



HAL
open science

Parodontite et athérosclérose : mécanismes biologiques

Cédric Guillaume

► **To cite this version:**

Cédric Guillaume. Parodontite et athérosclérose : mécanismes biologiques. Sciences du Vivant [q-bio]. 2014. hal-01732883

HAL Id: hal-01732883

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01732883v1>

Submitted on 14 Mar 2018

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

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



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

ACADEMIE DE NANCY-METZ

**UNIVERSITE DE LORRAINE
FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE**

Année 2014

N° 6651

THESE

Pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

Par

Cédric GUILLAUME

Né le 18 avril 1987 à Liège

<p>PARODONTITE ET ATHEROSCLEROSE : MECANISMES BIOLOGIQUES.</p>

Présentée et soutenue publiquement le 04 novembre 2014

Examineurs de la thèse :

Pr C.STRAZIELLE

Professeur des Universités

Président

DR C.BISSON

Maître de Conférences

Directeur de thèse

DR J.GUILLET-THIBAUT

Maître de Conférences

Juge

DR A.LAFON

Docteur en Chirurgie Dentaire

Juge

Vice-Doyens : **Pr Pascal AMBROSINI -- Dr Céline CLEMENT**

 Membres Honoraires : **Dr L. BABEL – Pr. S. DURIVAUX – Pr A. FONTAINE – Pr G. JACQUART – Pr D. ROZENCWEIG - Pr M. VIVIER – Pr ARTIS -**

 Doyen Honoraire : **Pr J. VADOT, Pr J.P. LOUIS**

 Professeur Emérite : **Pr J.P. LOUIS**

 Maître de conférences CUM MERITO : **Dr C. ARCHIEN**

Sous-section 56-01 Odontologie pédiatrique	Mme M. Mlle Mlle Mlle	<u>DROZ Dominique (Desprez)</u> PREVOST Jacques HERNANDEZ Magali JAGER Stéphanie LAUVRAY Alice	Maître de Conférences* Maître de Conférences Assistante* Assistante* Assistante
Sous-section 56-02 Orthopédie Dento-Faciale	Mme M. Mlle Mlle	<u>FILLEUL Marie Pierryle</u> EGLOFF Benoit BLAISE Claire LACHAUX Marion	Professeur des Universités* Maître de Conf. Associé Assistante Assistante
Sous-section 56-03 Prévention, Epidémiologie, Economie de la Santé, Odontologie légale	Mme M. Mme	<u>CLEMENT Céline</u> CAMELOT Frédéric LACZNY Emily	Maître de Conférences* Assistant* Assistante
Sous-section 57-01 Parodontologie	M. Mme M. M. Mlle Mlle	<u>AMBROSINI Pascal</u> BISSON Catherine PENAUD Jacques JOSEPH David BÖLÖNI Eszter PAOLI Nathalie	Professeur des Universités* Maître de Conférences* Maître de Conférences Maître de Conf. Associé Assistante Assistante*
Sous-section 57-02 Chirurgie Buccale, Pathologie et Thérapeutique Anesthésiologie et Réanimation	Mme M. Mlle M. Mlle M. Mlle M.	<u>GUILLET-THIBAUT Julie</u> BRAVETTI Pierre PHULPIN Bérengère VIENNET Daniel BALZARINI Charlotte DELAITRE Bruno KICHENBRAND Charlene MASCHINO François	Maître de Conférences* Maître de Conférences Maître de Conférences* Maître de Conférences Assistante Assistant Assistante* Assistant
Sous-section 57-03 Sciences Biologiques (Biochimie, Immunologie, Histologie, Embryologie, génétique, Anatomie pathologique, Bactériologie, Pharmacologie)	M. M. M.	<u>YASUKAWA Kazutoyo</u> MARTRETTE Jean-Marc WESTPHAL Alain	Maître de Conférences* Professeur des Universités* Maître de Conférences*
Sous-section 58-01 Odontologie Conservatrice, Endodontie	M. M. M. M. M. Mlle M.	<u>ENGELS-DEUTSCH Marc</u> AMORY Christophe BALTHAZARD Rémy MORTIER Éric BON Gautier MUNARO Perrine VINCENT Marin	Maître de Conférences Maître de Conférences Maître de Conférences* Maître de Conférences Assistant Assistante Assistante*
Sous-section 58-02 Prothèse complète, Prothèse maxillo-faciale)	M. x M. Mlle M. M. Mlle Mme	<u>DE MARCH Pascal</u> xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx SCHOUVER Jacques CORNE Pascale LACZNY Sébastien MAGNIN Gilles SIMON Doriane VAILLANT Anne-Sophie	Maître de Conférences Maître de Conférences* Maître de Conférences Assistante* Assistant Assistant Assistante Assistante*
Sous-section 58-03 Sciences Anatomiques et Physiologiques Occlusodontiques, Biomatériaux, Biophysique, Radiologie	Mlle M. Mme M. M.	<u>STRAZIELLE Catherine</u> RAPIN Christophe (Sect. 33) MOBY Vanessa (Stutzmann) SALOMON Jean-Pierre HARLE Guillaume	Professeur des Universités* Professeur des Universités* Maître de Conférences* Maître de Conférences Assistant Associé

