosis (second of Two Parts)."

¹⁰⁵ N Resnick et al., "Signalling Pathways in Vascular Endothelium Activated by Shear Stress: Relevance to Atherosclerosis," *Current Opinion in Lipidology* 11, no. 2 (April 2000): 167–177.

l'entourant. Tels que l'hypertension, une circulation sanguine augmentée lors d'un effort physique, etc.

3.6 Rôle des agents infectieux^{106,107}

Récemment, l'accent a été mis sur le rôle potentiel d'agents infectieux dans l'athérogénèse notamment chez des souris ApoE^{-/-} pour lesquelles *Chlamydia pneumoniae* a été capable d'induire une altération de la vasodilatation endothélium dépendante. En effet cet agent pourrait agir par altération de la voie du nitroxyde d'azote (NO) tout en favorisant la production d'éléments vasoconstricteurs cyclo-oxygénase dépendantes. De plus les épisodes infectieux et inflammatoires pourraient également participer à l'activation endothéliale par l'oxydation des LDL.

Cependant d'autres études restent à faire pour asseoir cette hypothèse d'autant plus qu'il s'agirait plutôt d'une infection localisée à la plaque ce qui expliquerait qu'aucun essai thérapeutique utilisant des antibiotiques n'ait réussi à ce jour à faire ses preuves.

3.7 Implications cliniques de la rupture de plaque^{108,109}

3.7.1 Ruptures asymptomatiques

La survenue d'un processus thrombotique au niveau de la lésion coronarienne n'implique pas nécessairement une occlusion totale et brutale de vaisseau conduisant à l'infarctus du myocarde. En effet, il peut rester pariétal et donner un angor instable ou évoluer vers une cicatrisation avec incorporation du thrombus à la lésion athéroscléreuse et ré-

¹⁰⁶ J Danesh, R Collins, and R Peto, "Chronic Infections and Coronary Heart Disease: Is There a Link?," *Lancet* 350, no. 9075 (August 9, 1997): 430–436.

¹⁰⁷ Murat V Kalayoglu, Peter Libby, and Gerald I Byrne, "Chlamydia Pneumoniae as an Emerging Risk Factor in Cardiovascular Disease," *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 288, no. 21 (December 4, 2002): 2724–2731.

¹⁰⁸ Toussaint, *L'athérosclérose*.

¹⁰⁹ Leoni J, "Physiopathologie De L'athérosclérose Mécanismes Et Prévention De L'athérombose."

endothélialisation de la lésion. Cependant il semble qu'un facteur d'aggravation indépendant des processus athéroscléreux proprement dits.

3.7.2 Rupture symptomatiques

Les manifestations cliniques font suite soit au thrombus soit à la libération d'un embolo. Les conséquences peuvent être :

- un infarctus du myocarde (occlusion artérielle plus ou moins prolongée conduisant à une ischémie myocardique) et un angor instable (réduction brutale du flux sanguin coronaire) provoqués par une thrombose des artères coronaires ;
- un accident vasculaire cérébral ischémique lorsqu'une artère à destinée cérébrale ou intra crânienne est atteinte ;
- une artériopathie oblitérante des membres inférieurs lorsque l'atteinte est située au niveau des membres inférieurs.

3.8 Prévention et traitement¹¹⁰

La rupture de plaque est une étape déterminante de l'évolution de l'athérosclérose mais le diagnostic de syndrome coronarien aigu est évidemment trop tardif et tout l'intérêt pour le clinicien réside dans la détection des plaques instables.

Les nouvelles techniques d'imagerie non invasives telles que les techniques d'ultrasons et l'IRM pourront vraisemblablement définir des caractéristiques qualitatives des plaques.

Sur le plan thérapeutique, la prise en charge du syndrome coronarien aigu a été totalement révolutionnée par le contrôle du processus thrombotique grâce à des thérapeutiques antiplaquettaires associées à des thérapeutiques antithrombines et fibrinolytiques. Ces traitements médicamenteux adjoints aux techniques d'angioplastie ont permis de faire des progrès remarquables dans la revascularisation coronarienne précoce.

¹¹⁰ Ibid.; Toussaint, *L'athérosclérose*.

Des progrès restent cependant à faire dans le contrôle des mécanismes de rupture de plaque pour la prévention primaire mais aussi dans le contrôle du processus inflammatoire afin de contrôler la vulnérabilité des plaques d'athéromes.

4 REVUE DE LA LITTÉRATURE

4.1 Contexte

Comme nous l'avons discuté précédemment, les maladies cardiovasculaires constituent aujourd'hui un véritable fléau mondial dans le domaine de la Santé publique. Si de nombreux facteurs de risque de maladies cardiovasculaires tels que l'âge, le sexe, le diabète, le cholestérol ou la consommation de tabac, sont clairement établis, d'autres facteurs restent encore mal connus tels que le rôle de la parodontite dans la survenue et l'aggravation des maladies cardiovasculaires.

Les premières études concernant le lien entre la parodontite et les maladies cardiovasculaires datent d'un peu plus d'un siècle. Toutefois ces vingt dernières années ont vu une augmentation drastique des études concernant le sujet. Un nombre de ces études ont suggéré une association positive entre les deux maladies alors que d'autres non, surtout après ajustement de variables confondantes. Plusieurs mécanismes par lesquels la maladie parodontale causerait une inflammation systémique, favorisant l'athérogenèse, ou incitant des accidents cardiovasculaire tel que des infarctus du myocarde ont été proposés.

Un nombre de méta-analyse et de revue systématique de la littérature ont été entrepris, la dernière en date étant celle de l'American Heart Association¹¹¹ qui reprend un nombre important d'étude afin d'établir un état des lieux des connaissances.

Ainsi, et bien que ce travail ait déjà été entrepris, il nous est apparu intéressant de le reprendre, d'y ajouter un certain nombre de récentes publications (la dernière méta-analyse s'arrêtant en 2011).

La question posée est la suivante : existe-t-il un lien entre la parodontite et les maladies cardiovasculaires, plus précisément les cardiopathies ischémiques ? Et si oui, qu'elle est la force et la nature de ce lien ?

¹¹¹ Lockhart et al., "Periodontal Disease and Atherosclerotic Vascular Disease."

4.2 Objectifs

Nous souhaitons tester l'hypothèse nulle qu'il n'y a pas de corrélation entre la parodontite et les cardiopathies ischémiques en réalisant une revue systématique de littérature permettant d'évaluer cette hypothèse.

4.3 Méthode

4.3.1 Protocole de recherche

Nous avons cherché à respecter les critères énoncés dans les *MOOSE guidelines*¹¹² qui sont les recommandations de consensus professionnel pour la qualité de réalisation des méta-analyses et des revues systématiques de littérature pour les études observationnelles.

L'objectif de cette recherche est de relever de manière exhaustive les articles pertinents, c'est-à-dire, les articles traitant du lien entre les parodontites et la survenue de maladies cardiovasculaires, publiées dans des revues biomédicales.

La stratégie globale de recherche est fondée sur la complémentarité de la recherche informatisée et de la recherche manuelle. C'est ainsi que, dans la mesure du possible, la bibliographie de chaque article pertinent est passée en revue afin de trouver des articles intéressants qui remplissent les critères de sélection pour la revue.

4.3.2 Stratégie de recherche sur MEDLINE

Une recherche électronique en texte libre sur la base de données MEDLINE a été entreprise. Il s'agit de rechercher des mots quelconques dans le titre de l'article ou dans son abstract. L'inconvénient majeur de la recherche en texte libre est l'absence de gestion des synonymes. C'est la raison pour laquelle il est nécessaire de multiplier les thèmes de recherche en utilisant le plus de synonymes possibles.

Les mots-clés utilisés pour la recherche en texte libre sont :

¹¹² D F Stroup et al., "Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology: a Proposal for Reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) Group," *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 283, no. 15 (April 19, 2000): 2008–2012.

- periodontitis AND cardiovascular disease
- periodontitis AND cardiovascular diseases
- periodontal cardiovascular (diseases)

4.3.3 Critères de sélection des études

Trois niveaux de sélection ont été établis afin de permettre une recherche rigoureuse, reproductible et justifiable.

4.3.3.1 Niveau de sélection 0

On peut considérer en effet que le simple fait de rechercher des articles constitue une forme de sélection. On sélectionne un certain nombre d'articles parmi des millions existants dans la littérature.

Ce niveau de sélection intervient avant la commande des publications (d'où la graduation à 0), il inclut tous les limites sélectionnées pour la recherche sur MEDLINE.

Nous limitons la recherche articles originaux publiés (les recherches non publiés sont exclus de l'étude), disponibles en texte intégral, en anglais, datant de moins de 10 ans et réalisé sur l'humain ont été inclus dans la recherche.

En incluant les articles provenant de la recherche manuelle (les doublons étant éliminés), nous obtenons 575 articles.

Une lecture rapide des titres, nous permet d'éliminer les faux positifs (toutes les références polluantes qui n'ont aucun lien avec le domaine d'intérêt), par exemple traitant de maladies systémiques sans aucun rapport avec notre recherche.

Nous excluons ainsi 168 articles.

4.3.3.2 Niveau de sélection 1

Une lecture des titres et de l'abstract, nous permet d'exclure les articles présentant les critères d'exclusion suivants :

- Études traitant de la parodontite et des maladies cardiovasculaires associés au diabète ou à la prématurité ou traitant d'autres maladies cardiovasculaires que celles qui nous intéressent (ex : Syndrome de Behcet).
- Articles de recherche fondamentale, méta-analyses, revues systématiques de la littérature, recommandations cliniques ou commentaires.
- Articles avec un autre critère de jugement que les cardiopathies ischémiques.
- Articles ne définissant pas une exposition à la parodontite.

