

UNIVERSITE DE NANTES  
UNITE DE FORMATION ET DE RECHERCHE D'ODONTOLOGIE

Année : 2013

N° : 013

PARODONTITE ET ATHEROSCLEROSE

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE  
DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

*Présentée  
et soutenue publiquement par*

**BIVAUD CINDY**  
Née le 10 janvier 1989

Le 24 septembre 2013 devant le jury ci-dessous

*Président*      Monsieur le Professeur Bernard GIUMELLI  
*Assesseur*     Madame le Docteur Valérie ARMENGOL  
*Assesseur*     Madame le Docteur Elisabeth ROY

*Directeur de Thèse*    Monsieur le Professeur Emérite Wolf Bohne

<b>UNIVERSITE DE NANTES</b>	
<b>Président</b>	Pr. LABOUX Olivier
<b>FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE</b>	
<b>Doyen</b>	Pr. AMOURIQ Yves
<b>Assesseurs</b>	Dr. RENAUDIN Stéphane Pr. SOUEIDAN Assem Pr. WEISS Pierre
<b>Professeurs des Universités Praticiens hospitaliers des C.S.E.R.D.</b>	
Monsieur AMOURIQ Yves Madame ALLIOT-LICHT Brigitte Monsieur GIUMELLI Bernard Monsieur JEAN Alain	Monsieur LESCLOUS Philippe Madame PEREZ Fabienne Monsieur SOUEIDAN Assem Monsieur WEISS Pierre
<b>Professeurs des Universités</b>	
Monsieur BOHNE Wolf (Professeur Emérite)	Monsieur BOULER Jean-Michel
<b>Maîtres de Conférences Praticiens hospitaliers des C.S.E.R.D.</b>	<b>Assistants hospitaliers universitaire des C.S.E.R.D.</b>
Monsieur AMADOR DEL VALLE Gilles Madame ARMENGOL Valérie Monsieur BODIC François Madame DAJEAN-TRUTAUD Sylvie Monsieur DENIAUD Joel Madame ENKEL Bénédicte Monsieur GAUDIN Alexis Monsieur HOORNAERT Alain Madame HOUCHMAND-CUNY Madline Monsieur KIMAKHE Saïd Monsieur LAGARDE André Monsieur LE BARS Pierre Monsieur LE GUEHENNEC Laurent Madame LOPEZ-CAZAUX Serena Monsieur MARION Dominique Monsieur NIVET Marc-Henri Monsieur RENAUDIN Stéphane Madame ROY Elisabeth Monsieur STRUILLLOU Xavier Monsieur UNGER François Monsieur VERNER Christophe	Monsieur BADRAN Zahi Madame BOEDEC Anne Madame BORIES Céline Monsieur CAMPARD Guillaume Madame DAZEL LABOUR Sophie Monsieur DEUMIER Laurent Monsieur FREUCHET Erwan Monsieur FRUCHET Aurélien Madame GOEMERE-GALIERE Hélène Madame HYON-ROY Isabelle Monsieur LANOISELEE Edouard Madame MALTHIERRY Eve Monsieur MARGOTTIN Christophe Madame MERAMETDJIAN Laure Madame ODIER Amélie Monsieur PAISANT Guillaume Madame RICHARD Catherine Monsieur ROLOT Morgan Monsieur TOURE Amadou ( Assistant associé)

**Par délibération en date du 6 décembre 1972, le conseil de la Faculté de Chirurgie Dentaire a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'il n'entend leur donner aucune approbation, ni improbation.**

**A Monsieur le Professeur Bernard GIUMELLI**

Professeur des Universités  
Docteur des Universités de Nantes  
Chef du département de Prothèse

*Pour avoir accepté la présidence de ce jury  
Pour votre passion de l'enseignement magistral et pratique  
Pour votre soutien et votre investissement dans ce travail  
Pour votre bonne humeur communicative  
Veuillez trouver ici mes sincères remerciements*

**A Madame le Docteur Valérie ARMENGOL**

Maître de Conférence des Universités  
Praticien hospitalier des Centres de soins d'enseignement et de recherche dentaires  
Docteur des Universités de Nantes  
Département d'Odontologie Conservatrice – Endodontie

*Pour avoir accepté de siéger dans ce jury  
Pour votre droiture et votre franchise  
Pour vos conseils pertinents qui m'ont permis d'améliorer ce travail ainsi que ma pratique au cours des cinq dernières années  
Je ne saurais mieux vous remercier qu'en gardant cette rigueur tout au long de mon exercice*

**A Madame le Docteur Elisabeth ROY**

Maître de Conférence des Universités

Praticien hospitalier des Centres de soins d'enseignement et de recherche dentaires

Docteur des Universités de Nantes

Département de Pédodontie

*Pour avoir accepté de siéger dans ce jury*

*Pour votre gentillesse, votre disponibilité, votre capacité  
d'écoute et votre patience*

*Pour votre expérience et vos recommandations qui m'ont  
permis d'aimer la pédodontie*

*Veillez accepter toute ma gratitude*

**A Monsieur le Professeur Emérite Wolf BOHNE**

Professeur Emérite des Universités

Docteur des Universités de Nantes

Habilité à diriger les recherches

*Pour m'avoir fait l'honneur de diriger cette thèse*

*Pour l'étendue de votre savoir et de vos connaissances que  
vous mettez à notre disposition*

*Pour votre regard critique qui m'a permis d'appréhender une  
nouvelle vision des choses*

*Pour avoir cherché à m'amener au meilleur résultat possible*

*Pour votre aide, précieuse et indispensable dans chaque étape  
de ce travail*

*Je ne saurais assez vous remercier*

A mes parents dont l'amour et le soutien ne m'ont jamais fait défaut

A mes amis rencontrés sur les bancs de la fac, en particulier Marie-Caroline, Aurélie, Clémence, Marianne, Guillaume et Jean-François

A Céline, Caroline, Mathilde, William et Alexandre qui m'ont écoutée parler de dents sans parfois comprendre mais toujours avec attention

A Mon Ami, César

Tout simplement Merci

Ceci n'est que le commencement...

<b>1. Introduction.....</b>	<b>9</b>
<b>2. L'athérosclérose .....</b>	<b>11</b>
A. Définition et épidémiologie .....	11
B. Les manifestations du processus inflammatoire .....	12
1. Génétiques .....	12
2. Moléculaires.....	13
3. Cellulaires .....	14
4. Histopathologiques.....	15
C. Les facteurs de risque.....	16
1. le cholestérol.....	16
2. Le syndrome métabolique.....	17
3. Le tabac .....	18
4. Des effets dose et temps-dépendants.....	18
<b>3. La parodontite chronique.....</b>	<b>20</b>
A. Définition et épidémiologie .....	20
B. Des interrelations avec l'athérosclérose.....	22
1. Une maladie inflammatoire multifactorielle.....	22
2. Des facteurs de risque en commun .....	23
C. Un rôle de marqueur biologique à redéfinir.....	24
1. Analyse de la littérature.....	24
2. Des incertitudes sur l'origine des bactéries.....	29
3. Des recommandations possédant un faible niveau de preuve.....	29
D. Interrelations avec d'autres pathologies chroniques inflammatoires.....	32
1. La polyarthrite rhumatoïde .....	32
2. Les gastrites chroniques .....	33
3. Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin .....	34

<b>4. Les effets de la charge pathogène sur le processus inflammatoire .....</b>	<b>36</b>
A. L'amphibiose homme/bactéries.....	36
1. Les différents états bactériens .....	36
2. Une action en synergie avec l'hôte .....	37
3. Une évolution commune pour aboutir à un métagénome.....	38
B. Une grande diversité de pathogènes dans la plaque d'athérome .....	39
1. Des pathogènes acquis tout au long de la vie.....	39
2. Des effets synergiques entre les pathogènes .....	40
C. Emergence de nouveaux facteurs prédisposant à l'athérosclérose.....	42
1. L'athérosclérose comme maladie auto-immune.....	42
2. Le rôle du statut socio-économique .....	43
3. Le rôle des facteurs épigénétiques .....	44
2. Le polymorphisme génétique .....	46
<b>5. Conclusion et perspectives .....</b>	<b>48</b>
<b>Glossaire .....</b>	<b>53</b>
<b>Bibliographie.....</b>	<b>55</b>

## 1. INTRODUCTION

Maladie inflammatoire chronique d'étiologies multiples, parmi lesquelles une est bactérienne endogène non spécifique non transmissible, la parodontite affecte une large fraction de la population jeune et adulte. Non traitée, elle conduit à la destruction progressive des tissus parodontaux et à la perte prématurée des dents.

Son caractère multifactoriel est à l'origine de la grande variété de ses manifestations cliniques. Quinze définitions sont actuellement proposées (119), ce qui rend difficile l'analyse de la littérature qui, de surcroît, est très abondante.

De par sa nature, la parodontite est souvent comparée à d'autres maladies systémiques inflammatoires chroniques, telles le diabète, l'endocardite, des affections rhumatismales, la gastrite, la maladie de CROHN, l'athérosclérose.

L'apparition concomitante de deux ou davantage de ces affections avait conduit à s'interroger sur d'éventuels liens entre elles. Un processus inflammatoire chronique localisé peut-il engendrer un autre, à distance ? Quels en seraient les mécanismes ?

Ainsi, la parodontite avait été suspectée d'être à l'origine d'hyperglycémie (103), de certains troubles de la gestation (119), et de l'athérosclérose (110) ; et très récemment, l'athérosclérose serait à l'origine de la parodontite (61).

Si des liens causals entre la parodontite, le diabète de type II et les troubles de la gestation n'ont pu être établis, l'exploration des interrelations supposées entre la parodontite et l'athérosclérose est d'actualité et de ce fait au centre de notre analyse.

C'est pourquoi nous porterons un intérêt particulier sur les mécanismes physiopathologiques de ces deux affections.

Puis nous mettrons en exergue leurs caractères communs et ceux, également communs, de la polyarthrite rhumatoïde, des gastrites et maladies intestinales chroniques.

Il nous a également paru intéressant de redéfinir la place du microbiome dans l'homéostasie et la pathogenèse chez l'Homme dont les interrelations complexes s'ajoutent à celles, non moins complexes, supposées d'exister entre la parodontite et l'athérosclérose.

En l'absence de publication démontrant un lien causal entre elles, nos conclusions et perspectives se borneront à analyser les modes d'action présumés des facteurs de risque émergents de l'athérosclérose - dont un selon des études effectuées sur plusieurs populations serait le vieillissement -, à

documenter ceux de la parodontite, et à rapporter les voies actuelles de recherche susceptibles d'affirmer ou invalider l'hypothèse avancée.

Les manifestations du processus inflammatoire chronique communes aux deux affections en question sont particulièrement bien explorées par l'athérosclérose.

C'est pourquoi nous nous proposons de les exposer d'abord.

## 2. L'ATHEROSCLEROSE

### A. DEFINITION ET EPIDEMIOLOGIE

L'athérosclérose est une maladie d'origine multifactorielle chronique (95).

C'est, d'après l'OMS, « une association variable de remaniements de l'intima des artères de gros et moyen calibre consistant en une accumulation locale de lipides, de glucides complexes, de sang et de produits sanguins, de tissu fibreux et de dépôt" (OMS, 1954) (44).

La plaque d'athérome est principalement composée de macrophages, de cellules immunitaires et de cholestérol (51). Elle représente l'évènement pathologique majeur à l'origine des symptômes et des complications engendrés par l'athérosclérose.

L'athérosclérose se développe en 9 stades, présentant une activité immunologique à chaque phase, de l'initiation à la rupture de la plaque d'athérome (95).

Les manifestations cliniques apparaissent à l'âge adulte, même si la maladie peut débuter par une phase asymptomatique durant l'enfance. En effet, des stries lipidiques, premier stade de la maladie, sont retrouvées chez les enfants dont les mères présentaient des taux anormalement élevés de cholestérol lors de la grossesse (22).

L'athérosclérose est la cause principale de maladies cardiovasculaires (22), comme des cardiopathies ischémiques, des accidents vasculaires cérébraux, des ischémies des membres et des artérites (44). Ces complications sont les premières causes de décès dans le monde. D'après l'OMS, en 2008, 7,3 millions de personnes sont mortes prématurément suite à une cardiopathie ischémique et 6,2 millions des suites d'un accident vasculaire cérébral ou une autre maladie cérébrovasculaire.

Cependant, il est important de noter que l'athérosclérose est un facteur de risque de ces pathologies, et non pas la seule étiologie possible.

Elle se traduit par la faiblesse de la paroi vasculaire suite à une dissémination dans la lumière des vaisseaux rendant les parois rigides. Ce processus est engendré par des lésions inflammatoires. De la formation à la rupture de la plaque d'athérome, des marqueurs de l'inflammation sont présents sur le site et en périphérie, faisant de cette pathologie une maladie inflammatoire chronique.

## B. LES MANIFESTATIONS DU PROCESSUS INFLAMMATOIRE

La réaction inflammatoire comprend l'ensemble des moyens mis en œuvre lors d'une agression pour maintenir l'homéostasie de l'organisme. C'est un moyen d'alerte des centres de surveillance ainsi qu'un moyen de lutte contre l'agent agresseur (78).

Elle se manifeste sous la forme d'une réponse innée rapide non-spécifique puis d'une réponse acquise adaptée à l'agent inducteur (78).

Ce mécanisme est protecteur mais devient destructeur quand il passe à la chronicité (123).

Les maladies inflammatoires présentent une grande hétérogénéité de signes cliniques et biologiques, de pronostic et de réponse au traitement (78).

L'inflammation est un facteur clé dans l'initiation et la progression de la plaque d'athérome (71). Son rôle est démontré dans de nombreuses études cohorte à grande échelle (22).

Cependant, les causes de l'inflammation chronique au sein de la plaque sont aujourd'hui encore incertaines (93). Plusieurs hypothèses ont été développées : la réponse à la lésion suite à la dénudation de l'endothélium, la réponse à l'oxydation des lipoprotéines de la paroi artérielle, et plus récemment la réponse à la rétention de cholestérol oxydé (90).

Les manifestations de ce phénomène sont visibles à différentes échelles : génétique, moléculaire, cellulaire et histopathologique.

### 1. Génétiques

Les médiateurs de l'inflammation produisent directement ou indirectement des produits oxydants qui altèrent l'ADN. Ils sont régulés par la transcription du facteur nucléaire  $\kappa$   $\beta$  (17).

Des études familiales suggèrent un composant codant pour la réponse inflammatoire de manière quantitative et qualitative (78). Les gènes des protéines de l'inflammation sont sujets au polymorphisme. Cela entraîne une modification structurelle ou quantitative des cytokines et influe ainsi sur la réponse inflammatoire.

Les protéines intracellulaires activées vont agir sur les facteurs de transcriptions, les protéines de l'activation (AP-1) et les facteurs de régulations des interférons (IRF-3, IRF-7) (123).

## 2. Moléculaires

Le principal marqueur de l'inflammation est la protéine CRP. Le taux de CRP intraplasmatique est un prédicteur fiable du risque d'infarctus, d'AVC et de pathologies artérielles périphériques. Cela a été démontré par des études in vitro, des études cliniques et épidémiologiques prospectives à large échelle (62), (53).

On ne peut cependant pas conclure qu'abaisser le taux de CRP pourrait prévenir les risques cardiaques (53).

Après ajustement de l'âge, du sexe, du tabagisme et de l'état de santé générale, le taux de CRP serait un bon prédicteur du risque de décès suite à une maladie cardiovasculaire (20).

D'autre part, comme vu précédemment, des molécules cholestérol oxydé, le oxLDL, sont présents dans les plaques d'athérome (95). Son agrégation active une réponse immunitaire innée puis acquise, selon le degré d'oxydation des phospholipides. Le oxLDL est ensuite libéré dans la circulation sanguine lors de la rupture de la lésion (61).