*Par délibération en date du 11 décembre 1972,
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'elle n'entend leur donner
aucune approbation ni improbation.*

A notre président

Madame le Professeur Catherine Strazielle

Docteur en Chirurgie Dentaire

Professeur des Universités

Habilité à diriger des Recherches par l'Université Henri Poincaré, Nancy-I

**Responsable de la sous-section : Sciences anatomiques et Physiologiques,
Occlusodontiques, biomatériaux, Biophysique, Radiologie**

Nous vous remercions du très grand honneur que vous nous faites en acceptant la présidence de cette thèse.

Veillez accepter toute notre reconnaissance et notre profond respect.

A notre directeur de thèse

Madame le Docteur Catherine BISSON

Docteur en chirurgie dentaire

Docteur de l'Université Henri Poincaré, Nancy-I

Maitre de Conférences des Universités

Sous-section : Parodontologie

Vous nous avez fait un grand honneur en acceptant de diriger ce travail, soyez en grandement remerciée.

Nous avons pu bénéficier de vos conseils avisés et de votre expérience lors de notre passage en clinique.

Nous vous prions de trouver ici le témoignage de notre gratitude et de notre profond respect.

A notre juge

Madame le Docteur Julie GUILLET-THIBAUT

Docteur en chirurgie dentaire

Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier

Ancien interne des hôpitaux

Ancien assistant hospitalo-universitaire

**Responsable de la sous section : Chirurgie Buccale, Pathologies et Thérapeutiques,
Anesthésiologie et Réanimation**

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter de juger de cette thèse.

Veillez trouver ici le témoignage de notre sincère gratitude et
notre profond respect.

A notre juge

Monsieur le Docteur Arnaud LAFON

Docteur en Chirurgie Dentaire

Assistant Hospitalier Universitaire

Sous section : Chirurgie

Vous nous avez fait un grand honneur en acceptant de juger cette thèse.

Nous vous remercions pour votre dévouement, votre sympathie et la confiance que vous nous avez accordée au CHU de Dijon, ainsi que pour tous vos conseils.

Veillez trouver ici l'expression de notre sincère gratitude et de notre profond respect.

A ma famille,

A mon **Père**, sans qui je ne serais jamais arrivé jusque-là. Tu as été un excellent guide dans ma vie. Tu m'as tout appris et j'avais encore beaucoup de choses à apprendre. Bien que cela ne soit pas grand-chose, ce travail t'es dédié, en espérant que tu seras fier de moi. J'aurais tant voulu que tu sois à mes côtés en ce grand jour.

A ma **Maman**, pour m'avoir supporté toutes ces années et surtout pendant la réalisation de cette thèse avec les sautes d'humeur qui l'accompagne. Tu as su me mettre la pression quand il le fallait, parfois un peu trop mais c'est comme ça qu'on avance!

A mes frangins **Arnaud** et **Bernard**, pour leur soutien inconditionnel pendant toutes ces années d'études qui n'en finissent pas et surtout pour la P1, agrémentée d'une bonne bière le dimanche soir pour décompresser. Maintenant c'est à votre tour de faire une thèse! Alors on la ramène moins hein?