Ce niveau de sélection nous permet d'exclure 330 articles

4.3.3.3 Niveau de sélection 2

Soixante-dix-sept articles ont été retenus à ce niveau de la sélection. Ces études ont été commandées et classés dans le logiciel de gestion bibliographique Zotero. Suite à leur lectures et analyse de leurs méthodes, un autre niveau de sélection a été mis en place. Il concerne le design méthodologique. Nous avons sélectionné uniquement les études épidémiologiques observationnelles évaluant l'association entre l'exposition à la parodontite et la survenue d'une maladie cardio-vasculaire. Nous entendons par là les études cas-témoins, les cohortes et les enquêtes transversales.

Les méthodologies de diagnostic sont également prises en compte à ce niveau :

- de la parodontite : uniquement les études ayant recours à au moins un critère de diagnostic clinique et/ou radiologique de la parodontite sont sélectionnées. Les études ayant recours à un critère non clinique de diagnostic (un dosage sanguin d'anticorps, questionnaire) et les études diagnostiquant la parodontite à partir du nombre de dents absentes sont exclues de la sélection également.
- des maladies cardio-vasculaires : il existe des critères de diagnostic clairement établis et utilisés, des douleurs caractéristiques, une modification de l'électroencéphalogramme et une modification du taux d'enzymes cardiaques permettent d'établir un diagnostic d'infarctus du myocarde, d'un angor ou de coronaropathie avec certitude.

Si le diagnostic posé par un médecin spécialiste est préféré, les études menées à partir d'un questionnaire médical ont été toutefois inclus.

Les facteurs confondants existants entre la parodontite et les maladies cardio-vasculaires étant nombreux, toutes les études non ajustées n'ont pas été retenues afin d'assurer une meilleure qualité des résultats obtenus.

Trente-quatre études ont été retenues et analysées.

<u>Niveau</u> de preuve scientifique fourni par la littérature (études thérapeutiques)	Grade <u>des</u> recommandations
Niveau 1 (NP1) <ul style="list-style-type: none"> • Essais comparatifs randomisés de forte puissance. • Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés • Analyse de décision basée sur des études bien menées 	Preuve scientifique établie A
Niveau 2 (NP2) <ul style="list-style-type: none"> • Essais comparatifs randomisés de faible puissance. • Études comparatives non randomisées bien menées • Études de cohorte 	Présomption scientifique B
Niveau 3 (NP3) <ul style="list-style-type: none"> • Études cas-témoins 	Faible niveau de preuve C
Niveau 4 (NP4) <ul style="list-style-type: none"> • Études comparatives comportant des biais importants • Études rétrospectives • Séries de cas 	

Niveaux de preuve des études selon l'HAS

4.4 Risque de biais dans les études incluses

Le risque de biais concerne principalement la méthode de recherche et de sélection des études.

4.4.1 Biais de publication

Par son principe même, une revue systématique de la littérature et une méta-analyse doivent inclure toutes les études d'un domaine. Toutefois, cette exhaustivité est difficile à atteindre par le simple fait de l'existence d'études non publiées. En effet, une publication a plus de chance d'être publiée si elle présente des résultats statistiquement significatifs, faussant ainsi tout travail de revue et analytique.

5 DISCUSSION

5.1 *Corrélation et causalité*

L'existence d'une corrélation entre deux variables n'implique pas un lien de causalité entre ces deux variables. Penser le contraire vient à l'encontre d'un des principes fondamentaux de la science moderne, ce raisonnement fallacieux aussi appelé : *Cum hoc ergo propter hoc* (avec ceci, donc à cause de ceci). Il faut toutefois noter qu'un grand nombre d'articles de la presse grand public font appel à ce sophisme et ceci entraînant souvent des confusions au sein de la population et conduisant à des décisions politiques et de santé publique téméraires. On notera l'exemple dans les années 40 de la poliomyélite. Un grand nombre d'étude épidémiologique note une forte corrélation entre la prévalence de la poliomyélite et la consommation de crème glacée, et en déduisent alors un lien de causalité¹¹³. De cette supposition, en ai ressorti d'autres recherche et des campagnes de prévention en indiquant que le virus responsable était présent dans les crèmes glacées. Ce sophisme est malheureusement encore présent aujourd'hui et nous devons faire preuve de beaucoup de prudence lorsque l'on rencontre deux variables qui sont fortement corrélées de ne pas assumer un lien de causalité.

Certains principes fondamentaux de la médecine basée sur l'évidence nous permettent de ne pas tomber dans ce piège et de vérifier par la preuve scientifique tout lien de cause/effet.

Les 4 postulats de Koch¹¹⁴ sont souvent cités comme critères nécessaires à l'établissement d'un lien de causalité en microbiologie. Ces principes ont été aussi développés par Austin Bradford-Hill en 1965¹¹⁵ et appliqué à l'épidémiologie et à la médecine fondée sur la preuve.

¹¹³ B P Sandler, "The Production of Neuronal Injury and Necrosis with the Virus of Poliomyelitis in Rabbits During Insulin Hypoglycemia," *The American Journal of Pathology* 17, no. 1 (January 1941): 69–80.5.

¹¹⁴ S Falkow, "Molecular Koch's Postulates Applied to Microbial Pathogenicity," *Reviews of Infectious Diseases* 10 Suppl 2 (August 1988): S274–276.

¹¹⁵ A B HILL, "THE ENVIRONMENT AND DISEASE: ASSOCIATION OR CAUSATION?," *Proceedings of the Royal Society of Medicine* 58 (May 1965): 295–300.

Ces critères sont :

1. Force de l'association (risque relatif ou Odds Ratio) ;
2. Stabilité de l'association (répétition des observations dans différentes populations) ;
3. Cohérence (association en accord avec les données actuelles de la science) ;
4. Spécificité (une cause produit un effet) ;
5. Relation temporelle (temporalité : les causes doivent précéder les conséquences) ;
6. Relation dose-effet ;
7. Plausibilité (plausibilité biologique) ;
8. Preuve expérimentale (chez l'animal et/ou chez l'homme) ;
9. Analogie (possibilité d'explications alternatives).

5.1.1 Force de l'association

La force de l'association entre deux variables se mesure à partir de l'Odds Ratio (OR) et du Risque Relatif (RR). Bien que ces valeurs ne s'appliquent pas dans les mêmes conditions et ne sont pas assimilables dans notre cas (les maladies cardiovasculaires étant loin d'être rares), ils s'interprètent de la même façon.¹¹⁶

Si l'OR ou RR sont proches de 1, si l'intervalle de confiance contient la valeur 1, alors l'étude ne présente pas de différence d'exposition entre le groupe des cas et celui des témoins ; l'association n'a pas pu être démontrée.

Si l'OR ou RR sont supérieur à 1 et si l'intervalle de confiance ne contient pas la valeur 1, alors on a montré la fréquence d'exposition chez les cas est supérieure à celle des témoins. Il y a donc une association entre l'exposition et la survenue de l'événement de santé.

¹¹⁶ Louis Rachid Salmi, *Lecture critique et communication médicale scientifique: Comment lire, présenter, rédiger et publier une étude clinique ou épidémiologique* (Elsevier Masson, 2012).

Dans notre cas les valeurs des OR et des RR sont très variés mais présentent quasiment tous un intervalle de confiance sans la valeur 1.¹¹⁷

Toutefois, ces valeurs ne permettent pas de conclure à une forte association entre les deux maladies. Après ajustements pour des variables confondantes, l'OR ou le RR semblent généralement diminuer et se rapprocher de 1 sans pour autant inclure 1 dans leur IC.

5.1.2 Stabilité de l'association

La stabilité de l'association se définit comme la répétitivité de l'observation dans différentes populations étudiées.¹¹⁸

Elle s'observe :

- Par une homogénéité des études, grâce à une sélection exhaustive de la littérature ; il sera alors possible de comparer les résultats, significatifs ou non des études.
- Par des résultats semblables lorsque les études sont menées dans des circonstances différentes, sur des populations et des localisations géographiques variées et des investigateurs différents.
- Et que des résultats donneront des p élevés et/ou un intervalle de confiance à 95 %.

Il est important de noter qu'il n'est pas toujours possible d'obtenir des études parfaitement homogènes et que tout travail analytique se doit de noter les hétérogénéités des résultats obtenus entre les enquêtes.

Les résultats montrent une certaine stabilité défendant ainsi un lien de causalité entre les deux maladies. Il faut toutefois noter qu'un des défauts majeurs des travaux analytiques menés jusqu'à ce jour sur la question est l'absence de prise en compte du biais de publication qui peut fausser la stabilité de l'association. Plus de travaux sur ce sujet sont nécessaires.

¹¹⁷ H T Davies, I K Crombie, and M Tavakoli, "When Can Odds Ratios Mislead?," *BMJ (Clinical Research Ed.)* 316, no. 7136 (March 28, 1998): 989–991.

¹¹⁸ Salmi, *Lecture critique et communication médicale scientifique*.