D'un point de vue hormonal, l'inflammation chronique est associée à l'hyperactivité de l'axe hypothalamo-hypophysaire. Cela entraîne une augmentation de la production d'ACTH et de glucocorticoïde, molécules impliquées dans l'évolution de la plaque d'athérome (35).

En outre, un mécanisme auto-immun peut se mettre en place par la présentation à la surface des cellules de HSP, une protéine normalement intracellulaire (33). Elle sera reconnue comme étrangère par les cellules immunitaires.

Le HSP intracellulaire est à l'état physiologique une molécule participant à la synthèse des protéines (configuration, réparation, destruction) (126). Elle s'externalise et sa production se trouve augmentée par l'activation des macrophages due au oxLDL.

La concentration en anticorps anti-HSP serait corrélée à la sévérité de la maladie (126).

L'inflammation active une cascade de molécules qui modifient l'état endothélial.

On a l'expression de molécules d'adhésion (ICAM-1, VCAM-1, P-selectine,  $\beta$ -2 integrine), de chémokines (MCP-1, dirige la migration des monocytes) (106).

Celles-ci libèreront à leur tour des molécules inflammatoires lors de la réponse immunitaire innée (IL6, IL1, TNF $\alpha$ , IFN gamma, IL18, IL12, VEGF, MIF) et de la réponse acquise (IL10, TGF $\beta$ , IgM, IgG) (95).

Les anticorps protecteurs IgG et IgM vont se coupler au oxLDL pour former un complexe immun plus proathérogénique et proinflammatoire que le cholestérol oxydé seul (95).

TNF $\alpha$ , IL1 et IL6 induisent l'expression de molécules d'adhésion complémentaires à celles susceptibles de migrer vers les cellules endothéliales (78).

Tous ces médiateurs sont impliqués dans le contrôle de la réplication cellulaire, l'angiogenèse et la migration des cellules du mur vasculaire (92).

### 3. Cellulaires

Les premières cellules mises à contribution dans le processus inflammatoire sont les macrophages. Ceux-ci vont reconnaître et phagocyter le oxLDL et rester ainsi bloqués dans le mur artériel, devenant des « foam cells », un des composants majeurs de la plaque d'athérome (95). Ils entraînent alors la réponse immunitaire.

Ces molécules induisent la migration des leucocytes dans l'intima de la paroi vasculaire et la multiplication et différenciation des monocytes en macrophages par la synthèse de M-CSF.

Les macrophages « foam cells » présentent une accumulation de gouttelettes lipidiques dans leur cytoplasme (61). Ils synthétisent en outre des cytokines pro-inflammatoires (IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$ ) qui amplifient l'inflammation locale.

L'apoptose des « foam cells » entraîne la circulation du oxLDL dans l'intima (106).

Les autres cellules de la réponse inflammatoire sont attirées par chimiotactisme. Ce sont les lymphocytes T, les cellules dendritiques et les cellules mastoïdes (95). Celles-ci produisent des radicaux libres, des protéases, des facteurs du complément et des cytokines, entretenant la réaction.

La réponse inflammatoire engendre la synthèse de radicaux libres qui vont à nouveau oxyder le LDL et entretenir le processus (61).

Les Toll Like Receptors des leucocytes sont stimulés dans le cadre de la réponse auto-immune, entraînant la synthèse de médiateurs pro-inflammatoires spécifiques (14).

Les pathogènes présents sur le site vont en premier lieu accroître la maturation des cellules dendritiques, entraînant un contrôle de la réponse inflammatoire inapproprié (92).

Suite à la lésion de l'intima de la paroi vasculaire due à la réponse inflammatoire, les cellules musculaires lisses de la tunique migrent et croissent sous l'influence de facteurs de croissance (TGF $\beta$ , PDGF). Elles vont ensuite sécréter du collagène et d'autres composants de la matrice extracellulaire qui entrent dans la composition de la plaque d'athérome (106).

Les cellules musculaires lisses se différencient pour obtenir un phénotype non plus contractile mais sécrétoire et ostéogénique (115). Cela augmente la pression vasculaire et permet la mise en place d'une nouvelle matrice extracellulaire calcifiée. En outre, les molécules sécrétées altèrent les protéines vitamines K-dépendant, augmentant ainsi la calcification de la matrice.

#### 4. Histopathologiques

La plaque d'athérome est composée d'un toit fibrineux de collagène et d'un corps nécrotique de cellules immuno-compétentes et de débris cellulaires (95).

La dysfonction endothéliale est l'une des manifestations les plus précoces de l'athérosclérose (88). Elle est due à l'envahissement par des pathogènes des cellules endothéliales grâce à des mécanismes de chimiotactisme et d'adhérence, ainsi que de nombreux stimuli nocifs comme l'action de cytokines pro-inflammatoires et le stress oxydatif (20).

L'endothélium est formé d'une seule couche à la face interne des vaisseaux sanguins. Il module le tonus vasculaire par la synthèse et la métabolisation de substances vasoactives comme l'oxyde nitrique, un puissant vasodilatateur (62). En cas d'effraction de la barrière de diffusion, l'hémoglobine pourra entrer dans les cellules et lier l'oxyde nitrique, pour le relâcher dans d'autres tissus.

Les cellules endothéliales permettent le maintien de la fonction cardiovasculaire par la production de facteurs paracrines qui modulent la vasodilatation, l'inflammation, la thrombose et la prolifération cellulaire dans les vaisseaux (91).

Le remodelage artériel est un phénomène précoce dans l'athérosclérose (115). Il est associé aux changements hémodynamiques.

La dysfonction endothéliale entraîne de l'hypertension, du diabète et l'athérosclérose par vasospasme, vasoconstriction, thrombose et prolifération vasculaire (62).

## C. LES FACTEURS DE RISQUE

### 1. Le cholestérol

Le cholestérol est le facteur de risque majeur de l'athérosclérose. Il peut entraîner la maladie à lui seul (95).

Il est dû à l'accumulation de lipoprotéines de faible densité (LDL) (92). C'est le transporteur principal du cholestérol dans la circulation (61). En effet, le cholestérol est insoluble dans l'eau.

Il contient des acides gras polyinsaturés qui sont facilement oxydés. Les produits de l'oxydation modifient les acides aminés des apolipoprotéines du LDL.

L'hyperlipidémie a un effet continu, dose-dépendant et progressif sur l'endothélium (22). Il sera d'autant plus important que le taux anormalement élevé de cholestérol sera lié à d'autres facteurs comme le sexe ou l'âge.

L'hypercholestérolémie est un déterminant fiable de la progression des lésions inflammatoires carotidiennes (22).

D'après une étude menée sur des souris pendant un an par Miller et coll (2013), la dysfonction endothéliale après une hypercholestérolémie prolongée serait le résultat d'un défaut de sensibilité à l'oxyde nitrique et la diminution de la biodisponibilité du cofacteur nitric-oxyde-synthase.

Dans une étude d'Holvoet et Louvain, la concentration en oxLDL est proportionnelle à la survenue d'évènements athérosclérotiques après une transplantation cardiaque (41). Cependant, d'autres lipoprotéines, comme LpB CIII ou encore le HDL, interviennent également dans le processus.

### 2. Le syndrome métabolique

Ce syndrome regroupe différents symptômes liés à une dysfonction glucidique et lipidique comme l'obésité abdominale, l'hypertriglycéridémie, l'hypercholestérolémie et une résistance à l'insuline (92).

Dans une étude menée pendant 17 ans sur 14709 sujets à risque d'athérosclérose, le diabète a été ciblé comme la première cause d'hospitalisation (8).

Le diabète de type 1 (auto-immun par destruction des cellules  $\beta$  pancréatiques) et de type 2 (acquis par résistance à l'insuline) sont tous deux associés à l'athérosclérose (90).

Cette pathologie touchait 366 000 000 de personnes dans le monde en 2011 (50), ce nombre étant amené à augmenter. Elle est considérée comme une épidémie globale dont les complications ont un impact significatif sur la qualité de vie, la longévité et le coût des soins (21).

Le diabète de type 2 est impliqué dans de nombreux facteurs intriqués comme la génétique, l'environnement, des facteurs acquis et la présence d'un processus inflammatoire préexistant (50).

L'hyperglycémie entraînée par cette pathologie est la principale cause d'altération de l'endothélium dans les maladies cardiovasculaires (34) aboutissant à un changement structurel et une dysfonction vasculaire (22). C'est le seul facteur étudié actuellement.

Les lésions vasculaires dues à l'hyperglycémie interviennent à la suite d'une réaction auto-immune (17). La protéine HSP est reconnue par le Toll Like Receptor des cellules endothéliales. S'ensuit l'activation de NF $\kappa$ B qui augmente l'expression des gènes de l'inflammation et la mise en circulation de cytokines pro-inflammatoires comme TNF $\alpha$  ou IL6.

En outre, les patients diabétiques présentent une concentration augmentée de cholestérol (LDL et VLDL), premier facteur de risque de l'athérosclérose (22).

D'autre part, l'obésité est elle aussi associée à la dysfonction endothéliale et aux altérations de structures des vaisseaux (22). Les tissus adipeux produisent des composants vasoactifs, les leptines, qui entraînent une résistance à l'insuline, une concentration en triglycéride élevé et un état inflammatoire chronique.

De plus, les tissus adipeux sont des organes de stockage des graisses et une source d'adipokines inflammatoires qui agissent sur les marqueurs de l'inflammation circulants, dont le CRP (Offenbacher, 2006).

### 3. Le tabac

La fumée de cigarette, pipe et cigare contient de nombreuses substances oxydantes, de radicaux libres et de composants organiques comme le superoxyde et l'oxyde nitrique (14).

Les radicaux libres sont des molécules particulièrement instables (14). Ils réagissent avec de nombreuses macromolécules biologiques cellulaires comme les carbohydrates, les acides nucléiques, les lipides ou les protéines, entraînant des polymorphismes et des mutations.

L'inhalation de la fumée active des mécanismes endogènes comme l'accumulation de polynucléaires neutrophiles et de macrophages (14), augmentant ainsi le stress oxydatif global et la susceptibilité à l'inflammation.

L'altération pro-inflammatoire subie par les vaisseaux est due au stress oxydatif (126).

La nicotine active les cellules dendritiques et stimule la prolifération des lymphocytes T. C'est un agent pléiotropique qui cause un dérèglement autonome et la dysfonction endothéliale (52).

Les signes de l'inflammation se déclarent pour les fumeurs mais aussi dans le cas du tabagisme passif (22) (52).

Une étude transversale sur 100 enfants dans la ville la plus polluée d'Iran tendait à montrer que l'effet du tabagisme passif était quasiment aussi important que le tabagisme actif à long terme (52). L'effet serait dose-dépendant en agissant sur la dilatation vasculaire et la dysfonction endothéliale.

Le tabagisme passif est délétère en synergie avec la pollution atmosphérique (52).

#### 4. Des effets dose et temps-dépendants

L'inflammation entraînée par ces facteurs de risque est proportionnelle au degré d'atteinte. Si un patient présente un diabète déséquilibré, le processus inflammatoire sera d'autant plus important. Il en sera de même pour l'hypercholestérolémie et l'obésité.

En outre, plus un individu présente de facteurs de risque associés, plus la dysfonction endothéliale sera patente (22).

D'autre part, plus les facteurs de risque apparaissent tôt, plus les conséquences seront importantes.

Un enfant obèse sujet au tabagisme passif augmente d'autant plus son capital pro-inflammatoire et aura un risque accru de développer des maladies cardiovasculaires aux issues incertaines (22).

Une étude multicentrique sur 30 ans définit les facteurs prédictifs de l'athérosclérose chez le jeune adulte (66) : la dyslipidémie, l'obésité, une pression artérielle élevée et le tabagisme passif et plus ou moins actif.

De plus, de nombreuses études mettent en relation le faible poids d'un nouveau-né et le risque accru de développer un syndrome métabolique à l'âge adulte (84), l'un des facteurs de risque de l'athérosclérose. Cela pourrait être dû à l'environnement hormonal du fœtus lors de sa croissance.

Les facteurs de risque cardiovasculaire affectent de nombreuses maladies. Leur impact sur la santé est donc plus large (101).

De plus, les facteurs de risque traditionnels n'expliquent pas tous les cas de maladie cardiovasculaire (53). Une centaine de risques émergents ont été proposés pour leur potentiel à agir sur la survenue de la pathologie, dont la parodontite.

### 3. LA PARODONTITE CHRONIQUE

#### A. DEFINITION ET EPIDEMIOLOGIE

La parodontite chronique est l'affection chronique la plus commune (27). Sa forme modérée atteint la majorité de la population adulte alors que sa forme sévère est présente chez 20 à 30% des individus (87).

Une population de 4,6% d'adultes entre 35 et 65 ans auraient un parodonte sain, 20% auraient une parodontite modérée et 80% de la population adulte française aurait besoin de traitements parodontaux (19).

Pour Tonetti (2013), cette pathologie est source d'inégalité sociale, affecte la qualité de vie, la fonction masticatoire et l'esthétique, cause des douleurs et engendre un coût important pour le patient.

Les données épidémiologiques sont cependant imprécises et peu fiables du fait de l'absence de définition actualisée et normalisée de la parodontite chronique (18).

Pour Barnes, « il n'existe pas d'indice de santé publique satisfaisant susceptible de fournir une information objective sur la distribution, la prévalence, l'incidence et les besoins de traitement de la population » concernant cette pathologie.

De plus, c'est une maladie souvent asymptomatique (40).

Sa prévalence chez l'adulte augmente avec l'âge, et ce pour toutes les définitions (pourcentage de dents atteintes, quantité de perte d'attache) (63).

Il faut cependant tenir compte du fait que les pertes dentaires des personnes âgées ne sont pas toujours dues à la parodontite.

La maladie parodontale entraîne la destruction anatomique des tissus supports de la dent (107), c'est-à-dire l'os, la gencive et le ligament alvéolo-dentaire.

Le diagnostic est posé en fonction de la présence des bactéries présumées étiologiques, de l'indice parodontal (saignement gingival, perte d'attache...), de la perte osseuse, de questionnaires cliniques, mais surtout de la perte des dents.

Les pathogènes parodontaux impliqués dans la parodontite chronique sont généralement commensaux et universels (30). Cependant, seulement une partie des individus développe une forme sévère de la pathologie. La cavité orale est en effet colonisée par des centaines d'espèces de bactéries, dont la majorité n'a pas d'effet pathogène clairement établi (110).

Les bactéries étiologiques sont regroupées selon leur degré de pathogénicité (1). Le complexe rouge contient les bactéries *Porphyromonas Gingivalis*, les *Bacteroides Forsythus* et *Treponema Denticola*. Elles sont étroitement associées à la présence de la maladie parodontale et à sa gravité. Le complexe orange regroupe *Prevotella Intermedia*, *Fusobacterium Nucleatum*, *Peptostreptococcus Micros* et *Camphylobacter Rectus*.

Pour Socransky et coll (2000), la colonisation du parodonte par les bactéries des complexes rouge et orange serait associée au polymorphisme de IL-1A et IL-1B (30).

Grâce à l'analyse moléculaire par 16sRNA de cultures indépendantes de bactéries parodontales, une grande diversité de micro-organismes avec des différences génétiques intraspécifiques a été mise en évidence (116).

La technique 16sRNA est utilisée pour les bactéries aux phénotypes rares, les bactéries à croissance lente, les bactéries non-cultivables et les infections à culture négative (120).

Selon les études, 3600 à 6800 phylotypes ont été répertoriés (Huber et al 2007, Sundquist et al 2007, Keijser et al 2008), beaucoup plus que préalablement rapporté (37). L'effet sur la santé parodontale de plusieurs milliers de phénotypes est encore inconnu.

La complexité de variations de compositions et de virulences du microbiote oral n'a pas encore été explorée en détail (122).

Depuis quelques décennies, plusieurs modèles ont été exposés : l'hypothèse de la plaque non-spécifique (1), puis de la plaque spécifique en 1976 par Loesche (espèces bactériennes spécifiques à l'origine de la maladie parodontale) et depuis 1991, de la plaque écologique (chaque maladie parodontale associée à un type d'écologie bactérienne) (12).