5.1.3 Cohérence

La cohérence correspond à la concordance des observations avec les données communément admises de la science.¹¹⁹

La différence entre la cohérence et la plausibilité est que la plausibilité se décrit de façon positive, c'est-à-dire que l'association est conforme aux données de la science, la cohérence quant à elle se décrit de façon négative, c'est-à-dire que l'association ne doit pas aller à l'encontre des données acquises de la science. Il faut toutefois noter qu'une association si elle est pleinement prouvée et qu'elle contredit les théories acceptées de la science ne veut pas dire qu'elle est fautive. Elle implique alors une reconsidération des théories approuvées à ce jour et mène à un « changement de paradigme ».

L'association entre parodontite et MCV est quant à elle cohérente et s'inscrit pleinement dans une branche montante de la parodontologie : « la médecine parodontale »¹²⁰ qui établit des liens, plus ou moins subtils entre les maladies parodontales et les maladies générales.

Maladies générales liées à des maladies parodontales :

- **Le diabète**¹²¹. S'il est clairement établi, depuis des dizaines d'années, que le diabète est un risque indépendant d'aggravation de la parodontite ; on s'est rendu compte aujourd'hui que le traitement de la parodontite chronique pourrait améliorer le contrôle métabolique. En effet, les infections notamment parodontales, pourraient être à l'origine d'altérations métaboliques et d'un état pré-diabétique caractérisé par une insulino-résistance et une dyslipidémie.

¹¹⁹ Thierry Ancelle, *Statistique, épidémiologie* (Maloine, 2006).

¹²⁰ Williams and Offenbacher, "Periodontal Medicine."

¹²¹ Huan-xin Meng, "[Association Between Periodontitis and Diabetes Mellitus]," *Beijing Da Xue Xue Bao. Yi Xue Ban = Journal of Peking University. Health Sciences* 39, no. 1 (February 18, 2007): 18–20.

- **Accouchements prématurés**¹²². Il semblerait que la parodontite est un rapport avec l'augmentation de naissances prématurées. Bien que le rapport entre les maladies infectieuses et la survenue d'accouchements prématurés soit connu depuis longtemps, ce n'est que récemment que l'on s'est intéressé aux rôles de la parodontite. Il a été suggéré que les bactéries Gram- représenteraient une source chronique de lipopolysaccharides qui stimuleraient la production de médiateurs de l'inflammation, associés eux-mêmes aux accouchements prématurés.
- **Système gastro-intestinal.** *Helicobacter pylori* est considéré comme l'agent étiologique majeur des gastrites chroniques, ulcères et impliqué dans la pathogénie du carcinome gastrique. La cavité buccale est considérée comme réservoir potentiel de cette bactérie. De plus, il semble possible que les parodontites puissent être associées à d'autres maladies inflammatoires chronique de l'intestin¹²³.

Il semble clair que les liens entre les maladies parodontales et les maladies générales est un domaine en plein essor qui demande de mener plus d'études afin d'établir le véritable poids des parodontites sur le fonctionnement systémique.

5.1.4 Spécificité

La spécificité est un critère de causalité important¹²⁴. Elle peut être :

- Une spécificité de cause, la maladie ne survient que lorsque la cause est présente. Cependant la présence de la cause ne signifie pas la présence systématique de la maladie, mais tous les malades présentent la cause.

¹²² Jean-Noël Vergnes and Michel Sixou, "Preterm Low Birth Weight and Maternal Periodontal Status: a Meta-analysis," *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 196, no. 2 (February 2007): 135.e1–7.

¹²³ T E Van Dyke et al., "Potential Role of Microorganisms Isolated from Periodontal Lesions in the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease," *Infection and Immunity* 53, no. 3 (September 1986): 671–677.

¹²⁴ M Susser, "What Is a Cause and How Do We Know One? A Grammar for Pragmatic Epidemiology," *American Journal of Epidemiology* 133, no. 7 (April 1, 1991): 635–648.

- Une spécificité d'effet : la maladie survient obligatoirement lorsque la cause est présente mais peut survenir en son absence et aucun non malade n'est exposé.
- Une spécificité de cause et d'effet : la cause est nécessaire et suffisante à la survenue de la maladie. Tous les malades sont exposés et aucun non malade n'est exposé.

En considérant ceci, la parodontite est-elle une cause nécessaire et/ou suffisante pour les MCV ? Il est sûr que non. Il serait néanmoins intéressant d'étudier le poids d'autres maladies inflammatoires telles que le lupus, la polyarthrite rhumatoïde etc... en tant que facteurs de risques communs à la parodontite et les MCV. En d'autres termes, ces conditions inflammatoires ont-elles un poids sur les MCV et la parodontite ? Un lien entre ces maladies et les MCV est déjà établi mais peu études ont été menées quant aux liens entre maladies inflammatoires et parodontite. Ceci peut en effet diminuer la spécificité de l'association entre parodontite et MCV, mais à l'inverse augmenter le critère d'analogie.

Cependant, la spécificité n'a pas forcément un intérêt pratique dans notre étude. Il est important de noter (et ici se trouve tout le cœur du débat entourant la question), les MCV et la parodontite sont toutes deux des maladies multifactorielles. La spécificité est donc un critère qui peut être considérée de niveau faible car difficile à évaluer dans ce cas.

5.1.5 Relation temporelle

La relation temporelle classique consiste dans le fait que la cause doit toujours précéder l'effet et lorsque cela est le cas, il s'agit d'un argument fort en faveur d'une relation causale.¹²⁵ Il faut ici considérer le type d'étude à prendre en compte. Dans notre revue, nous nous sommes limités à des études épidémiologiques observationnelles. Ceci implique plusieurs types d'études, avec différents objectifs pour chacune d'elles ainsi que différents mode de fonctionnement. Le seul type d'études incluant un facteur temporel est la cohorte. Ces études supposent un suivi à plus ou moins long terme des sujets et sont relativement longues. À cause de la difficulté et de la lourdeur de leur mise en place, les cohortes sur le sujet sont relativement peu nombreuses comparativement aux études rétrospectives ; diminuant ainsi la

¹²⁵ Ancelle, *Statistique, épidémiologie*.

puissance des preuves. Toutefois, les cohortes présentes semblent prouver la présence d'une association entre les deux maladies, mêmes si celle-ci reste de faible intensité.

Il semble donc difficile de statuer à ce jour du poids de ce critère en faveur ou en défaveur d'un lien de causalité.

5.1.6 Relation dose-effet

L'observation d'une relation dose à effet est en faveur d'un lien de causalité entre cause potentielle et maladie. Elle est présente lorsque la fréquence de la maladie augmente lorsque le niveau d'exposition augmente¹²⁶. Dans notre cas, la question est : est-ce qu'une parodontite plus sévère conduit à une prévalence plus importante de MCV ?

Le problème majeur rencontré à ce niveau est notre difficulté à correctement mesurer les doses. Dans le cas de la parodontite, cet obstacle est particulièrement probant. La parodontite est une maladie à part entière, difficile à doser et soumise, elle-même à de nombreux facteurs de risque. La difficulté essentielle réside dans la mesure de la reproductibilité de la mesure inter et intra évaluateur ou de sévérité de la parodontite. De plus, les critères diagnostiques ne sont pas tous les mêmes, malgré l'existence de la classification internationale réalisée par *l'American Academy of Periodontology* et prenant comme critère la perte d'attache clinique. Il n'existe pas assez d'étude prenant en compte la sévérité de la parodontite vis-à-vis des MCV. Il serait envisageable d'effectuer des analyses en sous-groupes en fonction des degrés de sévérité ou d'atteinte en fonction de critères communément admis tels que la perte d'attache ou des critères radiographie. Il est également possible d'utiliser l'OR ou le RR per unit increase obtenu à partir d'analyse multi-variée.

Le critère dose-effet est donc difficile à quantifier et à adapter le rendant donc difficilement interprétable.

¹²⁶ S Greenland, "Dose-response and Trend Analysis in Epidemiology: Alternatives to Categorical Analysis," *Epidemiology (Cambridge, Mass.)* 6, no. 4 (July 1995): 356–365.

5.1.7 Plausibilité biologique

5.1.7.1 Introduction

Plusieurs pistes sont avancées pour tenter d'expliquer la nature du lien entre maladies cardiovasculaires et parodontite. Les mécanismes proposés implique des interactions à la fois directes et indirectes entre les pathogènes parodontaux et l'endothélium ou d'autres mécanismes impliqués dans le processus d'athérosclérose.

5.1.7.2 Mécanismes indirectes : théorie inflammatoire^{127,128}

L'inflammation systémique peut être mesurée par mes marqueurs de l'inflammation. Le lien entre les MCV et les médiateurs de l'inflammation est bien établi, L'un de ces marqueurs est la CRP. Un nombre grandissant d'études prospectives menées sur des individus sans antécédent cardio-vasculaire ont démontrées que le taux sérique de CRP est un prédicteur de futurs accidents cardio-vasculaires. D'autres marqueurs tels que IL-6, la myéloperoxidase, la phospholipase A2 associée aux lipoprotéines semblent augmenter chez les patient à risque d'accidents vasculaires mais à un moindre degré que la CRP.

L'inflammation parodontale est également associée à une augmentation de marqueur de l'inflammation au niveau systématique, dont la CRP, le TNF- α , IL-6, IL-8.

L'inflammation systémique déclenchant alors une activation cellulaire se traduisant par l'expression de molécules d'adhésion cellulaire, de toll-like receptors et de MMP. Il en découlerait des interactions entre l'endothélium, des monocytes et les plaques¹²⁹. Ces

¹²⁷ Stephen Kaptoge et al., "C-reactive Protein Concentration and Risk of Coronary Heart Disease, Stroke, and Mortality: An Individual Participant Meta-analysis," *Lancet* 375, no. 9709 (January 9, 2010): 132–140.