Quatre conditions doivent être réunies pour la mise en place de la parodontite ; la présence de bactéries gram négatif en quantité suffisante, l'absence de bactéries gram positif protectrices, la présence d'un environnement dento-gingival favorable au développement et à l'expression des facteurs de virulence bactériens, et une réponse innée ou acquise inadéquate du système de défense locale et/ou systémique (1).

Les microorganismes de la cavité buccale ont un comportement dynamique, s'adaptant à différents environnements et états de surface et créant des biofilms (9).

Cette organisation spatiale est, selon la définition de Costerton, « une association bactérienne (d'une même espèce ou de plusieurs espèces)

adhérant à une surface, au sein d'une matrice d'exopolymères sécrétée par les bactéries elles-mêmes, parcourue par des canaux aqueux ouverts contenant des nutriments » (1). Cela crée un microenvironnement avec différents pH et concentrations en oxygène.

Une dissémination systémique est possible par l'invasion tissulaire ou encore du fait des soins d'hygiène orale et d'autres traitements entraînant une bactériémie comme les détartrages ou les sondages parodontaux(71).

Depuis plusieurs années, des études ont mis en évidence un lien entre la parodontite sévère et l'athérosclérose (87).

## B. DES INTERRELATIONS AVEC L'ATHEROSCLEROSE

### 1. Une maladie inflammatoire multifactorielle

La parodontite chronique et l'athérosclérose sont deux pathologies inflammatoires mettant en jeu différentes cellules immunitaires (67).

Cependant, le rôle des lymphocytes T dans la maladie parodontale n'est pas encore complètement exploré.

Le paradigme de la pathogenèse est la colonisation bactérienne, qui engendre une réponse immunitaire en relation avec d'autres facteurs pour aboutir aux symptômes cliniques (65).

La parodontite est associée à une réponse inflammatoire systémique modérée, visible par l'augmentation du taux de CRP et de biomarqueurs de l'inflammation, comme IL-2, IL-6, IL-8, TNF $\alpha$  ou encore du fibrinogène (67) (27) (89).

Comme toutes les maladies inflammatoires chroniques, elle accroît donc la sévérité de l'inflammation systémique (18) (65).

L'athérosclérose et la parodontite possèdent donc toutes deux une susceptibilité génétique à une réponse inflammatoire importante (58).

L'inflammation pourrait ainsi être un mécanisme liant les deux pathologies (27). Cependant, les détails du processus biologique menant à une inflammation systémique associée à la parodontite n'est pas encore entièrement élucidé (106).

La plaque dentaire et la plaque d'athérome sont similaires. Dans les deux cas, c'est une colonisation polymicrobienne d'agents plus ou moins virulents (69).

En outre, le développement du biofilm est intriqué à la santé et à la biologie de l'hôte, et vice versa (37).

## 2. Des facteurs de risque en commun

L'athérosclérose et la parodontite chronique sont indirectement liées par le partage de facteurs de risque (40) (107). Ces facteurs sont génétiques ou acquis (pathologie systémique, comportement, environnement) (1).

L'incidence de la parodontite est elle aussi accrue en présence de tabac, de diabète, d'obésité, d'hypertension et d'hyperlipidémie (107).

La parodontite et le diabète ont une relation de réciprocité, entretenant un mécanisme inflammatoire qui potentialise l'une des pathologies comme l'autre (50). Les cytokines produites par les bactéries parodontales entraînent une baisse de la sensibilité des récepteurs à l'insuline et augmentent donc la résistance à l'insuline. D'autre part, les cytokines produites dans le cadre du diabète potentialisent l'inflammation gingivale (50).

Des interactions entre des molécules comme AGE (advanced glycation products) et son récepteur RAGE, ainsi que des stress oxydatifs dus au diabète et à la parodontite sont d'autres liens possibles en cours d'investigation (21).

Cependant, les RCT sur cette interaction ne présentent pas un nombre assez important de sujets sur une période assez longue pour définir précisément ce lien et l'impact du traitement d'une des pathologies sur l'autre (21).

Aujourd'hui, il n'y a pas de preuve que le diabète joue un rôle sur le microbiote parodontal, ni que ce dernier a un effet direct sur les complications du diabète (21).

De même, l'obésité est un facteur de risque parodontal par la présence de cytokines comme IL-6 ou des chémokines qui influencent la réponse de l'hôte et son état inflammatoire (25). Cependant, une étude menée par Linde en 2013 juge l'évidence insuffisante quant à une relation causale, mettant en cause le risque de confondre la charge parodontale avec la charge bactérienne totale (73).

On retrouve par ailleurs plus de porteurs de cette pathologie chez les hommes plus âgés que chez les jeunes.

Cependant, les pathologies parodontales ont des facteurs de risque communs avec un grand nombre de maladies chroniques, qu'elles soient cardiovasculaires ou non (101). Ces facteurs de risque ne causent pas la maladie directement mais l'initient, la modulent, et amplifient la réponse inflammatoire de l'hôte pour modifier l'expression clinique de la pathologie (1).

L'association entre la parodontite chronique et les pathologies cardiovasculaires pourrait être causale ou lié à un pool génétique ou un comportement à risque commun aux deux maladies (81).

L'incidence de l'athérosclérose chez les patients atteints de parodontite pourrait donc être partiellement expliquée par ces facteurs de risque communs (71).

## C. UN ROLE DE MARQUEUR BIOLOGIQUE A REDEFINIR

### 1. Analyse de la littérature

Depuis l'avènement de la médecine parodontale en 1996 par Offenbacher, de nombreuses recherches ont été effectuées sur le lien entre la parodontite et différentes pathologies (1).

Un grand nombre d'études ont été menées pour déterminer l'existence d'un lien entre la parodontite et l'athérosclérose. Mattila et Syrjanen (1989) ont été les premiers à définir les infections orales comme facteur étiologique des maladies cardiovasculaires (65).

#### a) Effets de la parodontite sur l'athérosclérose

Les études vont d'une forte à aucune relation entre les deux pathologies (40).

Ces différences sont essentiellement dues à la l'hétérogénéité des populations étudiées, que ce soit dans l'âge, l'ethnie ou encore la localisation géographique ; mais aussi aux différences de mesures et de définitions des parodontopathies (40).

Les résultats sont affectés par l'emploi de différents paramètres cliniques, une variation considérable dans la définition des termes (profondeur de poche, niveau d'attache clinique...), des critères diagnostiques différents pour chaque recherche ou encore la différence du nombre de surfaces affectées nécessaires pour faire partie d'un protocole clinique (18).

Pour des auteurs comme De Stefano, Beck, Mousson et Janson, il existe une évidence épidémiologique du rôle de la parodontite dans la progression de l'athérosclérose (107).

Deux mécanismes principaux ont été mis en avant pour expliquer un éventuel lien entre la parodontite et les maladies cardiovasculaires (110).

Le premier, direct, par la propagation des bactéries parodontales ou de leurs produits par le flux sanguin ou par phagocytose dans un premier site infectieux. C'est la théorie du « cheval de Troie » (71) ou encore de « l'infection métastatique » (114). Les PAMP's (pathogen-associated molecular patterns), représentés par le LPS, les prostaglandines, l'acide lipoteichoïque, les fimbrae, les protéases et les toxines bactériennes sont reconnus par les PRP's (pattern recognition receptor), dont font partie les Toll Like Receptor (114). Ils activent un

signal spécifique initiant la réponse inflammatoire. Cette interaction n'a pour le moment été démontrée qu'*in vitro* et chez l'animal.

Le second mécanisme est indirect et met en cause l'association de la parodontite avec le cholestérol et l'hyperglycémie pour l'exacerbation de l'inflammation systémique.

Une troisième hypothèse, moins répandue, se base sur le mimétisme moléculaire engendrant une réponse auto-immunitaire par la production de HSP par les cellules endothéliales après activation par les produits bactériens et/ou de l'inflammation. Le HPS bactérien est un déterminant antigénique qui influence sur la quantité d'anticorps circulants et l'attraction des lymphocytes T (65). Ces dernières vont attaquer les cellules hôtes présentant des molécules homologues pour les détruire.

La réplication de *Porphyromonas Gingivalis* dans l'endothélium se ferait par autophagie et suppression de son apoptose, avec des effets procoagulants dus à TLR2 (65).

L'évidence du lien entre la parodontite et l'athérosclérose se basent sur des études d'observation rétrospectives, longitudinales ou encore sur des études cliniques de comparaison sur de petits échantillons (110) : études d'un faible niveau d'évidence.

Les associations entre les deux pathologies sont plus fortes dans les méta-analyses basées sur les marqueurs sérologiques de l'inflammation utilisés pour déterminer l'exposition systémique bactérienne que dans les autres études (89).

Pour l'étude transversale de Yakob et coll (2011), la parodontite pourrait créer à elle seule les conditions adéquates à la survenue de l'athérosclérose (122). *P gingivalis* et *P nigrescens* seraient associés à une diminution de l'épaisseur de l'intima et de la media, deux composants de la paroi vasculaire.

Cependant, cette étude, outre le fait d'être financée par les laboratoires PHILLIPS, présente des faiblesses de méthode et de structure.

En outre, l'épaisseur de la media et de l'intima a été définie comme un facteur de risque non-généralisable du fait de l'incertitude significative de son implication dans la pathologie cardiovasculaire (53).

Une méta-analyse de 7 études prospectives et *case-control* retenues sur 143 résumés a conclu qu'il existait « sans doute » un lien entre les deux pathologies ou, à l'inverse, un facteur de confusion inconnu faussant les résultats (58). Il existait un lien significatif pour trois des cohortes et aucun lien significatif pour trois autres, avec un odd ratio de 1,24, preuve d'une association non significative.

Le risque relatif de développer une maladie cardiovasculaire en ayant une parodontite serait de 24% à 35%.

Plusieurs limites dont la définition et le diagnostic de l'athérosclérose, les ajustements des risques, le nombre peu élevé d'études analysées sur les 227 000 disponibles ne permettent que des conclusions provisoires.

Dans la méta-analyse de Bahekar ou encore Devarieux, la maladie parodontale pourrait accroître le risque de maladies cardiovasculaires, mais le niveau de preuve reste faible (27) (71).

Dans une étude sur 11869 participants, le risque de maladie cardiovasculaire est augmenté de 70% chez les patients se brossant les dents moins de deux fois par jour (27).

Cependant, on parle ici d'un risque relatif. De plus, il n'y a pas de regard extérieur sur la méthode et le nombre de brossage (uniquement sur la bonne foi du patient). De plus, les personnes présentant une hygiène orale déficiente présentent aussi une prévalence accrue des autres facteurs de risque.

Cette étude possède une grande concordance pour la population étudiée, qui possède une prévalence accrue aux maladies cardiovasculaires et est peu sensibilisée à la santé orale.

Malheureusement, aucun suivi n'a été effectué.

Une étude récente menée par Reyes (2013) montre une forte évidence de l'envahissement des cellules cardiaques par les bactéries parodontales.

Pour Scheinhein (2013), la réponse inflammatoire due à la parodontite engendre le développement de plaques d'athérome, d'évènements thrombotiques et d'infarctus.

A l'inverse, les études prospectives de Joshipura, Howell, Mattila ou encore Hujuel ne démontrent pas d'association causale entre la parodontite et l'athérosclérose (107).

Dans une recherche de cohorte sur le rôle possible de la parodontite comme marqueur biologique de l'athérosclérose, les données se sont retrouvées imprécises et contradictoires, avec un niveau d'évidence faible (53). Ceci est dû au problème de définition de la parodontite, du fait de la présence d'un seul examinateur le plus souvent, mais aussi de l'absence d'explication de la méthode.

Dans une autre étude menée sur 1143 participants, l'association entre l'athérosclérose et la parodontite n'a pu être mise en évidence (30).

La présence de pathologies parodontales n'a pas montré l'augmentation d'un pouvoir additionnel discriminant déterminant un risque accru de développer une maladie cardiovasculaire. (45).

En 2013, Dietrich a réalisé une analyse systématique de cohortes et de *case-control* sur l'association du diagnostic clinique ou radiologique de la parodontite et de l'athérosclérose. Sur les 12 études retenues, 11 montraient un lien positif, mais pour la plupart uniquement après classement des échantillons de population en sous-groupes, ce qui introduit un biais de performance important.

Pour les auteurs, les résultats ne sont pas représentatifs de toute la population, avec une évidence jugée insuffisante quant à l'association de la parodontite et l'incidence des événements cardiovasculaires secondaires.

Les études présentent un manque « de protocole reconnu et accepté de manière universelle ainsi que de critères de classification parodontale pour la recherche clinique » (29).

#### b) Les effets du traitement parodontal sur l'athérosclérose

Le lien entre les traitements parodontaux et les facteurs de risque cardiovasculaires reste lui aussi à redéfinir.

Il n'existe pas encore de données définitives sur l'effet des thérapeutiques parodontales sur la survenue et l'aggravation des maladies cardiovasculaires du fait du nombre restreint d'études et de leurs faiblesses méthodologiques (110).

Les études RCT n'ont pas montré d'effets consistants des thérapeutiques parodontales sur les marqueurs de l'inflammation (110).

Amar (2009) concluait d'une étude sur des souris que la prise de métronidazole pour éradiquer *Porphyromonas Gingivalis* diminuait les dommages cellulaires (71).

En 2009, 35 patients atteints de parodontite modérée par ailleurs en bonne santé ont été traités sans débridement chirurgical. Pour tous, l'indice de plaque, la profondeur de poches et le saignement provoqué au sondage ont été améliorés après la thérapie. De même, ils présentaient une diminution du taux de CRP, de fibrinogène et de faiblesse de l'intima et de la media (87). Cependant, cette étude n'avait pas de groupe contrôle et était financée entre autre par GABA. Il y avait donc un conflit d'intérêts.

L'étude « Periodontitis and vascular Events » est un RCT mené sur deux ans et demi sur le même sujet, avec 303 participants (81). La thérapie améliore la santé parodontale mais ne réduit pas le taux de CRP à 6 mois et à un an. Seule la profondeur de poche s'est trouvée réduite. Mais cela dépend en grande partie de l'observance et de la maintenance du traitement.

A la suite d'une deuxième analyse, le taux de CRP serait diminué après traitement parodontal uniquement chez les patients non-obèses.

Pour Paraskevas en 2008, la réduction de l'inflammation après traitement parodontal est d'évidence modérée (65).

Dans une étude pilote d'Elter et coll (2000) sur 22 sujets, à l'inverse, on observait chez tous les patients une amélioration du taux de CRP, d'IL-6 et de la santé parodontale un mois après traitement (32). Cette étude présente cependant des biais du fait de sa structure, de la difficulté à détecter les différences et les changements statistiquement significatifs du taux de CRP et de l'absence de groupe témoin.

En outre, des analyses longitudinales indiquent que les effets des traitements parodontaux n'avaient qu'un effet temporaire sur l'inflammation systémique (87). A un an, le taux de CRP et de lymphocytes T avaient augmenté à nouveau.

Si la parodontite était un facteur de risque de l'athérosclérose, il ne serait peut-être pas modifiable par un traitement (81). En effet, toutes les maladies plurifactorielles ne sont pas forcément guéries par l'élimination d'un seul agent étiologique.

Sur 690 études menées chez des patients diabétiques de type 1 et 2 subissant des surfaçages, 7 RCT ont été retenues pour être évaluées (103), mais présentant des risques de biais.

Les auteurs ont conclu à l'absence de preuve significative de l'impact du traitement parodontal sur le diabète, un des facteurs de risque des maladies cardiovasculaires.

D'autre part, pour Dietrich (2008), Tonetti (2008) et Bahekar (2007), il y aurait une probabilité plus importante d'être atteint de parodontite chez les individus présentant des maladies cardiovasculaires ou de l'hypercholestérolémie (61). Le lien de causalité se trouverait donc inversé.