¹²⁸ Paul M Ridker, "Clinical Application of C-reactive Protein for Cardiovascular Disease Detection and Prevention," *Circulation* 107, no. 3 (January 28, 2003): 363–369.

¹²⁹ B G Loos et al., "Elevation of Systemic Markers Related to Cardiovascular Diseases in the Peripheral Blood of Periodontitis Patients," *Journal of Periodontology* 71, no. 10 (October 2000): 1528–1534.

interactions pouvant être proathérogénique contribuerait indirectement à l'athérogénèse ou à la survenue d'accidents cardiovasculaires chez les patients atteints de parodontite¹³⁰.

Certaines données suggèrent la production locale de CRP au sein du parodonte inflammatoire, toutefois les répercussions au niveau systémique de la production locale de CRP n'ont pas encore été étudiés.

5.1.7.3 Mécanisme indirecte : mimétisme moléculaire

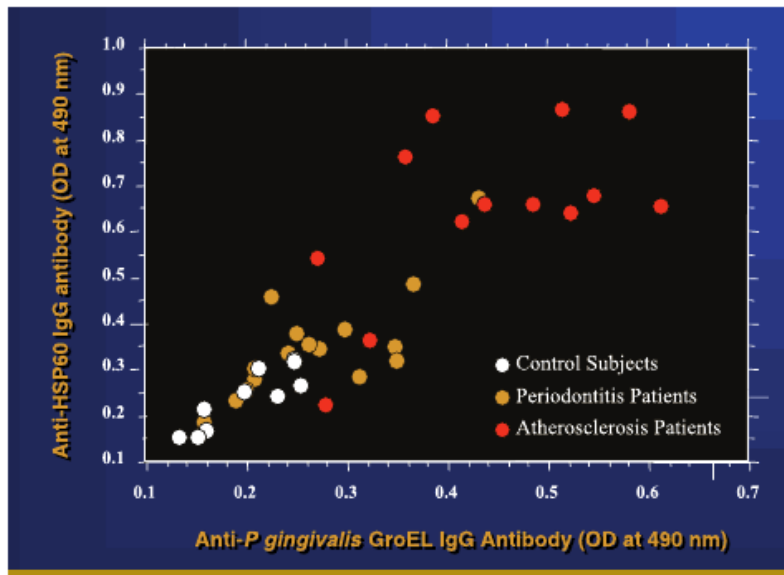
Le mimétisme moléculaire a été proposé comme un mécanisme plausible liant la parodontite et l'athérosclérose. Le mimétisme moléculaire semble se produire lorsqu'il existe une analogie entre un antigène du soi et certaines structures d'un agent pathogène. Ce processus expliquerait la production par le système immunitaire d'anticorps dirigés contre les constituants de l'organisme auquel il appartient¹³¹. Une réaction croisée entre les auto-anticorps des lipopolysaccharides des parodontopathogènes et les protéines de choc thermique (Heat Shock Protein), notamment Hsp60 a été mis en avant en tant que lien entre la parodontite et les MCV¹³². Les partisans du mimétisme moléculaires suggèrent que les dégâts endothéliaux sont aggravés par la réaction immunitaire de l'hôte au HSP bactérien comme GroEL présent chez *Porphyromonas Gingivalis* et d'autres parodontopathogènes. En effet, il faut noter une corrélation entre les Anticorps anti-GroEL et les anticoprs antiHsp60 (fig). Il est important de noter que la strutcure des HSPs a été remarquablement conservé lors de l'évolution des espèces ce qui explique que de nombreux HSPs bactérien présentent une homologie fortes aux HSPs humains¹³³.

¹³⁰ Yong-Hee P Chun et al., "Biological Foundation for Periodontitis as a Potential Risk Factor for Atherosclerosis," *Journal of Periodontal Research* 40, no. 1 (February 2005): 87–95.

¹³¹ Adam P Kohm, Kevin G Fuller, and Stephen D Miller, "Mimicking the Way to Autoimmunity: An Evolving Theory of Sequence and Structural Homology," *Trends in Microbiology* 11, no. 3 (March 2003): 101–105.

¹³² B Metzler et al., "Epitope Specificity of Anti-heat Shock Protein 65/60 Serum Antibodies in Atherosclerosis," *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 17, no. 3 (March 1997): 536–541.

¹³³ K Tabeta et al., "Elevated Humoral Immune Response to Heat Shock Protein 60 (hsp60) Family in Periodontitis Patients," *Clinical and Experimental Immunology* 120, no. 2 (May 2000): 285–293.



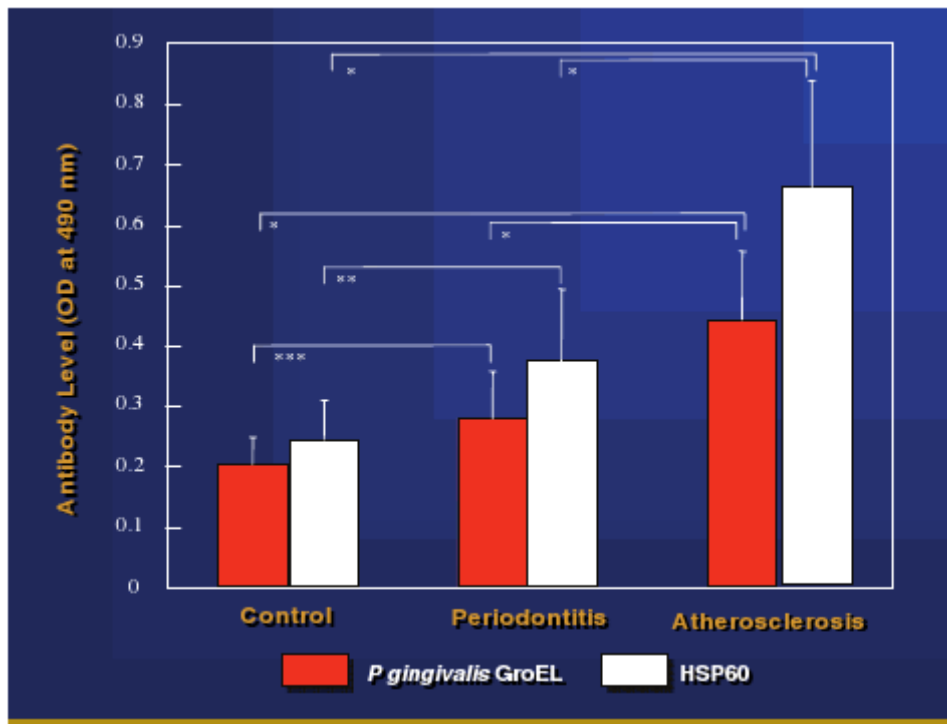
Étude de la corrélation entre les anticorps anti-GroEL et anti-Hsp60 source (Tabeta 2000)

L'expression des HSPs est induite au niveau des cellules endothéliales par une multitude de facteurs, dont la présence de cytokines, les contraintes de cisaillements, la température etc.

De plus les anticorps anti-Hsp60 ont été associés à une morbidité et une mortalité accrue des lésions athérosclérotiques. Des études montrent en effet une augmentation du taux de GroEL et Hsp60 chez les patients présentant une parodontite et une MCV comparativement aux contrôles.¹³⁴

De plus, des lymphocytes T ayant subi une réaction croisée ont été retrouvés dans les tissus parodontaux, les vaisseaux périphériques et les plaques d'athéromes. Des études sur modèles animaux soutiennent le rôle des réactions croisées immunitaires dans l'accélération de l'athérogenèse.

¹³⁴ G. J. Seymour et al., "Relationship Between Periodontal Infections and Systemic Disease," *Clinical Microbiology and Infection* 13 (2007): 3–10.



Taux d'anticorps anti-GroEL et anti-Hsp60 chez des patients atteints de parodontite et d'athérosclérose (Tabeta 2000)

5.1.7.4 Mécanisme direct : bactériémie et infection vasculaire par des parodontopathogènes

La cavité orale présente des milliards de bactéries. Même si cette flore varie dans différentes régions de la sphère orale, la poche parodontale représente une surface estimée entre 8 à 20 cm² ; surface qui met en proximité le biofilm bactérien et la circulation systémique¹³⁵. La sepsie issue de la cavité orale est fréquente et se produit lors de gestes anodins, tels que le brossage ou la consommation de chewing-gum. Elle se produit potentiellement plus souvent chez les personnes présentant une gingivite ou une parodontite. Au moins 275 espèces bactériennes ont été identifiées dans des hémocultures après des événements de routine ou des traitements dentaires. La nature des espèces bactériennes qui pénètrent dans la circulation est un reflet de la flore bactérienne présente au niveau de la poche parodontale.

¹³⁵ P P Hujoel et al., "The Dentogingival Epithelial Surface Area Revisited," *Journal of Periodontal Research* 36, no. 1 (February 2001): 48–55.

Une association entre la bactériémie après un brossage dentaire et les indices de plaque, de tartre et de saignement a été démontrée. De plus, cette association est plus puissante lorsque les indices augmentent. Ces informations suggèrent que le sulcus gingival est la porte d'entrée principale des bactéries orales dans la circulation sanguine. Les parodontopathogènes circulent par la suite soit au sein des phagocytes ou en extracellulaire et peuvent consécutivement se retrouver dans les plaques d'athérome. *Porphyromonas gingivalis* et d'autres parodontopathogènes ont été retrouvés au sein des cellules vasculaires^{136, 137}. L'infection des cellules endothéliales par *Porphyromonas gingivalis* induirait une réponse coagulatrice contribuant ainsi à la pathogénicité de la lésion¹³⁸.

Le rôle des infections dans l'évolution des MCV a été largement étudié. Un certain nombre d'agent infectieux ont été proposés notamment *Cytomegalovirus*, *Helicobacter pylori* et en particulier *Chlamydia pneumoniae* qui a été le plus étudié. La présence de *Chlamydia pneumoniae* a été démontrée dans les plaques d'athéromes humaines. Cette découverte a suggéré un rôle des agents infectieux dans le développement des lésions athérosclérotiques¹³⁹. Toutefois l'effet des traitements antibiotiques par antichlamydiaux sur la prévalence des MCV n'a pas été prouvé. On se demande donc aujourd'hui si les agents infectieux à eux seuls ont un effet sur la progression des lésions vasculaires ou s'ils colonisent les lésions après leur formation et n'ont qu'un rôle de spectateur. Il est important de noter que, si les agents

¹³⁶ B R Dorn, W A Dunn Jr, and A Progulsk-Fox, "Invasion of Human Coronary Artery Cells by Periodontal Pathogens," *Infection and Immunity* 67, no. 11 (November 1999): 5792–5798.

¹³⁷ Hui Deng et al., "[Invasion of Four Common Periodontal Pathogens into Vascular Endothelial Cells in Vitro]," *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi = Zhonghua Kouqiang Yixue Zazhi = Chinese Journal of Stomatology* 45, no. 4 (April 2010): 203–206.

¹³⁸ G A Roth et al., "Infection with a Periodontal Pathogen Induces Procoagulant Effects in Human Aortic Endothelial Cells," *Journal of Thrombosis and Haemostasis: JTH* 4, no. 10 (October 2006): 2256–2261.

¹³⁹ J Zhu et al., "Effects of Total Pathogen Burden on Coronary Artery Disease Risk and C-reactive Protein Levels," *The American Journal of Cardiology* 85, no. 2 (January 15, 2000): 140–146.

infectieux ont un rôle dans la formation des lésions vasculaires, l'élément à prendre en compte est la charge microbienne globale et non pas une espèce bactérienne spécifique¹⁴⁰.

5.1.8 Expérimentation

L'expérimentation fournit des arguments pour statuer sur la relation causale. L'expérimentation humaine va puiser dans l'expérimentation animale. Cette dernière va apporter des arguments préalables en faveur d'une association, justifiant la mise en place d'études sur l'homme en fournissant des pistes de mécanismes physiopathologiques.

Toutefois, même si elle est primordiale, l'extrapolation de l'animal à l'humain est hasardeuse. L'expérimentation humaine reste indispensable dans les confins de l'éthique.^{141, 142, 143, 144}

¹⁴⁰ Bojan Cercek et al., "Effect of Short-term Treatment with Azithromycin on Recurrent Ischaemic Events in Patients with Acute Coronary Syndrome in the Azithromycin in Acute Coronary Syndrome (AZACS) Trial: a Randomised Controlled Trial," *Lancet* 361, no. 9360 (March 8, 2003): 809–813.

¹⁴¹ D Uchiumi et al., "Subcutaneous and Continuous Administration of Lipopolysaccharide Increases Serum Levels of Triglyceride and Monocyte Chemoattractant Protein-1 in Rats," *Journal of Periodontal Research* 39, no. 2 (April 2004): 120–128.

¹⁴² Frank C Gibson 3rd et al., "Innate Immune Recognition of Invasive Bacteria Accelerates Atherosclerosis in Apolipoprotein E-deficient Mice," *Circulation* 109, no. 22 (June 8, 2004): 2801–2806.

¹⁴³ Nadine Brodala et al., "Porphyromonas Gingivalis Bacteremia Induces Coronary and Aortic Atherosclerosis in Normocholesterolemic and Hypercholesterolemic Pigs," *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 25, no. 7 (July 2005): 1446–1451.

¹⁴⁴ Laura Lakio et al., "Pro-atherogenic Properties of Lipopolysaccharide from the Periodontal Pathogen *Actinobacillus Actinomycetemcomitans*," *Journal of Endotoxin Research* 12, no. 1 (2006): 57–64.

Référence de l'article	Animal	Conclusions	Conséquences
Uchiyumi et al 2004	Rat	La parodontite augmente l'hypertriglycerolémie et le taux de MCP-1	La Parodontite augmente le risque athérogénique
Gibson et al 2004	Souris	Détection de <i>Pg</i> dans le sang et dans les tissus de l'aorte. Expression des récepteurs TLR 2/4 dans l'aorte	La Parodontite augmente le nombre de plaques d'athérome
Brodala et al 2005	Cochon	Des injections multiples de <i>Pg</i> des lésions coronaires et une augmentation de l'athérosclérose	Augmentation de la progression des lésions et du risque athérogénique
Lakio et al 2006	Souris	Les LPS de <i>Aa</i> entraînent la formation de cellule spumeuses et l'accumulation de cholestérol	La Parodontite augmente le risque athérogénique

5.1.9 Analogie

L'analogie est la similitude entre les observations d'une étude et celles issues des études sur une relation dont la causalité a été démontrée.

Une association a plus de chance d'être causale s'il s'avère que d'autres causes de même type produisent un effet analogue.

Dans notre cas, cela revient à se demander si d'autres infections chroniques que les maladies parodontales sont susceptibles de favoriser le développement des MCV et des plaques d'athérome ; comme cela a été décrit plus haut pour *Chlamydia pneumoniae*.

6 CONCLUSION

Les données actuelles de la science montrent l'existence d'une corrélation entre la parodontite et les maladies cardiovasculaires. Ces données peuvent en effet être considérées de haute valeur scientifique.¹⁴⁵ Toutefois, face aux critères de Bradford-Hill, il est encore difficile à ce jour de montrer avec plus au moins de certitude s'il existe un lien de causalité. En effet, un grand nombre de ces critères sont encore difficilement quantifiables.

Face à ce type de situation, il serait possible de considérer que la parodontite est un indicateur de risque des MCV, mais les données actuelles ne permettent pas de la considérer comme un facteur de risque à proprement parler.

Il faut aussi envisager un lien d'autre nature que causale entre les deux maladies : soit il existe un troisième facteur pour l'instant inconnu qui agirait sur ces dernières, soit l'association est uniquement le produit du hasard.

Dans le premier cas, des hypothèses ont été proposées :

- l'hypothèse génétique : l'existence d'un génotype « hyper-inflammatoire », certains individus présenteraient sous des mêmes conditions, une réaction inflammatoire exacerbée qui favoriserait l'apparition de ces deux maladies ;
- l'hypothèse environnementale : les facteurs de risques communs entre la parodontite et les MCV étant nombreux, d'autres éléments peuvent être considérés comme le comportement individuel vis-à-vis de la santé et l'hygiène personnelle peuvent avoir un impact sur les deux maladies.

De toute évidence, il est nécessaire de conclure que ces deux maladies restent des pathologies atteignant un très grand nombre de personnes et restent toutes les deux évitables par la mise en place d'un système de prévention. Il semble alors dans l'intérêt de la population générale, que tout professionnel de santé se doit de promouvoir un mode de vie plus équilibré et propice à une meilleure qualité de vie.

¹⁴⁵ Lockhart et al., "Periodontal Disease and Atherosclerotic Vascular Disease."

7 BIBLIOGRAPHIE PAR ORDRE ALPHABÉTIQUE

(AUTEURS)

- Aas, Jørn A, Bruce J Paster, Lauren N Stokes, Ingar Olsen, and Floyd E Dewhirst. "Defining the Normal Bacterial Flora of the Oral Cavity." *Journal of Clinical Microbiology* 43, no. 11 (November 2005): 5721–5732.
- Albandar, Jasim M, and Thomas E Rams. "Global Epidemiology of Periodontal Diseases: An Overview." *Periodontology 2000* 29 (2002): 7–10.
- Alché, Étienne-Paul d'. *Comprendre la physiologie cardiovasculaire*. Flammarion Médecine-Sciences, 2003.
- Amine, E., N. Baba, M. Belhadj, M. Deurenbery-Yap, A. Djazayery, T. Forrester, D. Galuska, et al. "Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases: report of a Joint WHO/FAO Expert Consultation" (September 24, 2012). <http://dro.deakin.edu.au/view/DU:30010488>.
- Ancelle, Thierry. *Statistique, épidémiologie*. Maloine, 2006.
- Andrian, E, D Grenier, and M Rouabhia. "Porphyromonas Gingivalis-epithelial Cell Interactions in Periodontitis." *Journal of Dental Research* 85, no. 5 (May 2006): 392–403.
- Armitage, G C. "Development of a Classification System for Periodontal Diseases and Conditions." *Annals of Periodontology / the American Academy of Periodontology* 4, no. 1 (December 1999): 1–6.
- Armitage, Gary C. "Periodontal Diagnoses and Classification of Periodontal Diseases." *Periodontology 2000* 34 (2004): 9–21.
- . "The Complete Periodontal Examination." *Periodontology 2000* 34 (2004): 22–33.
- Axelsson, P, B Nyström, and J Lindhe. "The Long-term Effect of a Plaque Control Program on Tooth Mortality, Caries and Periodontal Disease in Adults. Results After 30 Years of Maintenance." *Journal of Clinical Periodontology* 31, no. 9 (September 2004): 749–757.
- Baelum, V, and P N Papapanou. "CPITN and the Epidemiology of Periodontal Disease." *Community Dentistry and Oral Epidemiology* 24, no. 6 (December 1996): 367–368.
- Belmin et Tedgui. "Le Vieillissement De La Paroi Artérielle." *Med Sci* 9, no. 10 (1993): 1068–78.
- Bercy, Pierre, and Henri Tenenbaum. *Parodontologie: Du diagnostic à la pratique*. De Boeck Supérieur, 1996.
- Bergström, J. "Tobacco Smoking and Supragingival Dental Calculus." *Journal of Clinical Periodontology* 26, no. 8 (August 1999): 541–547.