L'ensemble des auteurs concluent à « la nécessité d'autres études plus larges et mieux contrôlées » (103) mais aussi de méthodologie et de définition identique (89).

Des études RCT avec des mesures standardisées d'examen et un suivi attentif sur du long terme (depuis l'enfance) sont nécessaires pour définir la place de la parodontite dans le processus de l'athérosclérose (58).

## 2. Des incertitudes sur l'origine des bactéries

Toutes ces études sur un lien éventuel entre la parodontite chronique et l'athérosclérose ont été motivées par la présence dans des plaques d'athérome de bactéries buccales, comme *Porphyromonas Gingivalis* et *Agregaggibacter Actinomycetecomitans* (71) (62), qui pourraient provoquer la thrombose vasculaire en ciblant la cascade de la coagulation (70). On aurait ainsi une réponse procoagulante de l'hôte par suppression d'une des deux voies de contrôle.

Dans tous les athéromes, on trouve *Chryseomonas* et dans leur majorité, des microorganismes de la famille des *Veillonella* et des *Streptocoques*, dans des quantités proportionnelles à celles retrouvées dans la cavité buccale (69).

Cependant, ces bactéries colonisent aussi l'estomac et l'intestin grêle, et ne sont donc pas nécessairement d'origine buccale.

En outre, une analyse par 16S rDNA sur les bactéries de la cavité orale, de la plaque d'athérome et de l'intestin a montré que ces trois sites avaient des communautés bactériennes bien distinctes (69).

De plus, certaines bactéries « virulentes » de la maladie parodontale sont retrouvées dans l'épithélium sain, comme *Porphyromonas Gingivalis*, *Tanella Forsythia* et *Greggagibacter Actinomycetecomitans* (9).

En outre, les bactéries deviennent quiescentes dans la plaque d'athérome, c'est-à-dire à métabolisme faible et sans virulence. C'est la raison pour laquelle les antibiotiques sont inefficaces contre l'athérosclérose (71). En effet, ils ciblent les bactéries à métabolisme actif.

Cependant, elles pourraient être un élément exacerbant l'inflammation vasculaire par oxydation du cholestérol.

## 3. Des recommandations possédant un faible niveau de preuve

D'après le consensus des éditeurs de l'American Journal of Cardiology et du Journal of Periodontology, 18 recommandations s'adressent aux patients présentant une parodontite (40). Ces recommandations sont financées entre autre par Colgate-Palmolive.

Le tableau 1 présente le résultat de ce consensus.

Une seule recommandation possède un niveau de preuve A et d'évidence 1, le changement de style de vie pour les patients présentant une parodontite et une pression artérielle élevée. C'est donc la seule à pouvoir être généralisable à l'ensemble de la population.

Pour le guide de recommandations en cardiologie, seulement 11,5% des études ont un niveau de preuve A (85).

De plus, Pickett (2010) relève à juste titre qu'il s'agit d'un consensus qui possède un faible niveau de preuve, juste avant les études sur les animaux.

En outre, aucune étude n'a évalué les conséquences de traitements parodontaux sur l'athérosclérose (40).

La stratégie la plus efficace de lutte contre l'athérosclérose resterait donc la réduction de la consommation d'aliments gras et le traitement pharmacologique du niveau de LDL cholestérol (40).

Les traitements parodontaux seraient injustifiés quant aux maladies cardiovasculaires (107). Ils contribuent cependant au bien-être et à la santé parodontale et constituent un acte de prévention. Rétablir la santé parodontale est un objectif en soi, chez un patient sain comme chez un patient atteint d'une autre pathologie.

Le traitement de la maladie parodontale chez un patient atteint d'athérosclérose n'a pas plus d'effets indésirables que chez une personne saine (85).

D'un point de vue clinique, la prévention des maladies parodontales ne permettraient pas de prévenir les pathologies cardiovasculaires (103).

Tableau 1 : recommandations de l'American Journal of Cardiology

Information du patient	<b>A</b> : les patients présentant une parodontite modérée à sévère devrait être informés des risques d'athérosclérose associés (niveau de preuve : 2C)
------------------------	---

	<p><b>B</b> : les patients présentant une parodontite modérée à sévère avec un facteur de risque connu d'athérosclérose devrait faire une évaluation médicale si ça n'a pas été fait dans les 12 mois précédents (niveau de preuve : 3D)</p> <p><b>C</b> : les patients avec une parodontite et plus de deux facteurs de risque cardiovasculaire devrait faire une évaluation médicale si ça n'a pas été fait dans les 12 mois précédents (niveau de preuve : 2D)</p>
Évaluations médicale et dentaire	<p><b>A</b> : l'évaluation médicale des patients présentant une parodontite devrait inclure une évaluation des risques cardiovasculaires (niveau de preuve : 2D)</p> <p><b>B</b> : l'évaluation médicale des patients présentant une parodontite devrait inclure un examen physique complet et la mesure de la pression artérielle au repos (niveau de preuve : 2D)</p> <p><b>C</b> : l'évaluation médicale des patients présentant une parodontite devrait inclure le profil lipidique sanguin et la mesure du glucose sanguin. La détermination du CRP plasmatique est optionnelle mais devrait être considérée (niveau de preuve : 2D)</p>
Traitement de facteur de risque : lipides anormales	<p><b>A</b> : patients présentant une parodontite et plus d'un sérum avec des lipides anormaux et/ou un taux élevé de hsCRP plasmatique sont invités à suivre une approche globale de leur style de vie pour réduire le risque cardiovasculaire (niveau de preuve : 1C)</p> <p><b>B</b> : les thérapies médicamenteuses pour un taux élevé de cholestérol LDL devrait être prescrit aux patients présentant une parodontite dont le taux de cholestérol LDL n'a pas diminué avec les changements de style de vie (niveau de preuve : 2D)</p>
Traitement de facteur de risque : le tabac	Tous les patients présentant une parodontite et fumant du tabac devraient arrêter (niveau d'évidence : 1C)
Traitement de facteur de risque : l'hypertension	<p><b>A</b> : tous les patients présentant une parodontite et une pression artérielle élevée devraient être traités (niveau de preuve : 1C)</p> <p><b>B</b> : tous les patients présentant une parodontite et une pression artérielle élevée devraient entreprendre des changements de style de vie (niveau de preuve : 1A)</p> <p><b>C</b> : tous les patients présentant une parodontite et une pression artérielle élevée non modifiée par les changements de style de vie devraient être traités par une thérapie médicamenteuse (niveau de preuve 2D)</p> <p><b>D</b> : les patients présentant une parodontite et des inhibiteurs calciques contre l'hypertension ou pour toute autre indication devrait être suivis pour éviter l'aggravation de la parodontite suite à une hyperplasie gingivale (niveau de preuve 1D)</p>
Traitement de facteur de risque : le syndrome métabolique	Les patients présentant une parodontite avec des critères de syndrome métabolique devraient être identifiés, et tous les facteurs de risque cardiovasculaire devraient être traités, à commencer par le changement de style de vie et la perte de poids (niveau de preuve : 1D)
Patients atteints d'athérosclérose avec un diagnostique préétabli de parodontite	Les parodontologues et les médecins traitants devraient travailler ensemble pour optimiser la réduction des risques cardiovasculaires et les soins parodontaux (niveau de preuve 1D)
Patients atteints d'athérosclérose sans diagnostic préalable de parodontite	<p><b>A</b> : l'évaluation parodontale devrait être considérée pour les patients atteints d'athérosclérose et présentant des signes ou des symptômes de maladie gingivale (perte dentaire, élévation des biomarqueurs de l'inflammation) (niveau de preuve : 2D)</p> <p><b>B</b> : l'évaluation parodontale des patients atteints d'athérosclérose devrait inclure l'examen des tissus parodontaux (inflammation, indice BOP, sondage, radiographies). Si les patients présentent une parodontite non traitée, ils devraient être traités pour réduire et contrôler l'accumulation bactérienne et éliminer l'inflammation (niveau de preuve : 2D)</p> <p><b>C</b> : si la parodontite est récemment diagnostiquée chez les patients atteints d'athérosclérose, les parodontologues et les médecins traitant devraient travailler ensemble pour optimiser la réduction des risques cardiovasculaires et les soins parodontaux (niveau de preuve 1D)</p>

#### D. INTERRELATIONS AVEC D'AUTRES PATHOLOGIES CHRONIQUES INFLAMMATOIRES

Nous savons que l'inflammation joue un rôle prépondérant dans l'évolution de l'athérosclérose.

Outre la parodontite chronique, de nombreuses affections présentent un état inflammatoire chronique, localisé ou systémique.

Quand deux maladies sont associées chez un même patient, son état inflammatoire global augmente (105).

Il est intéressant de comparer leurs mécanismes pathologiques à celui de la parodontite et de l'athérosclérose, pour rechercher de possibles interrelations.

### 1. La polyarthrite rhumatoïde (PAR)

La PAR est une maladie inflammatoire touchant les articulations (70). C'est le plus fréquent des rhumatismes inflammatoires chroniques systémiques (présence de manifestations extra-articulaires) auto-immunes (présence d'auto-anticorps) (102).

Elle se présente comme une prolifération pseudo-tumorale du tissu synovial, membrane recouvrant physiologiquement les différentes parties d'une articulation et la destruction des structures articulaires atteintes.

Elle débute le plus souvent entre 40 et 60 ans (102).

C'est une maladie plurifactorielle relevant de facteurs génétiques prédisposant, les antigènes du système HLA, de facteurs environnementaux, psychologiques et hormonaux (102).

L'expression clinique est polymorphe (102). Le diagnostic positif repose sur un syndrome inflammatoire (augmentation de la vitesse de sédimentation et du taux de CRP) ainsi que la présence d'un facteur rhumatoïde et d'anticorps spécifiques.

L'athérosclérose est la cause majeure de morbidité et de mortalité chez les patients polyarthritiques (20). Certains auteurs la considèrent même comme une manifestation préclinique de la PAR. D'autres, à l'inverse, considèrent la PAR comme signe préclinique de l'athérosclérose.

Les molécules TNF $\alpha$  et IL6 produites sur les sites articulaires ont un effet systémique, en particulier sur l'endothélium (20).

De plus, on retrouve chez ces patients une augmentation du taux de CRP, marqueur de l'inflammation, une modification du LDL cholestérol par oxydation et une diminution de l'activité des paraoxonases.

Ces enzymes, chez un patient sain, dégradent les lipides oxydés.

D'autre part, certains gènes présentent un polymorphisme chez les patients polyarthritiques (rs 59 98 39 A/G, MIA 3 rs 17 46 56 37 A/C, TNF $\alpha$  1031 T/C...) (20).

Il est également retrouvé chez les patients atteints de maladie cardiovasculaire. Il pourrait donc exister un lien génétique entre les deux pathologies.

D'autre part, le traitement de la PAR s'effectue par des corticoïdes au long terme et des anti-TNF $\alpha$ . Ces deux molécules augmentent le risque cardiovasculaire (20).

Les corticoïdes affectent le métabolisme des lipides, du glucose et peuvent déclencher de l'obésité chez le patient (70). Cependant, ces molécules diminuent significativement l'état inflammatoire général.

Les anti-TNF $\alpha$  sont associés à une augmentation du oxLDL et un rôle cardioprotecteur aurait été mis en évidence (70).

De la même manière que pour la parodontite, des *evidence-based* recommandations EULAR (European League Against Rheumatism) sont à disposition pour la prise en charge du risque cardio-vasculaire chez le patient polyarthritique (52).

Cependant, sur les 10 recommandations présentées, aucune n'est de niveau de preuve et d'évidence supérieur à B2, la plupart étant noté C3.

D'autres investigations sont donc nécessaires pour clarifier d'avantage les effets de cause et de conséquences des deux pathologies.

Sur un autre plan, aucune association n'a été démontrée entre la PAR et les paramètres biologiques de la parodontite (126).

## 2. Les gastrites chroniques

Avant les travaux réalisés par Marshall et Warron (1982), les ulcères gastriques étaient considérés comme les conséquences du stress et du mode de vie des personnes atteintes (5).

Leurs recherches ont mis en avant la présence d'une bactérie, *Helicobacter Piloni*, dans la mise en place de gastrites chroniques (2).

La gastrite chronique est provoquée par les interrelations entre plusieurs facteurs codés pour la plupart par le génome bactérien (2). La virulence de l'agent pathogène est le résultat de la diminution de la réponse des lymphocytes T (gène bactérien en cause : Vac A) et de l'augmentation de la réponse inflammatoire (gène bactérien en cause : CagA).

*Helicobacter Pylori* est capable de déclencher une stimulation immunitaire (prolifération des macrophages, sécrétion de IL8 et TNF $\alpha$ ), mais aussi de l'inhiber par apoptose des macrophages activés.

Les gastrites chroniques peuvent évoluer en ulcères ou cancers gastriques.

*Helicobacter pylori* est retrouvé dans la plaque d'athérome, au même titre que les bactéries parodontales.

### 3. Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

La majeure partie de la flore bactérienne se trouve dans les intestins et est composée de  $10^{13}$  à  $10^{14}$  bactéries, ainsi que de virus et de parasites (Karam, 2009) (98).

Ce microbiome a un impact majeur sur la physiologie, le système immunitaire et le métabolisme d'un individu (69) (98). Son organisation peut influencer le risque d'obésité, les maladies inflammatoires intestinales, les maladies cardiovasculaires, les allergies et l'asthme (39).

Ces pathologies surviennent lors de déséquilibres de la composition de la communauté bactérienne. Ces variations apparaissent lors des modifications de la motilité intestinale, du pH, de l'oxygénation, des nutriments disponibles, du génotype de l'individu, de son âge, son alimentation et sa santé générale (98).

La maladie de Crohn et la colite ulcéreuse sont deux maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (42) dont la manifestation est phasique avec alternance entre quiescence et activité.

La maladie de Crohn s'accompagne de la destruction de la matrice extracellulaire matérialisée par des fistules (78).

Une étude menée en 2012 sur 32 patients atteints de maladies inflammatoires intestinales chroniques concluait, après comparaison à un groupe témoin, que ces patients présentaient une fragilité artérielle majorée, et ce indépendamment des facteurs de risque cardiovasculaires traditionnels (124).

Une analyse systématique de publications qualifiées de haut niveau scientifique a été menée en 2012 (42).

Les patients atteints de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin présentent un taux élevé de CRP lors des phases actives, stimulé par IL6 et d'autres cytokines pro inflammatoires.

Et de plus, un taux élevé d'homocystéine vasculaire, molécule thrombogénique, entraînent des lésions et favorisent l'oxydation du LDL cholestérol. Cependant,

les études rétrospectives dans ce domaine n'ont pu démontrer un lien avec la survenue de l'athérosclérose.

Outre d'entraîner un phénomène inflammatoire, les bactéries de l'intestin ont d'autres effets pouvant être en relation avec l'athérosclérose.

Par exemple, l'abondance de *Fusobacterium* est proportionnelle à la quantité de cholestérol et de LDL (69).

De plus, les bactéries de la plaque d'athérome peuvent aussi bien dériver de l'intestin que de la cavité buccale, en étant phagocytées par les macrophages et ensuite internalisées dans la plaque.

D'autre part, les facteurs de risque génétiques des pathologies intestinales inflammatoires chroniques prédisposeraient aux pathologies cardiovasculaires (42), comme par exemple le PAI-1 gene allèle.

Hypothétiquement, les traitements basés sur les glucocorticoïdes augmenteraient les risques cardiovasculaires (42). Cela serait dû à l'activation de la voie sympathique de manière chronique, entraînant une rétention des fluides et une altération du potentiel réparateur des tissus.

#### 4. LES EFFETS DE LA CHARGE PATHOGENE SUR LE PROCESSUS INFLAMMATOIRE

##### A. L'AMPHIBIOSE HOMME/BACTERIE

Les surfaces externes et internes du corps humain sont l'habitat naturel de  $4.10_{30}$  bactéries (10) ; nombre 10 fois plus élevé que celui des cellules de l'organisme (9).