- Bernhard, David, Gerald Pfister, Christian W. Huck, Michaela Kind, Willi Salvenmoser, Günther K. Bonn, and Georg Wick. "Disruption of Vascular Endothelial Homeostasis by Tobacco Smoke: Impact on Atherosclerosis." *The FASEB Journal* 17, no. 15 (December 1, 2003): 2302–2304.
- Boden-Albala, Bernadette, Sam Cammack, Ji Chong, Culing Wang, Clinton Wright, Tatjana Rundek, Mitchell S V Elkind, Myunghee C Paik, and Ralph L Sacco. "Diabetes, Fasting Glucose Levels, and Risk of Ischemic Stroke and Vascular Events: Findings from the Northern Manhattan Study (NOMAS)." *Diabetes Care* 31, no. 6 (June 2008): 1132–1137.
- Bourgeois, D, P Bouchard, and C Mattout. "Epidemiology of Periodontal Status in Dentate Adults in France, 2002-2003." *Journal of Periodontal Research* 42, no. 3 (June 2007): 219–227.
- Breivik, T, P S Thrane, R Murison, and P Gjermo. "Emotional Stress Effects on Immunity, Gingivitis and Periodontitis." *European Journal of Oral Sciences* 104, no. 4 (Pt 1) (August 1996): 327–334.
- Brodala, Nadine, Elizabeth P Merricks, Dwight A Bellinger, Damrong Damrongsri, Steven Offenbacher, James Beck, Phoebus Madianos, et al. "Porphyromonas Gingivalis Bacteremia Induces Coronary and Aortic Atherosclerosis in Normocholesterolemic and Hypercholesterolemic Pigs." *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 25, no. 7 (July 2005): 1446–1451.
- Cercek, Bojan, Prediman K Shah, Marko Noc, Doron Zahger, Uwe Zeymer, Shlomi Matetzky, Gerald Maurer, and Peter Mahrer. "Effect of Short-term Treatment with Azithromycin on Recurrent Ischaemic Events in Patients with Acute Coronary Syndrome in the Azithromycin in Acute Coronary Syndrome (AZACS) Trial: a Randomised Controlled Trial." *Lancet* 361, no. 9360 (March 8, 2003): 809–813.
- Cheng, Ray, Stavan Patel, and Louis Mandel. "Oral Manifestations in Untreated HIV Patient." *The New York State Dental Journal* 77, no. 5 (September 2011): 58–60.
- Chun, Yong-Hee P, Kyoung-Ryul J Chun, De'Avlin Olguin, and Hom-Lay Wang. "Biological Foundation for Periodontitis as a Potential Risk Factor for Atherosclerosis." *Journal of Periodontal Research* 40, no. 1 (February 2005): 87–95.
- Cohen, Ariel. *Cardiologie et pathologie vasculaire*. Estem, 1991.
- Dalglish, Carline. *ICD-10: A Comprehensive Guide: Education, Planning and Implementation*. Cengage Learning, 2012.
- Danesh, J, R Collins, and R Peto. "Chronic Infections and Coronary Heart Disease: Is There a Link?" *Lancet* 350, no. 9075 (August 9, 1997): 430–436.
- Davies, H T, I K Crombie, and M Tavakoli. "When Can Odds Ratios Mislead?" *BMJ (Clinical Research Ed.)* 316, no. 7136 (March 28, 1998): 989–991.
- Deng, Hui, Ya-fei Wu, Yi Ding, Di Miao, Li Gao, and Shu-juan Guo. "[Invasion of Four Common Periodontal Pathogens into Vascular Endothelial Cells in Vitro]." *Zhonghua*

Kou Qiang Yi Xue Za Zhi = Zhonghua Kouqiang Yixue Zazhi = Chinese Journal of Stomatology 45, no. 4 (April 2010): 203–206.

Dewhirst, Floyd E, Tuste Chen, Jacques Izard, Bruce J Paster, Anne C R Tanner, Wen-Han Yu, Abirami Lakshmanan, and William G Wade. “The Human Oral Microbiome.” *Journal of Bacteriology* 192, no. 19 (October 2010): 5002–5017.

Diabetes Epidemiology: Collaborative Analysis Of Diagnostic Criteria in Europe. “Is the Current Definition for Diabetes Relevant to Mortality Risk from All Causes and Cardiovascular and Noncardiovascular Diseases?” *Diabetes Care* 26, no. 3 (March 2003): 688–696.

Dorn, B R, W A Dunn Jr, and A Progulsk-Fox. “Invasion of Human Coronary Artery Cells by Periodontal Pathogens.” *Infection and Immunity* 67, no. 11 (November 1999): 5792–5798.

Durocher, A., S. Laversin, N. Dunia, and M. Lefevre. “Parodontopathies : Diagnostic Et Traitements.” *ANAES* (2002).

Van Dyke, T E, V R Dowell Jr, S Offenbacher, W Snyder, and T Hersh. “Potential Role of Microorganisms Isolated from Periodontal Lesions in the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease.” *Infection and Immunity* 53, no. 3 (September 1986): 671–677.

Eastcott, H. H. G. “Gray’s Anatomy. Edited by P. L. Williams and R. Warwick. Thirty-sixth Edition. 305 × 234 Mm. Pp. 1578 + Xvii. Illustrated. 1980. Edinburgh: Churchill Livingstone. £32·00.” *British Journal of Surgery* 68, no. 3 (1981): 218–218.

Ezzati, Majid, Alan D Lopez, Anthony Rodgers, Stephen Vander Hoorn, and Christopher J L Murray. “Selected Major Risk Factors and Global and Regional Burden of Disease.” *Lancet* 360, no. 9343 (November 2, 2002): 1347–1360.

Falkow, S. “Molecular Koch’s Postulates Applied to Microbial Pathogenicity.” *Reviews of Infectious Diseases* 10 Suppl 2 (August 1988): S274–276.

Gibson, Frank C, 3rd, Charlie Hong, Hsin-Hua Chou, Hiromichi Yumoto, Jiqui Chen, Egil Lien, Jodie Wong, and Caroline Attardo Genco. “Innate Immune Recognition of Invasive Bacteria Accelerates Atherosclerosis in Apolipoprotein E-deficient Mice.” *Circulation* 109, no. 22 (June 8, 2004): 2801–2806.

Giral P. “Athérome: anatomie pathologique, physiopathologie, épidémiologie et facteurs de risque, prévention.” *La Revue du praticien.*, no. 48 (1999): 99–106.

Glavind, L, B Lund, and H Løe. “The Relationship Between Periodontal State and Diabetes Duration, Insulin Dosage and Retinal Changes.” *Journal of Periodontology* 39, no. 6 (November 1968): 341–347.

Greenland, S. “Dose-response and Trend Analysis in Epidemiology: Alternatives to Categorical Analysis.” *Epidemiology (Cambridge, Mass.)* 6, no. 4 (July 1995): 356–365.

- Grossi, S G, J J Zambon, A W Ho, G Koch, R G Dunford, E E Machtei, O M Norderyd, and R J Genco. "Assessment of Risk for Periodontal Disease. I. Risk Indicators for Attachment Loss." *Journal of Periodontology* 65, no. 3 (March 1994): 260–267.
- Grossi, S G, J Zambon, E E Machtei, R Schifferle, S Andreana, R J Genco, D Cummins, and G Harrap. "Effects of Smoking and Smoking Cessation on Healing After Mechanical Periodontal Therapy." *Journal of the American Dental Association (1939)* 128, no. 5 (May 1997): 599–607.
- Haber, J, J Wattles, M Crowley, R Mandell, K Joshipura, and R L Kent. "Evidence for Cigarette Smoking as a Major Risk Factor for Periodontitis." *Journal of Periodontology* 64, no. 1 (January 1993): 16–23.
- Haffajee, A D, M A Cugini, A Tanner, R P Pollack, C Smith, R L Kent Jr, and S S Socransky. "Subgingival Microbiota in Healthy, Well-maintained Elder and Periodontitis Subjects." *Journal of Clinical Periodontology* 25, no. 5 (May 1998): 346–353.
- Haffajee, A D, N G Uzel, E I Arguello, G Torresyap, D M Guerrero, and S S Socransky. "Clinical and Microbiological Changes Associated with the Use of Combined Antimicrobial Therapies to Treat 'Refractory' Periodontitis." *Journal of Clinical Periodontology* 31, no. 10 (October 2004): 869–877.
- Hart, T C, and K S Kornman. "Genetic Factors in the Pathogenesis of Periodontitis." *Periodontology 2000* 14 (June 1997): 202–215.
- He, F J, and G A MacGregor. "A Comprehensive Review on Salt and Health and Current Experience of Worldwide Salt Reduction Programmes." *Journal of Human Hypertension* 23, no. 6 (June 2009): 363–384.
- HILL, A B. "THE ENVIRONMENT AND DISEASE: ASSOCIATION OR CAUSATION?" *Proceedings of the Royal Society of Medicine* 58 (May 1965): 295–300.
- Howard, G, L E Wagenknecht, G L Burke, A Diez-Roux, G W Evans, P McGovern, F J Nieto, and G S Tell. "Cigarette Smoking and Progression of Atherosclerosis: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study." *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 279, no. 2 (January 14, 1998): 119–124.
- Huang, G T, D Kim, J K Lee, H K Kuramitsu, and S K Haake. "Interleukin-8 and Intercellular Adhesion Molecule 1 Regulation in Oral Epithelial Cells by Selected Periodontal Bacteria: Multiple Effects of Porphyromonas Gingivalis via Antagonistic Mechanisms." *Infection and Immunity* 69, no. 3 (March 2001): 1364–1372.
- Hujoel, P P, B A White, R I Garcia, and M A Listgarten. "The Dentogingival Epithelial Surface Area Revisited." *Journal of Periodontal Research* 36, no. 1 (February 2001): 48–55.
- Institute of Medicine (U.S.). Committee on Preventing the Global Epidemic of Cardiovascular Disease: Meeting the Challenges in Developing Countries, Valentin Fuster, and Bridget Burke Kelly. *Promoting cardiovascular health in the developing world a critical challenge to achieve global health*. Washington: National Academies Press, 2010. <http://site.ebrary.com/id/10405100>.

- Ishikawa, Isao. "Host Responses in Periodontal Diseases: a Preview." *Periodontology 2000* 43 (2007): 9–13.
- Jackson R, Chambless L, Higgins M, Kuulasmaa K, Wijnberg L, Williams OD, for the WHO MONICA Project and ARIC Study. "Gender Differences in Ischaemic Heart Disease Mortality and Risk Factors in 46 Communities: An Ecologic Analysis." *Cardiovascular Risk Factors*, no. 7 (1997): 43–54.
- Jani, B, and C Rajkumar. "Ageing and Vascular Ageing." *Postgraduate Medical Journal* 82, no. 968 (June 2006): 357–362.
- Jousilahti, P, E Vartiainen, J Tuomilehto, and P Puska. "Sex, Age, Cardiovascular Risk Factors, and Coronary Heart Disease: a Prospective Follow-up Study of 14 786 Middle-aged Men and Women in Finland." *Circulation* 99, no. 9 (March 9, 1999): 1165–1172.
- Kalayoglu, Murat V, Peter Libby, and Gerald I Byrne. "Chlamydia Pneumoniae as an Emerging Risk Factor in Cardiovascular Disease." *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 288, no. 21 (December 4, 2002): 2724–2731.
- Kaptoge, Stephen, Emanuele Di Angelantonio, Gordon Lowe, Mark B Pepys, Simon G Thompson, Rory Collins, and John Danesh. "C-reactive Protein Concentration and Risk of Coronary Heart Disease, Stroke, and Mortality: An Individual Participant Meta-analysis." *Lancet* 375, no. 9709 (January 9, 2010): 132–140.
- Kelley, G A, K S Kelley, and Z Vu Tran. "Aerobic Exercise, Lipids and Lipoproteins in Overweight and Obese Adults: a Meta-analysis of Randomized Controlled Trials." *International Journal of Obesity (2005)* 29, no. 8 (August 2005): 881–893.
- Kohm, Adam P, Kevin G Fuller, and Stephen D Miller. "Mimicking the Way to Autoimmunity: An Evolving Theory of Sequence and Structural Homology." *Trends in Microbiology* 11, no. 3 (March 2003): 101–105.
- Kornman, K S, A Crane, H Y Wang, F S di Giovine, M G Newman, F W Pirk, T G Wilson Jr, F L Higginbottom, and G W Duff. "The Interleukin-1 Genotype as a Severity Factor in Adult Periodontal Disease." *Journal of Clinical Periodontology* 24, no. 1 (January 1997): 72–77.
- Kornman, K S, R C Page, and M S Tonetti. "The Host Response to the Microbial Challenge in Periodontitis: Assembling the Players." *Periodontology 2000* 14 (June 1997): 33–53.
- Kumar, P S, A L Griffen, J A Barton, B J Paster, M L Moeschberger, and E J Leys. "New Bacterial Species Associated with Chronic Periodontitis." *Journal of Dental Research* 82, no. 5 (May 2003): 338–344.
- Lakio, Laura, Markku Lehto, Anita M Tuomainen, Matti Jauhiainen, Ernst Malle, Sirkka Asikainen, and Pirkko J Pussinen. "Pro-atherogenic Properties of Lipopolysaccharide from the Periodontal Pathogen *Actinobacillus Actinomycetemcomitans*." *Journal of Endotoxin Research* 12, no. 1 (2006): 57–64.

- Leoni J. “Physiopathologie De L’athérosclérose Mécanismes Et Prévention De L’athérombose”. Faculté de médecine et de pharmacie Besançon, 2001.
- Leroy, Roos, Kenneth A Eaton, and Amir Savage. “Methodological Issues in Epidemiological Studies of Periodontitis--how Can It Be Improved?” *BMC Oral Health* 10 (2010): 8.
- Lindhe, Jan, Niklaus P. Lang, and Thorkild Karring. *Clinical Periodontology and Implant Dentistry, 2 Volumes*. John Wiley & Sons, 2008.
- Lockhart, Peter B, Ann F Bolger, Panos N Papapanou, Olusegun Osinbowale, Maurizio Trevisan, Matthew E Levison, Kathryn A Taubert, et al. “Periodontal Disease and Atherosclerotic Vascular Disease: Does the Evidence Support an Independent Association?: a Scientific Statement from the American Heart Association.” *Circulation* 125, no. 20 (May 22, 2012): 2520–2544.
- Löe, H, E Theilade, S B Jensen, and C R Schiott. “Experimental Gingivitis in Man. 3. Influence of Antibiotics on Gingival Plaque Development.” *Journal of Periodontal Research* 2, no. 4 (1967): 282–289.
- Loos, B G, J Craandijk, F J Hoek, P M Wertheim-van Dillen, and U van der Velden. “Elevation of Systemic Markers Related to Cardiovascular Diseases in the Peripheral Blood of Periodontitis Patients.” *Journal of Periodontology* 71, no. 10 (October 2000): 1528–1534.
- Madianos, P N, Y A Bobetsis, and D F Kinane. “Generation of Inflammatory Stimuli: How Bacteria Set up Inflammatory Responses in the Gingiva.” *Journal of Clinical Periodontology* 32 Suppl 6 (2005): 57–71.
- Mathers, Colin, Doris Ma Fat, J. T. Boerma, and World Health Organization. *The Global Burden of Disease: 2004 Update*. World Health Organization, 2008.
- Mattila, K J. “Dental Infections as a Risk Factor for Acute Myocardial Infarction.” *European Heart Journal* 14 Suppl K (December 1993): 51–53.
- Mattila, K J, M S Nieminen, V V Valtonen, V P Rasi, Y A Kesäniemi, S L Syrjälä, P S Jungell, M Isoluoma, K Hietaniemi, and M J Jokinen. “Association Between Dental Health and Acute Myocardial Infarction.” *BMJ (Clinical Research Ed.)* 298, no. 6676 (March 25, 1989): 779–781.
- McGill, Henry C, Jr, C Alex McMahan, and Samuel S Gidding. “Preventing Heart Disease in the 21st Century: Implications of the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Study.” *Circulation* 117, no. 9 (March 4, 2008): 1216–1227.
- Mendis, Shanthi, Pekka Puska, Bo Norrving, World Health Organization, World Heart Federation, and World Stroke Organization. *Global atlas on cardiovascular disease prevention and control*. Geneva: World Health Organization in collaboration with the World Heart Federation and the World Stroke Organization, 2011.
- Meng, Huan-xin. “[Association Between Periodontitis and Diabetes Mellitus].” *Beijing Da Xue Xue Bao. Yi Xue Ban = Journal of Peking University. Health Sciences* 39, no. 1 (February 18, 2007): 18–20.