Ils évoluent en amphibiose, c'est-à-dire dans un état évoluant entre la symbiose et la pathologie.

### 1. Les différents états bactériens

Les bactéries peuvent être commensales, symbiotiques ou pathogènes (104).

Une bactérie commensale ou symbiotique peut devenir pathogène selon les signaux qu'elle reçoit. Ces changements d'état sont dus à des modifications de l'environnement comme l'alimentation de l'hôte ou l'apparition de nouvelles colonies bactériennes (28).

Les bactéries évoluent ensemble grâce à des signaux, le quorum sensing (98). Ce moyen de communication entre plusieurs espèces permet une action coordonnée en tant que groupe.

La réponse à ce signal dépend d'une dose seuil, fonction du taux de production, de sa demi-vie, de ses propriétés mais aussi des conditions hydrodynamiques externes et environnementales (98).

La molécule signal varie selon les bactéries. Ainsi, pour les bactéries Gram négatif comme *Porphyromonas gingivalis*, c'est de l'acyl-homoserine lactone ; pour les bactéries Gram positif, de petits peptides (98).

Aussi, la pathogénicité n'est qu'une forme d'adaptation à l'hôte (10) et les pathologies surviennent lors de dérèglement de la balance de la communauté microbiale (98).

En outre, on observe chez les bactéries des transferts génétiques horizontaux par transformation (transfert d'ADN dans la bactérie), transduction (transfert d'ADN par des virus ou des phages) ou encore par conjugaison grâce aux plasmides (104).

Ces modifications de génotype entraînent un changement phénotypique qui peut faire passer un microorganisme d'un état latent à un état activé, mais aussi d'un état symbiotique à un état pathogène.

### 2. Une action en synergie avec l'hôte

L'homme est un réservoir de nutriments pour les bactéries (11). Sans l'association corps-hôte, elles ne pourraient survivre.

D'autre part, l'organisme humain a besoin de ces bactéries symbiotiques : un grand nombre d'activités métaboliques, précédemment attribuées au seul organisme humain, sont uniquement effectuées par le métabolisme bactérien. C'est le cas de la dégradation des polysaccharides complexes et l'apport d'autres nutriments non-métabolisés à l'hôte comme le lactose (37).

On peut alors s'interroger quant au nombre de fonctions biologiques dues aux bactéries attribuées aux humains (37).

Pour Dethlefsen (2007), la plupart des interactions entre l'Homme et les microorganismes ne génère pas de pathologie.

L'approche darwiniste accorde une place prépondérante aux microorganismes dans la santé de l'être humain, par exploitation de ceux-ci ou de leurs composants. (92)

Les bactéries intestinales sont en première ligne lors de la transformation des aliments en matière première. Ainsi, elles potentialisent la production d'énergie issue de l'alimentation ainsi que sa valeur (98) (28). Elles contribuent aussi au processus de biosynthèse et à l'homéostasie de l'organisme hôte, à la décontamination de l'intestin et à la diminution de l'exposition des cellules aux toxines d'origine bactérienne.

Les parasites, les mycobactéries saprophytes, les bifidobactéries et les lactobacilles font partie intégrante de l'écologie intestinale de l'Homme (49). Leurs endotoxines, sous forme de liposaccharides, par exemple, potentialisent la réponse immunitaire de l'hôte contre les cancers (92).

En outre, certains pathogènes potentialisent leurs effets ensemble, alors que d'autres empêchent la colonisation par d'autres par compétition pour l'accès aux ressources, possiblement plus pathogènes. Le microbiome protège donc le corps-hôte d'invasion pathogène (9) (28).

L'hypothèse hygiéniste sous-tend l'augmentation de la prévalence des inflammations chroniques par défaut de régulation du système immunitaire en diminuant l'exposition aux microorganismes (92).

Le microbiome intestinal est le plus connu et le mieux étudié des colonies bactériennes humaines.

Cependant, la cavité orale saine contient des centaines d'espèces bactériennes, de virus et de champignons (9). Il serait envisageable de penser que la symbiose intestinale n'est pas un modèle unique dans le corps humain et qu'un travail de régulation similaire est présent dans la sphère buccale (37).

En effet, l'hypothèse de la plaque écologique de Haffajee met en exergue le rôle bénéfique de certains pathogènes comme *Actinomyces sp*, *Capnocytophaga*

*ochracea*, *Streptococcus mitis/sanguis*, *Veillonella parvula*. Ces bactéries occupent des sites de manière passive, utilisent des facteurs de croissance nécessaires aux pathogènes virulents, ou encore empêche la virulence des facteurs synthétisés par les autres bactéries (1).

Le « partner fidelity back » est, d'après Dethlefsen, la capacité des bactéries à potentialiser la santé de l'hôte pour pouvoir elles-mêmes survivre et proliférer dans les meilleures conditions (28).

### 3. Une évolution commune pour aboutir à un métagénome

Depuis deux millions d'années environ, l'Homme et ses organismes commensaux évoluent de manière concomitante (9). Ils sont aujourd'hui devenus dépendants l'un de l'autre, pour la survie des uns et de l'autre.

Le microbiome d'un individu est aussi unique que son empreinte digitale, preuve de son intrication dans le fonctionnement de l'individu (28).

Les bactéries évoluent en métacommunautés selon les localisations anatomiques. Celles-ci sont par ailleurs semblables chez les individus d'un même groupe social.

L'évolution bactérienne se fait, comme pour l'homme, par diversité génétique (38). On obtient de nouvelles souches plus adaptées à l'environnement fourni par l'hôte par erreur de réplication, acquisition de nouvelles informations génétiques (transfert horizontal, ADN libre) et une sélection naturelle constante.

Zaneveld (2008) parle même d'un métagénome codant pour un métabolome. On ne parle plus ici de synergie mais d'un seul et unique superorganisme Homme-bactéries, capable d'effectuer une grande diversité d'activités métaboliques et pourvu d'un nombre grandissant de capacités (98).

## B. UNE GRANDE DIVERSITE DE PATHOGENES DANS LA PLAQUE D'ATHEROME

La plaque d'athérome est composée de cellules nécrotiques issues de la réponse immunitaire, de cholestérol oxydé mais aussi de nombreux pathogènes, que ce soient des bactéries ou des virus.

## 1. Des pathogènes acquis tout au long de la vie

Les microorganismes présents dans la plaque sont les mêmes que ceux colonisant les autres parties du corps. La charge pathogène est variable en quantité et en diversité selon les individus (69).

Une étude menée *in vitro* et *in vivo* a démontré la coexistence d'infection et de l'athérosclérose par la présence d'ADN bactérien dans des tissus vasculaires de spécimens, la reconnaissance histopathologique et l'augmentation des anticorps contre certains pathogènes spécifiques (107) (34).

Plusieurs organismes pathogènes sont retrouvés dans la plaque d'athérome. On retrouve ainsi des CMV (angine), HSV1 et 2 (virus de l'herpès), HAV (hépatite A), *chlamydia pneumoniae* (pneumonie atypique) et *helicobacter Pylori*(34).

L'inefficacité des traitements par antibiotique de l'athérosclérose s'explique ainsi par la présence de multiples agents, bactériens mais aussi viraux, présents à l'état latent avec un métabolisme faible (33).

Ces pathogènes sont acquis tout au long de la vie d'un individu, dès son enfance.

La charge pathogène augmente donc logiquement avec l'âge.

Les microorganismes restent présents dans l'organisme humain après la guérison de la pathologie associée. Ils subsistent sous forme latentes, ne produisant donc aucune symptomatologie.

## 2. Des effets synergiques entre les pathogènes

La grande majorité des pathogènes présents dans la plaque sont quiescents.

Selon plusieurs études clinique et épidémiologique, l'athérosclérose pourrait être induite par ces pathogènes (34) (125). En effet, ils contribueraient à son développement en induisant un mimétisme moléculaire mimant leur état activé et donc en induisant une activité inflammatoire.

Il serait possible que les micro-organismes deviennent saprophytes dans la plaque d'athérome, contribuant ainsi à son développement par co-évolution des deux parts (126).

Pour Georges (2003) et Zhu (2001), une association réelle est présente entre les pathogènes persistants et le processus des maladies cardiovasculaires (3).

La charge pathogène prédirait de manière indépendante la dysfonction endothéliale par modification de la résistance vasculaire et la sévérité de l'athérosclérose de l'artère coronaire (88).

Il pourrait cependant y avoir un autre facteur de risque inconnu biaisant ce résultat.

La prévalence des maladies cardiovasculaires augmente avec le nombre de pathogènes présents (34). Elle passerait de 48% en présence de 2 ou moins de 2 pathogènes à 85% en présence de 5 pathogènes.

Cela serait expliqué par la corrélation entre le niveau de CRP, et donc de l'inflammation, et du nombre de pathogène.

Cependant, dans une étude sur 233 participants, seule la présence d'antigènes dirigés contre l'hépatite A serait significativement liée à l'athérosclérose (125).

Il y aurait une augmentation du taux de CRP significative en présence de CMV et de HAV seuls (125) (88).

La charge pathogène dans sa globalité serait, quant à elle, responsable de l'augmentation du taux de CRP et de la prévalence des maladies cardiovasculaires.

L'évidence établissant une relation directe entre ces pathogènes et l'athérosclérose fait défaut (34). Aucune analyse statistique n'a été effectuée sur les résultats.

De plus, il existe de nombreux facteurs de biais pouvant fausser les résultats.

Pour certains, la charge pathogène ne serait pas la cause directe de la dysfonction endothéliale. Il y aurait d'autres facteurs encore inconnus (88).

Dans une étude RCT de 1546 sujets, une grande association ( $p < 0,0001$ ) a été trouvée entre le taux de CRP et le pourcentage de graisse, indépendamment des bactéries et virus préalablement associés à l'athérosclérose (113).

Dans une autre étude sur 1754 individus, le syndrome métabolique est associé avec une évidence forte à l'inflammation, indépendamment de la charge infectieuse virale et bactérienne (31).

Une étude a montré qu'un niveau d'anticorps anti-CMV élevé n'était pas corrélé au risque d'athérosclérose, sauf chez les patients VIH-positifs (4), spécifiquement chez la femme traitée par antirétrovirus et avirémiques.

Les antirétrovirus induisent une réponse inflammatoire immunitaire. De plus, le système immunitaire des patients atteints par le VIH est défaillant, permettant la prolifération du virus CMV, entre autre.

La réponse des lymphocytes T spécifiques du CMV sont sans doute le lien entre le VIH et la faiblesse du mur carotidien.

Le CMV enclenche un état d'immunosénescence chez la population infectée par le VIH, permettant ainsi le développement des maladies chroniques d'étiologies inflammatoires.

Comme pour le lien entre l'athérosclérose et la maladie parodontale, on retrouve des différences significatives dans le poids des données sur les liens entre les agents infectieux et la pathologie cardiovasculaire (93).

Par exemple, une étude transversale s'est intéressée à 1056 individus présentant *Chlamydia Pneumoniae*, *Helicobacter pylori*, CMV, Herpès Simplex Virus et le virus de l'hépatite A dans le sérum (105).

Elle conclut à l'absence de support pour l'étiologie infectieuse de l'athérosclérose.

Cependant, cette étude présente des limitations dans sa structure et dans son analyse statistique.

La question se pose quant à leur rôle dans la plaque d'athérome. Ont-ils des effets directs ou uniquement basés sur les biomarqueurs de l'inflammation ?

## C. EMERGENCE DE NOUVEAUX FACTEURS PREDISPOSANT A L'ATHEROSCLEROSE

Malgré les nombreuses études menées sur le sujet, le processus entraînant la formation de la plaque d'athérome n'est toujours pas identifié de manière fiable.

Beaucoup de facteurs de risque ont été identifiés mais une proportion significative de maladies coronovasculaires ne peut être expliquée par les facteurs de risques traditionnels (58).

C'est la raison pour laquelle de nouveaux facteurs prédisposant à l'athérosclérose sont en cours d'exploration.

### 1. L'athérosclérose comme maladie auto-immune

La différence entre la réponse immunitaire et la réponse auto-immune est difficile à appréhender (126).

Dans le sérum d'animaux auxquels on a induit l'athérosclérose, des chercheurs ont mis en évidence des anticorps contre le soi. De plus, la lésion de la paroi

vasculaire présente une infiltration lymphatique. Il a en outre été démontré que les auto-anticorps et les cellules T activées pouvaient par leurs seuls effets provoquer des pathologies tissulaires (126).

En outre, l'athérosclérose présente des facteurs communs avec certaines maladies auto-immunes. Nous avons déjà vu les liens entre l'athérosclérose et le diabète de type 1 ainsi que le lien présumé avec la polyarthrite rhumatoïde.

Des études ont montré que le polymorphisme d'un nucléotide de tyrosine phosphatase augmentait le risque de développement de cette maladie cardiovasculaire. Ce polymorphisme est aussi impliqué dans des maladies auto-immunes comme le diabète de type 1, la maladie de Crohn, la polyarthrite rhumatoïde ou encore le psoriasis.

De plus, les patients atteints de lupus érythémateux systémiques, une autre maladie auto-immune, ont un risque accru de développer une plaque d'athérome.

En outre, comme développé plus haut, lors du phénomène inflammatoire initiant la formation de la plaque d'athérome, un mécanisme auto-immun mettant en jeu le HPS intracellulaire se met en place (120) (126).

## 2. Le rôle du statut socio-économique

Pour Black, la situation psychosociale entraînerait un stress chronique chez 40% des patients atteints d'athérosclérose et ne présentant pas d'autres facteurs de risque(15).

D'après Steptoe (2007), le niveau social, notamment par le statut professionnel, est en relation avec la charge pathogène d'un individu (CMV, HSV-1, *Chlamydiae Pneumoniae*) (3). Comme vu plus haut, la charge pathogène pourrait avoir un rôle dans l'initiation de la maladie cardiovasculaire, d'elle-même ou par augmentation de l'état inflammatoire.

Pour Cohen (1998), Glaser (1985) et Stowe (2001), le stress psychosocial pourrait entraîner une plus grande susceptibilité aux nouvelles infections mais aussi à la réactivation des pathogènes latents comme les virus CMV et HSV-1 (3).

Cependant, aucune étude à ce jour ne relie la charge pathogène associée aux maladies cardiovasculaires et le stress psychosocial.

Une autre étude met en exergue la prévalence moindre de l'athérosclérose chez les individus à « meilleur niveau d'éducation » (66). De plus, la progression de la maladie serait plus lente.

Par ailleurs, une association a été trouvée entre la quantité de protéine CRP et les conditions socio-économiques chez des femmes exemptes de pathologies (23).

Une étude transversale menée chez 213 patientes atteintes de pathologies cardiovasculaires (43) en 2008 présentait le stress économique comme lié à l'élévation du niveau de CRP, d'IL-6 et d'IL-1.

Elle n'en concluait pas pour autant à un lien de causalité directe, mais plutôt à la possibilité pour le stress dû au statut socio-économique d'être un médiateur de l'inflammation et de la survenue d'évènements cardiovasculaires délétères.

Le stress, par le biais du système nerveux sympathique, activerait l'axe hypothalamo-pituitaire et le système rénine-angiotensine (15).

Cela entraînerait la synthèse et la mise en circulation de catécholamines, de corticostéroïdes, de glucagon, d'hormones de croissance ou encore d'homocystéine. Ces molécules influent sur l'activité cardiovasculaire ainsi que sur l'état endothélial.

De plus, elles induisent l'activation des macrophages et la synthèse de cytokines pro-inflammatoires dans le cadre d'une phase de réponse aiguë (15).

La réponse au stress peut entraîner une demande métabolique supérieure, mobilisant de l'énergie stockée dans la graisse abdominale, entraînant de l'obésité abdominale et de la dyslipidémie, deux facteurs du syndrome métabolique (111).