- Metzler, B, G Schett, R Kleindienst, R van der Zee, T Ottenhoff, A Hajeer, R Bernstein, Q Xu, and G Wick. "Epitope Specificity of Anti-heat Shock Protein 65/60 Serum Antibodies in Atherosclerosis." *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 17, no. 3 (March 1997): 536–541.
- Moore, W E, and L V Moore. "The Bacteria of Periodontal Diseases." *Periodontology 2000* 5 (June 1994): 66–77.
- Okada, H, and S Murakami. "Cytokine Expression in Periodontal Health and Disease." *Critical Reviews in Oral Biology and Medicine: An Official Publication of the American Association of Oral Biologists* 9, no. 3 (1998): 248–266.
- Organisation mondiale de la santé. *Global health risks*. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2009.
- Page, R C, and K S Kornman. "The Pathogenesis of Human Periodontitis: An Introduction." *Periodontology 2000* 14 (June 1997): 9–11.
- Page, R C, and H E Schroeder. "Pathogenesis of Inflammatory Periodontal Disease. A Summary of Current Work." *Laboratory Investigation; a Journal of Technical Methods and Pathology* 34, no. 3 (March 1976): 235–249.
- Petersen, Poul Erik, and Hiroshi Ogawa. "Strengthening the Prevention of Periodontal Disease: The WHO Approach." *Journal of Periodontology* 76, no. 12 (December 2005): 2187–2193.
- Pihlstrom, B L. "Measurement of Attachment Level in Clinical Trials: Probing Methods." *Journal of Periodontology* 63, no. 12 Suppl (December 1992): 1072–1077.
- Pihlstrom, Bruce L, Bryan S Michalowicz, and Newell W Johnson. "Periodontal Diseases." *Lancet* 366, no. 9499 (November 19, 2005): 1809–1820.
- Resnick, N, H Yahav, S Schubert, E Wolfovitz, and A Shay. "Signalling Pathways in Vascular Endothelium Activated by Shear Stress: Relevance to Atherosclerosis." *Current Opinion in Lipidology* 11, no. 2 (April 2000): 167–177.
- Ridker, Paul M. "Clinical Application of C-reactive Protein for Cardiovascular Disease Detection and Prevention." *Circulation* 107, no. 3 (January 28, 2003): 363–369.
- Riep, Birgit, Lilian Edesi-Neuss, Friderike Claessen, Horst Skarabis, Benjamin Ehmke, Thomas F Flemmig, Jean-Pierre Bernimoulin, Ulf B Göbel, and Annette Moter. "Are Putative Periodontal Pathogens Reliable Diagnostic Markers?" *Journal of Clinical Microbiology* 47, no. 6 (June 2009): 1705–1711.
- Ross, R, and J A Glomset. "The Pathogenesis of Atherosclerosis (second of Two Parts)." *The New England Journal of Medicine* 295, no. 8 (August 19, 1976): 420–425.
- Roth, G A, B Moser, S J Huang, J S Brandt, Y Huang, P N Papapanou, A M Schmidt, and E Lalla. "Infection with a Periodontal Pathogen Induces Procoagulant Effects in Human Aortic Endothelial Cells." *Journal of Thrombosis and Haemostasis: JTH* 4, no. 10 (October 2006): 2256–2261.

- Salmi, Louis Rachid. *Lecture critique et communication médicale scientifique: Comment lire, présenter, rédiger et publier une étude clinique ou épidémiologique*. Elsevier Masson, 2012.
- Salvi, G E, H P Lawrence, S Offenbacher, and J D Beck. "Influence of Risk Factors on the Pathogenesis of Periodontitis." *Periodontology 2000* 14 (June 1997): 173–201.
- Sandler, B P. "The Production of Neuronal Injury and Necrosis with the Virus of Poliomyelitis in Rabbits During Insulin Hypoglycemia." *The American Journal of Pathology* 17, no. 1 (January 1941): 69–80.5.
- Sanz, M., F. D’Aiuto, J. Deanfield, and F. Fernandez-Aviles. "European Workshop in Periodontal Health and Cardiovascular Disease--scientific Evidence on the Association Between Periodontal and Cardiovascular Diseases: a Review of the Literature." *European Heart Journal Supplements* 12, no. Suppl B (April 7, 2010): B3–B12.
- Schenkein, Harvey A. "Host Responses in Maintaining Periodontal Health and Determining Periodontal Disease." *Periodontology 2000* 40 (2006): 77–93.
- Schenkels, L C, E C Veerman, and A V Nieuw Amerongen. "Biochemical Composition of Human Saliva in Relation to Other Mucosal Fluids." *Critical Reviews in Oral Biology and Medicine: An Official Publication of the American Association of Oral Biologists* 6, no. 2 (1995): 161–175.
- Seymour, G. J., P. J. Ford, M. P. Cullinan, S. Leishman, and K. Yamazaki. "Relationship Between Periodontal Infections and Systemic Disease." *Clinical Microbiology and Infection* 13 (2007): 3–10.
- Da Silva, A M, H N Newman, and D A Oakley. "Psychosocial Factors in Inflammatory Periodontal Diseases. A Review." *Journal of Clinical Periodontology* 22, no. 7 (July 1995): 516–526.
- Skaleric, U, and M Kovac-Kavcic. "Some Risk Factors for the Progression of Periodontal Disease." *Journal of the International Academy of Periodontology* 2, no. 1 (January 2000): 19–23.
- Slots, J, and M Ting. "Actinobacillus Actinomycetemcomitans and Porphyromonas Gingivalis in Human Periodontal Disease: Occurrence and Treatment." *Periodontology 2000* 20 (June 1999): 82–121.
- Socransky, S S, A D Haffajee, M A Cugini, C Smith, and R L Kent Jr. "Microbial Complexes in Subgingival Plaque." *Journal of Clinical Periodontology* 25, no. 2 (February 1998): 134–144.
- Socransky, Sigmund S, and Anne D Haffajee. "Periodontal Microbial Ecology." *Periodontology 2000* 38 (2005): 135–187.
- Sary, H C. "Composition and Classification of Human Atherosclerotic Lesions." *Virchows Archiv. A, Pathological Anatomy and Histopathology* 421, no. 4 (1992): 277–290.

- Steinberg, D, S Parthasarathy, T E Carew, J C Khoo, and J L Witztum. "Beyond Cholesterol. Modifications of Low-density Lipoprotein That Increase Its Atherogenicity." *The New England Journal of Medicine* 320, no. 14 (April 6, 1989): 915–924.
- Stroup, D F, J A Berlin, S C Morton, I Olkin, G D Williamson, D Rennie, D Moher, B J Becker, T A Sipe, and S B Thacker. "Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology: a Proposal for Reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) Group." *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 283, no. 15 (April 19, 2000): 2008–2012.
- Susser, M. "What Is a Cause and How Do We Know One? A Grammar for Pragmatic Epidemiology." *American Journal of Epidemiology* 133, no. 7 (April 1, 1991): 635–648.
- Tabeta, K, K Yamazaki, H Hotokezaka, H Yoshie, and K Hara. "Elevated Humoral Immune Response to Heat Shock Protein 60 (hsp60) Family in Periodontitis Patients." *Clinical and Experimental Immunology* 120, no. 2 (May 2000): 285–293.
- Toussaint, Jean-François. *L'athérosclérose: physiopathologie, diagnostics, thérapeutiques*. Elsevier Masson, 2003.
- Tunkel, J, A Heinecke, and T F Flemmig. "A Systematic Review of Efficacy of Machine-driven and Manual Subgingival Debridement in the Treatment of Chronic Periodontitis." *Journal of Clinical Periodontology* 29 Suppl 3 (2002): 72–81; discussion 90–91.
- Uchiumi, D, M Kobayashi, T Tachikawa, and K Hasegawa. "Subcutaneous and Continuous Administration of Lipopolysaccharide Increases Serum Levels of Triglyceride and Monocyte Chemoattractant Protein-1 in Rats." *Journal of Periodontal Research* 39, no. 2 (April 2004): 120–128.
- Vergnes, Jean-Noël, and Michel Sixou. "Preterm Low Birth Weight and Maternal Periodontal Status: a Meta-analysis." *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 196, no. 2 (February 2007): 135.e1–7.
- Watt, Richard G, and Valeria C Marinho. "Does Oral Health Promotion Improve Oral Hygiene and Gingival Health?" *Periodontology 2000* 37 (2005): 35–47.
- Van der Weijden, Fridus, and Dagmar Else Slot. "Oral Hygiene in the Prevention of Periodontal Diseases: The Evidence." *Periodontology 2000* 55, no. 1 (February 2011): 104–123.
- Wendel-Vos, G C W, A J Schuit, E J M Feskens, H C Boshuizen, W M M Verschuren, W H M Saris, and D Kromhout. "Physical Activity and Stroke. A Meta-analysis of Observational Data." *International Journal of Epidemiology* 33, no. 4 (August 2004): 787–798.
- Williams, R C, and S Offenbacher. "Periodontal Medicine: The Emergence of a New Branch of Periodontology." *Periodontology 2000* 23 (June 2000): 9–12.

- World Health Organization. *Global status report on noncommunicable diseases 2010*. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2011. http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789240686458_eng.pdf.
- . *Prevention of cardiovascular disease : guidelines for assessment and management of cardiocascular risk*. Geneva: World Health Organization, 2007.
- Ximénez-Fyvie, L A, A D Haffajee, and S S Socransky. “Comparison of the Microbiota of Supra- and Subgingival Plaque in Health and Periodontitis.” *Journal of Clinical Periodontology* 27, no. 9 (September 2000): 648–657.
- Yusuf, Salim, Steven Hawken, Stephanie Ounpuu, Tony Dans, Alvaro Avezum, Fernando Lanas, Matthew McQueen, et al. “Effect of Potentially Modifiable Risk Factors Associated with Myocardial Infarction in 52 Countries (the INTERHEART Study): Case-control Study.” *Lancet* 364, no. 9438 (September 11, 2004): 937–952.
- Zhong, Y, G D Slade, J D Beck, and S Offenbacher. “Gingival Crevicular Fluid Interleukin-1beta, Prostaglandin E2 and Periodontal Status in a Community Population.” *Journal of Clinical Periodontology* 34, no. 4 (April 2007): 285–293.
- Zhu, J, A A Quyyumi, J E Norman, G Csako, M A Waclawiw, G M Shearer, and S E Epstein. “Effects of Total Pathogen Burden on Coronary Artery Disease Risk and C-reactive Protein Levels.” *The American Journal of Cardiology* 85, no. 2 (January 15, 2000): 140–146.