Le stress entraînerait en outre un phénotype « sédentaire » par action sur le cerveau (111), définie par de l'inactivité physique.

Les conditions de vie agissent sur les facteurs épigénétiques mais aussi directement sur la charge bactérienne et l'état inflammatoire. Or, dans la plupart des cas, l'environnement d'un individu et son niveau de vie sont conditionnés par son statut socio-économique.

Pour Sabbah(2008), le stress psychosocial et la charge allostatique, c'est-à-dire les variations subies par l'organisme, pourraient être le mécanisme liant le statut socio-économique et la santé générale et orale (94).

### 3. Le rôle des facteurs épigénétiques

Le mode et le lieu de vie pourraient donc impacter sur le potentiel inflammatoire et donc le risque de développer une plaque d'athérome chez un individu, en agissant directement sur la transcription de gènes.

L'essor de l'épigénétique a modifié la façon d'appréhender les mécanismes pathologiques, la susceptibilité individuelle et les différences de réponse aux traitements (60).

Les facteurs épigénétiques regroupent tous les changements hérités par la méiose et la mitose dans l'expression des gènes mais qui ne sont pas encodés par la séquence ADN (118).

Deux mécanismes agissant par réciprocity mutuelle sont en jeu. La modification du génome peut se faire d'une part par méthylation de l'ADN. Cela entraînera le silence du gène modifié par méthylation de la région promoteur, créant une interférence à l'accès du facteur de transcription. La protéine codée ne pourra donc pas être transcrite.

De la même façon, la déméthylation de transposons, séquences d'ADN mobiles, est responsable de cancer et de maladies par modification des régions transcrites (118).

D'autre part, la modification de l'histone, une molécule permettant la compaction de chromatine par électrostatisme, influe sur l'expression génétique. Si l'histone ne compacte plus de chromatine, plusieurs gènes pourront alors être transcrits.

Les modifications épigénétiques peuvent intervenir sur n'importe quel gène, dont ceux codant pour les médiateurs de l'inflammation (118).

Elles sont concentrées sur les gènes régulant la transcription, la croissance, le métabolisme, la différenciation et l'oncogenèse (13).

Ainsi, une modification sur l'allèle TNF-308A aurait une influence positive sur la survenue des maladies infectieuses

Certaines bactéries des complexes rouge et orange, comme par exemple *Camphylobacter Rectus*, ont la capacité de provoquer des modifications épigénétiques dans les cellules et les tissus (60). Cela se traduit en facilitation de la colonisation et de la dissémination des pathogènes, dérégulation des fonctions endothéliales et du métabolisme de l'hôte (par exemple : augmentation de la production de nutriments comme les carbohydrates qui agissent sur la croissance et la reproduction bactérienne).

Ces modifications ont un impact direct sur les indices cliniques de la parodontite et l'implication des facteurs de risque (60). C'est la raison pour laquelle chaque individu devrait recevoir un traitement individualisé, prenant en compte ces différents facteurs et leur intrication.

L'épigénome est influencé par des facteurs environnementaux durant toute la vie d'un individu, et ce dès la naissance (118).

Il y aurait une action importante de l'alimentation, notamment due aux folates, mais aussi de l'âge. Les stress environnementaux incluent aussi les toxines et les expositions aux bactéries et aux virus (13).

Des recherches sont en cours sur de vrais jumeaux pour déterminer les facteurs épigénétiques prédominants.

L'histoire personnelle d'un individu agit sur son immunité (97). En effet, les contraintes intra-spécifiques engendrées par l'environnement et la présence ou l'absence de bactérie joue sur l'épigénome et modifie sa balance immunitaire et donc sa réponse à une agression.

Les changements épigénétiques sont aussi importants que les modifications génétiques, et ont un rôle notable dans les maladies inflammatoires(60).

#### 4. Le polymorphisme génétique

Le polymorphisme se définit par l'expression phénotypique différente d'une même séquence génétique.

Il est dû à de petites molécules RNA non codantes appelées microRNA (miRNA) (Perri, 2012). Elles se lient pour former un complexe avec les ARN messagers (mRNA) pour réprimer la translation des gènes en protéine fonctionnelle ou dégrader le mRNA (83) (36) (24).

Elles ont été découvertes en 1993 dans la bactérie *Caenorhabditis elegans* (100). Depuis, 15000 miRNA ont été identifiées et cataloguées dans la base de données miRBase ([www.mirbase.org](http://www.mirbase.org)) (72).

Les miRNA sont des molécules cruciales pour un nombre conséquent de processus cellulaires (36) et régulent 30% de la translation du génome (82). Elles sont indispensables à la fonction cardiaque normale (36), au métabolisme des sucres et des lipides (100), à la différenciation cellulaire, à la réponse au stress et au contrôle de la prolifération et de l'apoptose (72). Elles sont donc associées au développement mais aussi à l'état pathologique comme l'inflammation, les infections ou encore les cancers (54).

Les miRNA sont exprimées de manière spécifique au sein d'un tissu (68). Leur niveau varie selon les organes et l'état pathologique ou sain.

Leur rôle est essentiellement intracellulaire, mais une influence plus large serait à étudier du fait de leur présence dans la circulation sanguine (Fichtlscherer 2011), lors par exemple du relargage de molécules après apoptose.

Ainsi, il serait envisageable de diagnostiquer le risque cardiovasculaire d'un patient en quantifiant des miRNA spécifiques circulants. En effet, lors de l'apoptose des cardiomyocytes à la suite d'un infarctus, de la troponine mais

aussi des miRNA associées à ces cellules cardiaques sont relâchés dans la circulation (36).

On peut donc retrouver un nombre de miRNA moins important chez les patients dont l'atteinte cardiovasculaire est stable que lors d'épisodes aigus. In vitro, ce taux plasmatique ne serait pas affecté par les facteurs confondants cliniques habituels, c'est-à-dire l'âge, le sexe, la fonction rénale et l'IMC (24). Ces molécules sont stables, reproductibles et présentes en dose suffisante dans le sérum pour être un élément diagnostique fiable (100). C'est un marqueur biologique hautement spécifique (68).

Dans son étude pilote, Perri montre qu'un seul miRNA peut avoir une influence sur un grand nombre d'expressions de gènes cibles. Ils pourraient ainsi partager des cibles de mRNA traduisant des gènes de l'inflammation et d'autres des gènes du métabolisme. Cela pourrait expliquer le lien ténu entre l'obésité et la prépondérance du syndrome inflammatoire.

De même, les miRNA induites par le stress nutritionnel chronique, liés à l'obésité, pourraient aussi moduler le processus inflammatoire des tissus parodontaux et affecter l'expression de la pathologie (83). On constate un taux plus important de miRNA spécifiques chez les patients atteints de parodontite, chez les patients obèses ainsi que chez les patients présentant ces deux pathologies (25). Cela pourrait être le chaînon manquant sur le lien moléculaire entre la parodontite et l'obésité.

Ces molécules sont encodées par 3% des gènes du génome humain (72) (54). Une perspective thérapeutique pourrait ainsi être la régulation de leur expression, que ce soit en l'augmentant ou en la diminuant (68).

## 5. CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Le rôle de la parodontite dans le processus menant à la formation et à la rupture de la plaque d'athérome n'est aujourd'hui pas complètement déterminé.

La maladie parodontale fait partie des nombreux biomarqueurs proposés pour expliquer la prévalence de l'athérosclérose chez des individus ne présentant pas de facteurs de risque conventionnels.

Pour le moment, seul le taux de CRP est un biomarqueur validé par des études RCT et des méta-analyses bien conduites et en nombre suffisant.

### 1. Les défauts de méthode et d'interprétation des résultats

Les recherches menées sur l'association de la parodontite et l'athérosclérose présentent pour la grande majorité des manquements dans la méthodologie et dans la structure de l'étude, ainsi que des biais inhérents.

De plus, les résultats sont présentés sous forme de ratios et de pourcentage ; les rendant difficiles à interpréter.

D'après Jean de Kervasdoué (26), une proportion, et donc un pourcentage, dépend des deux dénominateurs choisis.

Un risque relatif de 70% de risque en plus de développer l'athérosclérose lorsqu'un individu ne se brosse les dents moins de deux fois par jour n'est pas synonyme de risque absolu. Au contraire, les résultats entre un risque absolu et un risque relatif peuvent être tout simplement inverses, selon le dénominateur choisi et la manière de les exploiter.

Or, dans les études présentées, les dénominateurs ne sont jamais explicités.

Les études citées dans cette analyse présentaient toutes leurs résultats sous forme d'odd ratio.

L'odd ratio représente la division de l'occurrence d'un évènement dans un groupe par celle d'un autre groupe (45). Cette variable dépend donc de la constitution et de l'homogénéité de deux groupes distincts. Ce mode de comparaison manque de sensibilité, c'est-à-dire de vrais positifs, et de spécificité, c'est-à-dire de vrais négatifs.

Pour Glick (2007), il n'est donc pas suffisant pour caractériser la valeur prédictive d'un test diagnostique pour un patient.

En effet, beaucoup de cas sont générés lorsqu'un grand nombre de personnes sont exposés à un risque faible. A l'inverse, peu de cas s'intéressent à un faible échantillon exposé à un risque important (12).

D'autre part, les résultats des études sont biaisés par le nombre de définitions et de méthodes de mesure de la parodontite. Dans une revue systématique de 23 études d'une cohorte sur les conséquences de la parodontite sur les femmes

enceintes, 14 définitions et plus de 50 méthodes de mesures étaient utilisées (76).

Six définitions étaient liées à un résultat statistiquement significatif alors que les huit autres non. De même, seulement dix-sept méthodes de mesure démontraient un lien.

En outre, la prévalence de la parodontite chez la femme enceinte passait de 3,2% (Bosnjak,2000) à 70,8% (Goepfert, 2004) selon la définition de la maladie utilisée. Ce taux se trouve augmenté lors de l'utilisation de l'indice clinique de la perte d'attache (76).

Pour Tonetti et Claffey (2005), l'interprétation des données est difficile dans l'étude analytique de l'épidémiologie parodontale du fait de ces différences.

En outre, on remarque dans une méta-analyse que les études sur le sujet de l'athérosclérose et la parodontite montrent un lien plus consistant lorsque les recherches sont menées par des dentistes et non par des cardiologues ou des chercheurs indépendants.

De même, les recommandations sont le plus souvent valorisées et répandues avec l'aide financière ou logistique de grandes firmes, comme Colgate-Palmolive ou encore GABA.

Ces deux « Grands » de l'industrie ont un lien étroit avec l'hygiène et plus particulièrement avec l'odontologie. GABA ne commercialise d'ailleurs qu'uniquement des « produits d'hygiène bucco-dentaire de haute performance », vendus en pharmacie et parapharmacie, et donc susceptibles d'être prescrits par les dentistes à leurs patients.

Dans des communiqués de presse, le risque relatif présente un plus gros poids et donc un meilleur retour sur investissement que le risque absolu, qui souvent frôle à peine les 1% d'amélioration.

Il n'y a donc pas de mensonge, du fait du contrôle des résultats et de l'information, mais plutôt un détournement de la vérité en faveur de la cause soutenue.

Les résultats des études sont donc interprétables à l'infini selon ce qu'on veut les voir dire.

En effet, que ce soit pour des raisons politiques ou financières, chacun peut voir un intérêt dans la diffusion d'études aux résultats « chocs » pour potentialiser leurs propres initiatives.

## 2. Le rôle de l'inflammation

Une forte association existe entre l'inflammation systémique et un grand nombre de maladies comme les pathologies cardiovasculaires, le diabète,

l'arthrite, les cancers ou encore la démence et les autres pathologies liées à l'âge (59)

L'inflammation chronique serait la composante systémique de la maladie parodontale, avec un effet majeur négatif sur la santé générale (59). De même, la parodontite est potentialisée par l'état inflammatoire général.

Pour Gurav, la parodontite est une affection de bas grade capable d'engendrer une inflammation systémique pouvant influencer sur l'état général (50).

Ce lien de réciprocité sous-tend la nécessité de la prise en charge des patients dans un cadre pluridisciplinaire (59).

Dans la classification des maladies parodontales de 1999, la parodontite pouvait être « la manifestation de maladies systémiques » (7). En effet, elle pourrait être la conséquence d'au moins 16 pathologies associées à une diminution de la résistance de l'hôte aux infections ou à l'augmentation de la susceptibilité à la complication des infections.

### 3. La nécessité d'évaluer le bénéfice des recommandations

Cependant, tous les professionnels de santé, qu'ils soient dentistes ou médecins, sont tenus de mettre continuellement à jour leurs connaissances pour que leurs pratiques soient en accord avec les « données acquises de la science », à l'unique condition que celles-ci soient bénéfiques au patient (45).

Plusieurs questions se posent alors. Tout d'abord, comment juger, si ce n'est en suivant les recommandations, qu'une donnée est « acquise » scientifiquement ?

Il serait logique de penser qu'une donnée devient un paradigme à partir du moment où le niveau de preuve et d'évidence des recommandations atteint le gold standard 1A. Cependant, en cardiologie par exemple, seulement 11,5% des recommandations possèdent ce grade.

Les paradigmes sont souvent mal acceptés ou tout simplement rejetés avant de devenir des normes. Cela dépend avant tout de l'opinion des agences de publicité, des financements ainsi que tous les moyens d'information disponibles modulant l'opinion publique (99), et non plus de la preuve scientifique.

Dans un second temps, à quel point le traitement parodontal est « bénéfique » pour le patient cardiaque ?

En effet, au cours d'un traitement chirurgical, nécessaire selon les recommandations pour éradiquer *P gingivalis* et *A actinomycetemcomitens*, va engendrer une bactériémie importante. Et ce serait du fait des bactériémies que ces bactéries orales arriveraient dans la lésion athéromateuse.

De plus, la plupart des maladies multifactorielles ne trouvent pas d'amélioration au traitement d'une seule cause.

Il est donc important de prendre en compte le rapport bénéfice risque avant de commencer un traitement à vie de la parodontite, chez des patients qui subissent dans un cadre général déjà de nombreuses médications et interventions chirurgicales.

En outre, pour Miyamoto et Loesche, l'efficacité des surfaçages sur le ralentissement de la perte des dents n'est pas scientifiquement établie (79).

De même, dans une revue systématique menée par Hujoel en 2005, aucune évidence n'avait été démontrée quant à la prévention et le contrôle de la maladie parodontale par l'hygiène orale, alors que c'est la base même de l'approche de la thérapeutique parodontale (57).

Pour Pickett, suivre les recommandations serait de plus coûteux en termes de temps et d'argent pour les patients et les laboratoires (85).

Pour Groopman (47), la question est de savoir s'il faut imposer ou suggérer les recommandations de pratique clinique.

En effet, les recommandations en matière de prothèses de hanche ou de genou, et d'infarctus du myocarde n'ont pas amélioré le mode de vie des patients. Ceux traités selon « les bonnes pratiques » ne se portent, en moyenne, pas mieux que les autres.

Pour la parodontite comme pour l'athérosclérose, un changement de style de vie est recommandé dans l'observance du traitement.

Pour Sheiham et Watt, cette recommandation est particulièrement liée à la dentisterie (101). Or, le style de vie est surtout associé au statut socio-économique. Ce serait donc plutôt un indicateur des autres facteurs de risque liés à la structure sociale.

*The Common Risk/Health Factor Approach* distingue les différents aspects d'une pathologie pour diminuer les facteurs de risque et potentialiser les facteurs de santé.

Le statut socio-économique est considéré comme « difficilement modifiable » et « trop politisé ». Le climat politique et scientifique favorise donc l'individualisme et la concentration des études sur la microbiologie (12).

Pour Baelum et Lopez, l'épidémiologie est aujourd'hui plus concernée par les relations entre les facteurs de risque que de leur origine et de leur implication en santé publique.

#### 4. Des paradigmes en pleine évolution

L'essor des maladies cardiovasculaires est pour la plupart des chercheurs et des experts à mettre en parallèle avec les facteurs de risque alimentaires, de mode de vie et environnementaux associés au monde moderne développé (6).

Cependant, des scanners tomographiques réalisés en 2011 (6) et en 2013 (108) sur respectivement 52 et 137 momies d'époques, de populations géographiques et de castes sociales différentes ont montré la présence de calcifications artérielles dans 30% à 40% des individus.

Ces individus avaient comme point commun un âge avancé lors de leur décès. La prévalence de la pathologie ne s'est pas trouvée associée aux périodes historiques plus récentes (6).

L'athérosclérose ne serait donc pas liée au mode de vie actuel, mais serait plutôt une maladie liée à l'âge. En effet, la réponse inflammatoire bénéfique pendant l'enfance pour la protection contre les infections pourrait avoir des effets cardiovasculaires néfastes à un âge avancé (6).

Le rôle du polymorphisme et de l'épigénétique, créant des modifications du phénotype qui s'additionnent tout au long de la vie serait donc des axes de recherches privilégiés pour appréhender cette pathologie et le processus inflammatoire associé.

##### 5. Implication pour le chirurgien-dentiste

Toutefois, si la parodontite a un rôle avéré dans le développement et l'aggravation de l'athérosclérose, quel que soit le mécanisme en cause, le chirurgien dentiste a l'obligation de connaître ce risque et d'agir sur le facteur d'association à son échelle.

De nouvelles études devront être menées pour caractériser ce lien, ainsi que les effets et le rôle du traitement de la maladie parodontale sur l'athérosclérose.

En effet, malgré le nombre important de recherches menées sur ce sujet, aucune ne satisfait pleinement aux critères de qualité des publications scientifiques.

Il faudrait alors effectuer des études randomisées sur un échantillon représentatif de la population exposée au risque, avec des examinateurs indépendants.

Les nouvelles études auront pour but de déterminer l'association de causalité entre les deux maladies en suivant les critères de Bradford Hill (114), à savoir l'association épidémiologique, la plausibilité biologique et l'impact du soin d'une maladie sur l'autre (114).

C'est seulement grâce aux résultats de telles études que le chirurgien dentiste pourra prendre les décisions thérapeutiques adéquates dans sa pratique clinique.

## GLOSSAIRE

**16sRNA** : constituant ARN de la petite sous-unité ribosomique de 30S des procaryotes, permettant de faire des études de phylogénie entre plusieurs espèces après séquençage et comparaison de leurs séquences (121).

**ACTH** : Adrenocorticotropie hormone

**ADN** : Acide Désoxyribo Nucléique

**CMV** : Cytomégalovirus

**CRP** : Protéine C-Réactive, biomarqueur de l'inflammation

**Foam cell** : macrophage spumeux

**Gram** : technique de coloration reposant sur les caractéristiques membranaires et de paroi de la bactérie permettant la classification bactérienne.

**HDL**: High Density Lipoprotein

**Hémodynamie** : variation du flux sanguin

**HSP**: heat shock protein

**HSV**: herpes simplex virus

**ICAM** : InterCellular Adhesion Molecule

**IFN** : Interférons

**Ig** : Immunoglobuline

**IL** : Interleukines

**IMC**: indice de masse corporelle

**IRF**: interferon regulatory transcription factor

**MCP**: Monocyte chemoattractant protein

**M-CSF**: Macrophage colony-stimulating factor

**MIF**: Macrophage migration inhibitory factor

**NF**: Facteur Nucléaire

**OMS** : organisation mondiale de la santé

**OxLDL**: oxidised Low-Density Lipoprotein

**PAMP**:pathogen-associated molecular patterns

**PDGF** : platelet-derived growth factor

**Pléiotropique** : qualifie un gène ou une protéine qui détermine plusieurs caractères phénotypiques

**PRP**: pattern recognition receptor

**RCT**: Randomized Control Trials

**TLR**: Toll Like Receptor

**TGF**:Tumor Growth Factor

**TNF**: Tumor necrosis factor

**VCAM**: vascular cell adhesion molecule

**VEGF**: Vascular endothelial growth factor

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

**1. ABDALLAOUI L, BOUZIANE A et ENNIBI OK.**

Evolution of concepts in periodontology. Part 1: Evolution of etiopathogenic concepts.

Rev Odontostomatol 2007;**36**:87-99.

**2. AHMED N, TENGURIA S et NANDANWAR N.**

Helicobacter pylori – a seasoned pathogen by any other name.

Gut Pathog 2009;**1**:24.

**3. AIELLO AE, DIEZ-ROUX A, NOONE AM et coll.**

Socioeconomic and psychosocial gradients in cardiovascular pathogen burden and immune response: The multi-ethnic study of atherosclerosis.

Brain Behav Immun 2009;**23**(5):663–671.

**4. AIELLO AE et SIMANEK AM.**

Cytomegalovirus and immunological aging: The real driver of HIV and heart disease?

J Infect Dis 2012;**205**(12):1772-1174.

**5. AKHTER Y, AHMED I, DEVI SM et AHMED N.**

The co-evolved Helicobacter pylori and gastric cancer: trinity of bacterial virulence, host susceptibility and lifestyle.

Infect Agents Cancer 2007;**2**:2.

**6. ALLAM AH, THOMPSON RC, WANN S et coll.**

Atherosclerosis in ancient Egyptian mummies.

J Am Coll Cardiol 2011;**4**:315-327.

**7. ARMITAGE GC.**

Periodontal diagnoses and classification of periodontal diseases.

Periodontol 2000 2004;**34**:9-21.

**8. AVERY CL, LOEHR LR, BAGGET C et coll.**

The population burden of heart failure attributable to modifiable risk factors: the ARIC study.

J Am Coll Cardiol 2012;**60**(17):1640-1646.

**9. AVILA M, OJCIUS DM et YILMAZ O.**

The oral microbiota : Living with a permanent guest.

**DNA and cell biology 2009;28**(8):405-411.

**10. AZIZ RK.**

The case for biocentric microbiology.

Gut Pathog 2009;**1**(1):16.

**11. AZIZ RK.**

A hundred-year-old insight into the gut microbiome!  
*Gut Pathog* 2009;**1**(1):21.

**12. BAELUM V et LOPEZ R.**

Periodontal epidemiology: towards social science or molecular biology?  
*Community Dent Oral Epidemiol* 2004;**32**(4):239-249.

**13. BARROS SP et OFFENBACHER S.**

Epigenetics: connecting environment and genotype to phenotype disease.  
*J Dent Res* 2009;**88**(5):400-408.

**14. BIRBEN E, SAHINER UM, SACKESEN C et coll.**

Oxidative stress and antioxidant defense.  
*World Allergy Organ J* 2012;**5**(1):9-19.

**15. BLACK PH et GARBUTT LD.**

Stress, inflammation and cardiovascular disease.  
*Psychosomat Res* 2002;**52**(1) :1-23.

**16. BLASI C.**

The autoimmune origin of atherosclerosis.  
*Atherosclerosis* 2008;**201**:17-32.

**17. BLASI C, KIM E et KNOWLTON AA.**

Improved metabolic control in diabetes, HSP60, and proinflammatory mediators.  
Autoimmune disease 2012.  
<http://www.hindawi.com/journals/ad/2012/346501/>

**18. BOURGEOIS D et BAEHNI P.**

Surveillance, épidémiologie et maladies parodontales.  
*Encycl Médi-Chir(Paris), odontologie*, 23-444-A-10, 2002,**6p**.

**19. BOURGEOIS D et BOUCHARD P.**

Epidemiology of periodontal status in dentate adults in France 2002-2003.  
*J Periodont Res* 2007;**42**(3):219-227.

**20. CAVAGNA L, BOFFINI N, CAGNOTTO G et coll.**

Atherosclerosis and rheumatoid arthritis: More than a simple association.  
*Mediators of Inflammation* 2012.  
<http://www.hindawi.com/journals/mi/2012/147354/>

**21. CHAPPLE ILC et GENCO R.**

Diabetes and periodontal diseases: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases.  
*J Periodontol* 2013;**84**(suppl 4):106-112.

**22. CHARAKIDA M, TOUSOULIS D et STEFANADIS C.**

Early atherosclerosis in childhood: Diagnostic approaches and therapeutic strategies.

*Int J Cardiol* 2006;**109**(2):152-159.

**23. CLARK CR, RIDKER PM, OMMERBOM MJ et coll.**

Cardiovascular inflammation in healthy women: multilevel associations with state-level prosperity, productivity and income inequality.

*BMC Public Health* 2012;**12**:211.

**24. CORSTEN MF, DENNERT R, JOCHEMS S et coll.**

Circulating MicroRNA-208b and MicroRNA-499 reflect myocardial damage in cardiovascular disease.

*Circ Cardiovasc Genet* 2010;**3**(6):499-506.

**25. D'AIUTO F et SUVAN J.**

Obesity, inflammation, and oral infections : Are microRNAs the missing link?

*J Dent Res* 2012;**91**(1):5-7.

**26. DE KERVASDOUE J.**

La peur est au-dessus de nos moyens.

Paris : Plon, 2011.

**27. DE OLIVIERA C, WATT R et HAMER M.**

Toothbrushing, inflammation, and risk of cardiovascular disease: results from Scottish Health Survey.

*Br Med J* 2010;**340**:c2451.

**28. DETHLEFSEN L, MC FALL-NGAI M et RELMAN DA.**

An ecological and evolutionary perspective on human-microbe mutualism and disease.

*Nature* 2007;**449**:811-818.

**29. DIETRICH T, SHARMA P, WALTER C et coll.**

The epidemiological evidence behind the association between periodontitis and incident atherosclerotic cardiovascular disease.

*J Periodontol* 2013;**84**(suppl 4):S70-S84.

**30. DIVARIS K, MONDA KL, NORTH KE et coll.**

Genome-wide association study of periodontal pathogen colonization.

*J Dent Res* 2012;**91**(Suppl 7):21S-28S.

**31. EBRAHIMI A, NABIPOUR I, VAHDAT K et coll.**

High sensitivity C-reactive protein is associated with the metabolic syndrome independent to viral and bacterial pathogen burden.

*Diabetes Res Clin Pract* 2009;**84**(3):296-302.

- 32. ELTER JR, HINDERLITER AL, OFFENBACHER S et coll.**  
The effects of periodontal therapy on vascular endothelial function: A pilot trial.  
Am Heart J 2006;**151**(1):47.
- 33. EPSTEIN SE, ZHU J, NAJAFI AM et BURNETT MS.**  
Contemporary Reviews in cardiovascular medicine.  
Circulation 2009;**119**:3133-3141.
- 34. EPSTEIN SE, ZHU J, BURNETT MS et coll.**  
Infection and atherosclerosis , potential roles of pathogen burden and molecular mimicry.  
Arterioscler Thromb Vasc Biol 2000;**20**(6):1417-1420.
- 35. EVANS JF et RAGOLIA L.**  
Systemic and local ACTH produced during inflammatory states promotes osteochondrogenic mesenchymal cell differentiation contributing to the pathologic progression of calcified atherosclerosis.  
Med Hypotheses 2012;**79**(6):823-826.
- 36. FICHTLSCHERER S, ZEIHNER AM et DIMMELER S.**  
Circulating microRNAs: biomarkers or mediators of cardiovascular diseases?  
ArteriosclerThromb Vasc Biol 2011;**31**(11):2383-2390.
- 37. FILOCHE S, WONG L et SISSONS CH.**  
Oral Biofilms: Emerging Concepts in Microbial Ecology.  
J Dent Res 2010;**89**(1):8-18.
- 38. FOXMAN B.**  
Contributions of molecular epidemiology to the understanding of infectious disease transmission, pathogenesis, and evolution.  
**Ann Epidemiol 2007**;**17**(2):148-156.
- 39. FOXMAN B, GOLDBERG D, MURDOCK C et coll.**  
Conceptualizing human microbiota: From multicelled organ to ecological community.  
**Interdiscip Perspect Infect Dis 2008**;**2008**:613979.
- 40. FRIEDWALD VE, KOMMAN KS, BECK JD et coll.**  
Editors' Consensus : Periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease.  
AM J Cardiol 2009;**104**:59-68.
- 41. FRUCHART JC.**  
Lipides et lipoproteines, recherche fondamentale.  
Lettre Cardiol 1999;**305**:31-34.
- 42. GANDHI S, NARULA N, MARSHALL J et FARKOUH M.**  
Are patients with inflammatory bowel disease at increased risk of coronary artery disease?

Am J Med 2012;**125**(10):955-962.

**43. GEMES K, AHNVE S et JANSZKY I.**

Inflammation a possible link between economical stress and coronary heart disease.

Eur J Epidemiol 2008;**23**(2):95-103.

**44. GIRAL P.**

Athérome : anatomie pathologique, physiopathologie, épidémiologie et facteurs de risque, prévention.

Rev Prat 1998;**48**(1):99-106.

**45. GLICK M.**

Risky liaisons, What is the relationship between oral conditions and nonoral diseases?

J Am Dent Assoc 2007;**138**(8):1056-1060.

**46. GLOWINSKA-OLSZEWSKA B, MONIUSZKO M, HRYNIEWICZ A et coll.**

Relationship between circulating endothelial progenitor cells (EPCs) and endothelial dysfunction in children with type 1 diabetes - a novel paradigm of early atherosclerosis in high-risk young patients.

[Eur](#) J Endocrinol 2013;**168**(2):153-161.

**47. GROOPMAN J.**

Health care : who knows “best”?

The NY Review, January 14, 2010.

<http://www.nybooks.com/articles/archives/2010/feb/11/health-care-who-knows-best/>?

**48. GUARNER F.**

Prebiotics, probiotics and helminthes: the “natural” solution?

Dig Dis 2009; **27**(3):412-417.

**49. GUARNER F, BOURDET-SICART R, BRANDTZAEG P et coll.**

Mechanism of disease: the hygiene hypothesis revisited.

Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol 2006;**3**(5):275-284.

**50. GURAV AN.**

Periodontitis and insulin resistance: casual or causal relationship?

Diabetes Metab J 2012;**36**(6):404-411.

**51. HANSON GK et HERMANSSON A.**

The immune system in atherosclerosis.

Nat Immunol 2011;**12**(3):204-212.

**52. HASHEMI M, AFSHANI MR, MANSOURIAN M et coll.**

Association of particulate air pollution and secondhand smoke on endothelium-dependent brachial artery dilation in healthy children.

J Res Med Sci 2012;**17**(4):317–321.

**53. HELFAND M, BUCKLEY DI, FREEMAN M et coll.**

Emerging risk factors for coronary heart disease: A summary of systematic reviews conducted for the U.S. preventive services task force.  
Ann Intern Med 2009;**151**(7):496-507.

**54. HENNESSY E et O'DRISCOLL L.**

Molecular medicine of microRNAs: structure, function and implications for diabetes.  
Expert Rev Mol Med 2008;**10**:e24.

**56. HORSWILL AR, STOODLEY P, STEWART PS et PARSEK MR.**

The effect of chemical, biological, and physical environment on quorum sensing in structured microbial communities.  
Anal Bioanal Chem 2007;**387**(2):371-380.

**57. HUJOEL PP, CUNHA-CRUZ J, LOESCHE WJ et ROBERTSON PB.**

Personal oral hygiene and chronic periodontitis: a systematic review.  
Periodontol 2000 2005;**3**:29-34.

**58. HUMPHREY L., FU R, BUCKLEY DI et coll.**

Periodontal disease and coronary heart disease incidence: A systematic review and meta-analysis.  
J Gen Intern Med 2008;**23**(12):2079-2086.

**59. IACOPINO AM.**

What is the role of inflammation in the relationship between periodontal disease and general health?  
J Can Dent Assoc 2008;**74**(8):695.

**60. IACOPINO AM.**

Epigenetics : new explanations for old problems?  
J Can Dent Assoc 2010;**76**:76.

**61. ITABE H.**

Oxidized low-density lipoprotein as a biomarker of in vivo oxidative stress: from atherosclerosis to periodontics.  
J Clin Biochem Nutr 2012;**51**:1-8.

**62. JALALI MJ et PHADKE MS.**

Assessment of endothelial dysfunction in health and disease; using various parameters.  
Ind J Clin Biochem 2011;**26**(4):407-412.

**63. JENKINS W et KINANE D.**

Epidémiologie des maladies parodontales.  
Réal Clin 2003;**14**(3):253-265.

**64. JUONALA M, VIIKARI JS et RAITAKARI OT.**

Main findings from the prospective Cardiovascular Risk in Young Finns Study.  
Curr Opin Lipidol 2013;**24**(1):57-64.

**65. KEBSCHULL M, DEMMER RT et PAPAPANOU PN.**

“Gum bug, leave my heart alone!”—epidemiologic and mechanistic evidence linking periodontal infections and atherosclerosis.  
J Dent Res 2010; **89**(9):879-902.

**66. KESTILA P, MAGNUSSEN CG, VIIKARI JS et coll.**

Socioeconomic status, cardiovascular risk factors, and subclinical atherosclerosis in young adults: the cardiovascular risk in Young Finns Study.  
Arterioscler Thromb Vasc Biol 2012;**32**(3):815-821.

**67. KHALAF H et BENGTSOON T.**

Altered T-cell responses by the periodontal pathogen *Porphyromonas gingivalis*.  
PLoS One 2012;**7**(9):e45192.

**68. KOLFSCHOTEN IG, ROGGLI E, NESCA V et REGAZZI R.**

Role and therapeutic potential of microRNAs in diabetes.  
Diabetes Obes Metab 2009;**11**(supp 4):118-129.

**69. KOREN O, SPOR A, FELIN J et coll.**

Human oral, gut and plaque microbiota in patients with atherosclerosis.  
Proc Nat Acad Sci 2011;**108**:4592-4598.

**70. KOZAROV E.**

Bacterial invasion of vascular cell types: vascular infectiology and atherosclerosis.  
Future Cardiol 2012;**8**(1):123–138.

**71. KOZAROV E et GRBIC J.**

In : KOZAROV E, ed Periodontal disease, a clinician’s guide  
Sydney : Dr Jane Manakil, 2012

**72. LADOMERY MR, MADDOCKS DG et WILSON ID.**

MicroRNAs: their discovery, biogenesis, function and potential use as biomarkers in non-invasive prenatal diagnostics.  
Int J Mol Epidemiol Genet 2011;**2**(3):253-260.

**73. LINDEN GJ et HERZBERG MC.**

Periodontitis and systemic diseases: a record of discussions of working group 4 of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases.  
J Periodontol 2013;**84**(suppl 4):S20-S23.

**74. LING Z, KONG J, JIA P et coll.**

Analysis of Oral microbiota in children with dental caries by PCR-DGGE and barcoded pyrosequencing.

Microb Ecol 2010;**60**(3):677-690.

**75. LUQUE A, TURU MM, ROVIRA N et coll.**

Early atherosclerotic plaques show evidence of infection by Chlamydia pneumonia.

Front Biosci 2012;**4**:2423-2432.

**76. MANAU C, ECHEVERRIA A, AGUEDA A et coll.**

Periodontal disease definition may determinate the association between periodontitis and pregnancy outcomes.

J Clin Periodontol 2008;**35**(5):385-397.

**77. MILLER JD, CHU Y, CASTANEDA LE et coll.**

Vascular function during prolonged progression and regression of atherosclerosis in mice.

Arterioscler Thromb Vasc Biol 2013;**33**(3):459-465.

**78. MIOSSEC P.**

Physiopathologie de l'inflammation.

Rev Prat 2003;**53** :1-7.

**79. MIYAMOTO T, KUMAGAI T et JONES JA.**

Compliance with periodontal maintenance may be associated with increased tooth loss.

J Periodontol 2006;**77**(2):223-232.

**80. OFFENBACHER S, BARROS SP et BECK JD.**

Rethinking periodontal inflammation.

J Periodontol 2008;**79**(suppl 8):1577-1584.

**81. OFFENBACHER S, BECK JD, MOSS K et coll.**

Results from the Periodontitis and Vascular Events (PAVE) Study: A pilot multicentered, randomized, controlled trial to study effects of periodontal therapy in a secondary prevention model of cardiovascular disease.

J Periodontol 2009;**80**(2):190–201.

**82. PANDEY AK, AGARWAL P, KAUR K et DATTA M.**

MicroRNAs in diabetes: Tiny players in big disease.

Cell Physiol Biochem 2009;**23**(4 6):221-232.

**83. PERRI R, NARES S, ZHANG S et coll.**

MicroRNA modulation in obesity and periodontitis.

J Dent Res 2012;**91**(1):33-38.

- 84. PHILIPS DIW, JONES A et GOULDEN PA.**  
Birth weight, stress, and the metabolic syndrome in adult life.  
Ann N.Y. Acad Sci 2006;**1083**:28-36.
- 85. PICKETT F.**  
Editor's Consensus Report : periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease.  
Am J Cardiol 2010;**105**(3):424-425.
- 86. PIHLSTROM BL, MICHALOWICZ BS et JOHNSON NW.**  
Periodontal diseases.  
Lancet 2005;**366**(9499):1809-1820.
- 87. PICONI S, TRABATTONI D, LURAGHI C et coll.**  
Treatment of periodontal disease results in improvements in endothelial dysfunction and reduction of the carotid intima-media thickness.  
FASB Journal 2009;**23**(4):1196-1205.
- 88. PRASAD A, ZHU J, HALOX JPJ et coll.**  
Predisposition to atherosclerosis by infections, role of endothelial dysfunction.  
Circulation 2002;**106**(2):184-190.
- 89. RAMIREZ JH, ACRE RM et CONTRERAS A.**  
Periodontal treatment effects on endothelial function and cardiovascular disease biomarkers in subjects with chronic periodontitis: protocol for a randomized clinical trial.  
Trials 2011;**12**:46.
- 90. RENARD C et VAN OBBERGHEN E.**  
Role of diabetes in atherosclerotic pathogenesis. What have we learned from animals modele.  
Diabetes Metab 2006;**32**(1):15-29.
- 91. REYES L, HERRERA D, KOZAROV E et coll.**  
Periodontal bacterial invasion and infection: contribution to atherosclerotic pathology.  
J Periodontol 2013;**84**(suppl 4):S30-S50.
- 92. ROOK GAW.**  
Review series on helminthes, immune modulation and the hygiene hypothesis: The broader implications of the hygiene hypothesis.  
Immunology 2008;**126**(1):3-11.
- 93. ROSENFELD ME et CAMPBELL LA.**  
Pathogens and atherosclerosis: update on the potential contribution of multiple infectious organisms to the pathogenesis of atherosclerosis.  
Thromb Haemost 2011;**106**(5):858-867.

- 94. SABBAH W, WATT RG, SHEIHAM A et TSAKOS G.**  
Effects of allostatic load on the social gradient in ischaemic heart disease and periodontal disease: evidence from the Third National Health and Nutrition Examination Survey.  
J Epidemiol Community Health 2008;**62**(5):415-420.
- 95. SAMSON S, MUNDKUR L et KAKKAR VV.**  
Immune Response to Lipoproteins in Atherosclerosis.  
Cholesterol 2012.  
<http://www.hindawi.com/journals/chol/2012/571846/>
- 96. SCHENKEIN HA et LOOS BG.**  
Inflammatory mechanisms linking periodontal diseases to cardiovascular diseases.  
J Periodontol 2013;**84**(suppl 4):S51-S69.
- 97. SCHULENBURG H, KURTZ J, MORET Y et SIVA-JOTHY MT.**  
Introduction. Ecological immunology.  
Phil Trans R Soc B 2009;**364**:3-14.
- 98. SEKIROV I et FINLAY BB.**  
Human and microbe: united we stand.  
**Nature Med, 2006;12(7):736-737.**
- 99. SELSIK P, DRAY X, SOKOL H et MARTEAU P.**  
Is there any place for alimentary probiotics, prebiotics or synbiotics, for patients with inflammatory bowel disease?  
Mol Nutr Food Res 2008;**52**(8):906-912.
- 100. SHANTIKUMAR S, CAPORALI A et EMANUELI C.**  
Role of microRNAs in diabetes and its cardiovascular complications.  
Cardiovasc Res 2012;**93**(4):583–593.
- 101. SHEIHAM A et WATT RG.**  
The Common Risk Factor Approach: a rational basis for promoting oral health.  
**Community Dent Oral Epidemiol 2000;28(8):399-406.**
- 102. SANY J.**  
La polyarthrite de l'adulte.  
Paris : John Libbey Eurotext, 1990.
- 103. SIMPSON TC, NEEDLEMAN I, WILD SH et coll.**  
Treatment of periodontal disease for glycaemic control in people with diabetes.  
Cochrane Database Syst Rev 2010;**12**(5):CD004714.
- 104. STEINERT M, HENTSCHEL U et HACKER J.**  
Symbiosis and pathogenesis : Evolution of the microbe-host interaction.  
Naturwissenschaften 2000;**87**:1-11.

**105. SZKLO M, DING J, TSAI MY et coll.**

Individual pathogens, pathogen burden, and markers of subclinical atherosclerosis: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis.  
J Cardiovasc Med (Hagerstown) 2009;**10**(10):747–751.

**106. TELES R et WANG C.**

Mechanisms involved in the association between periodontal diseases and cardiovascular disease.  
Oral Dis 2011;**17**(5):450–461.

**107. THOMOPOULOS C, TSIOUFIS C, SOLDATOS N et coll.**

Periodontitis and coronary artery disease: a questioned association between periodontal and vascular plaque.  
Am J Cardiovasc Dis 2011;**1**(1):76-83.

**108. THOMPSON RC, ALLAM AH, LOMBARDI GP et coll.**

Atherosclerosis across 4000 years of human history: the Horus study of four ancient populations.  
Lancet 2013;**381**(9873):1211-1222.

**109. TONETTI MS et VAN DYKE TE.**

Periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease: consensus report of the Joint EFP/AAPWorkshop on Periodontitis and Systemic Diseases.  
J Periodontol 2013;**84**(suppl 4):S24-S29.

**110. TREVISAN M et DOM J.**

The relationship between periodontal disease and cardiovascular disease.  
Medit J Hemat Infect Dis 2010;**2**(3):e2010030.

**111. TSATSOULIS A et FOUNTOULAKIS S.**

The protective role of exercise on stress system dysregulation and comorbidities.  
Ann N.Y. Acad Sci 2006;**1083**:196-213.

**112. TSIOUFIS C, KASIAKOGIAS A, THOMOPOULOS C et STEFANADIS C.**

Periodontitis and blood pressure: the concept of dental hypertension.  
J Clin Periodontol 2011;**38**(11):1021-1028.

**113. VAHDAT K, AZIZI F, ZANDI Ket coll.**

Chronic inflammation is correlated with percentage of body fat independent of the burden of infection.  
Inflammation 2012;**35**(4):1322-1329.

**114. VAN DYKE TE et JAN VAN WINKELHOFF A.**

Infection and inflammatory mechanisms.  
J Periodontol 2013;**84**(suppl 4):S1-S7.

**115. VAN VARIK BJ, RENNENBERG RJM, REUTELINGSPERGER CP et coll.**  
Mechanisms of arterial remodeling : lessons from genetic diseases.  
Frontiers Geneti 2012;**3**(290):1-12.

**116. WADE WG.**

Has the use of molecular methods for the characterization of the human oral microbiome changes our understanding of the role of bacteria in pathogenesis of periodontal disease?  
J Clin Periodontol 2011;**38**(suppl 11):7.

**117. WATT RG et MARINHO VC.**

Does oral health promotion improve oral hygiene and gingival health?  
Periodontol 2000 2005;**37**:35-47.

**118. WILSON AG.**

Epigenetic regulation of gene expression in the inflammatory response and relevance to common diseases.  
J Periodontol 2008;**79**(8):1514-1519.

**119. WIMMER G et PIHLSTROM BL.**

A critical assessment of adverse pregnancy outcome and periodontal disease.  
J Clin Periodontol 2008;**35**(suppl 8):380-397.

**120. WOO PC, LAU SK, TENG JL et coll.**

Then and now: use of 16S rDNA gene sequencing for bacterial identification and discovery of novel bacteria in clinical microbiology laboratories.  
Clin Microbiol Infect 2008;**14**(10):908-934.

**121. WOESE CR et FOX GE.**

Phylogenetic structure of the prokaryotic domain: the primary kingdom.  
Proceed Nat Acad Sci 1977;**74**(11):5088-5090.

**122. YAKOB M, SODER B, MEUMAN JH et coll.**

*Prevotella nigrescens* and *Porphyromonas gingivalis* are associated with signs of carotid atherosclerosis in subjects with and without periodontitis.  
J Periodont Res 2011;**46**:749–755.

**123. YU T, YI Y, YAND Y et coll.**

The pivotal role of TBK1 in inflammatory responses mediated by macrophages.  
Mediators of Inflammation 2012.  
<http://www.hindawi.com/journals/mi/2012/979105/>

**124. ZANOLI L, CANNAYO M, RASTELLI S et coll.**

Arterial stiffness is increased in patients with inflammatory bowel disease.  
[J Hypertens](#) 2012;**30**(9):1775-1781.

**125. ZHU J, QUYYUMI AA, NORMAN JE et coll.**

Effects of total pathogen burden on coronary artery disease risk and C-Reactive Protein levels.

Am J Cardiol 2000;**85**(2):140-146.

**126. ZIEBOLZ D, PABEL SO, LANGE K et coll.**

Clinical periodontal and microbiologic parameters in patients with rheumatoid arthritis.

J Periodontol 2011;**82**(10):1424-1432.

**BIVAUD (Cindy)** Parodontite et Athérosclérose 68f. ; ill. ; 126 ref. ; 30 cm (Thèse Chir. Dent. ; Nantes ; 2012)

## **RESUME**

L'athérosclérose est une maladie inflammatoire chronique dont la manifestation histopathologique, la dysfonction endothéliale, découle d'une multitude de processus épi-génétiques, génétiques, cellulaires et moléculaires. L'hypercholestérolémie, le syndrome métabolique et le tabagisme sont ses trois facteurs de risque principaux dont cependant bon nombre de malades ne sont pas porteurs.

Parmi la centaine de facteurs émergents, la parodontite est considérée comme marqueur biologique par de nombreux auteurs et par plusieurs consensus professionnels internationaux.

Si effectivement elle partage avec l'athérosclérose les caractères de l'inflammation chronique et les facteurs de risque, l'analyse de la littérature qualifie toutefois insuffisant le niveau de preuve pour soutenir l'hypothèse énoncée et pour affirmer que le traitement de l'une aura un effet bénéfique sur l'autre.

De plus, l'intrication de ces deux affections avec certaines maladies auto-immunes, avec l'épi-génétique, le polymorphisme génétique, le statut socio-économique, et la quasi-ignorance de leurs possibles interactions ne permettent pas de conclure.

L'athérosclérose (Thompson et al. *The Lancet* 2013;381:1211-1222) et la parodontite [Jenkins et Kinane *Réalités Cliniques* 2003;14(3):253-265] seraient-elles deux expressions d'un même phénomène biologique, le vieillissement?

**RUBRIQUE DE CLASSEMENT** SANTE PUBLIQUE

## **MOTS CLES MESH**

Parodontite – Periodontitis

Athérosclérose – Atheroscleroses

Inflammation – Inflammation

Métagénome – metagenome

## **MEMBRES DU JURY**

<i>Président</i>	Monsieur le Professeur Bernard GIUMELLI
<i>Assesseur</i>	Madame le Docteur Valérie ARMENGOL
<i>Assesseur</i>	Madame le Docteur Elisabeth ROY
<i>Directeur de Thèse</i>	Monsieur le Professeur Emérite Wolf BOHNE