A mon Parrain **Pascal** et à **Anne-Marie** pour votre soutien sans failles et votre accueil toujours chaleureux. J'ai beaucoup de chance de vous avoir à mes côtés que ce soit dans les bons ou les mauvais moments, je ne vous remercierai jamais assez de ce que vous avez fait pour nous.

A mes belles sœur **Aurélié** et **Karina** les entremetteuses de service! Un jour peut-être vous ouvrirez un site de rencontres!

A ma nièce **Marie**, mon neveu **Pierre** et mon filleul **Paul**, merci pour votre joie de vivre. Faites attention si vous faites des études médicales, car on sait quand on les commence mais on ne sait pas quand on les finit!

A mes cousins et cousines, les couz' couz' party c'est quand vous voulez ! Merci pour tous ces bons moments passés en votre compagnie, pourvu que ça dure comme on dit.

Et à tout le reste de ma famille qui compte énormément pour moi.

A mes amis,

Merci à tous d'être là dans les meilleurs instants mais surtout pendant les pires moments, je vous kiff' tous, vous êtes les meilleurs!

A **Vincs**, mon premier pote de France, toujours présent pour boire un coup, et quelques fois en faire profiter la moquette! Grâce à toi, je peux me vanter de connaître un hippie communiste révolutionnaire du XXIe siècle avec qui j'ai fait toutes les conneries possibles. Merci pour ces soirées PES qui ne m'ont pas fait avancer dans ma thèse mais qui ont permis de propulser ETG au sommet!

A **Lola**, merci de m'avoir supporté tous les week-ends et de m'avoir dédié une chambre, ainsi que pour ta programmation musicale riche en Dalida! C'est toujours un plaisir!

A **Ben**, merci de t'être occupé de la MINI quand elle était dans le besoin (je dis « était » car à l'heure où j'écris tout va très bien mise à part son allergie aux Logan). Et merci à tes voisins pour cette raclette improvisée de 16h qui finit à 22h!

A **Laura**, pour ton soutien moral, tes gauffres et jeux de carte inconnus...

A **François**, voisin pote, merci pour ton appart à Paris quand on en a besoin et ces pétanques dominicales très appréciées autour d'une bonne bière faute de Ricard!

A **Christopher** et **Marie**, pour votre bonne humeur et tous ces bons moments passés ensemble.

A **Beck**, merci pour toutes ces soirées, dont j'attends toujours la fameuse nuit HALO! Tu peux venir faire de la tondeuse quand tu voudras, peut-être obtiendras-tu un jour tes hélices d'argent!

A **Poupou**, merci de m'avoir hébergé et nourri lors de mes passages furtifs à Nancy. Je recommanderai votre appartement au guide du routard !

A **Brouns**, merci pour ta motivation matinale à toute épreuve qui ma fait réaliser que l'homme est mortel et surtout que je ne suis pas du matin. Merci aussi de m'avoir permis de squatter chez toi, cette garde alternée avec Beck et Poupou fût bien agréable.

A **Benji**, merci pour tes délires et ce hors-piste en snow qui défonce, surtout quand il faut traverser un ruisseau alors que le pont est 30m plus loin^^

A **Gautier** (et Miranda !), pour ces soirées en mode Miranda qui devrait être censurées ! Mais c'est pour ça qu'on les apprécie.

A **Sonia**, merci d'avoir rythmé les soirées au son de tes «ehh les loulous», ces Burn renversés et j'en passe, pour tes cocktails parfois un peu bizarre mais ma foi pas dégueu.....une fois bien cramé bien sûr! Et surtout merci d'avoir mis au moins autant de temps que moi à faire une thèse, le soutien c'est essentiel^^

A **Valou**, le psychopathe du paintball ou du harpon! Si tu veux je t'engage en tant que bénévole pour l'entretien de la piscine...

A **Bich**, la personne la plus speed au monde, merci pour ta bonne humeur quotidienne et les quelques mots en Viet' que tu nous as appris, qu'il vaut mieux éviter d'utiliser au Vietnam bien sûr.

A **Silvou**, merci pour ta franchise et tes soirées du vendredi soir quand je devais prendre le train à 6h du mat'.

A **Flo**, partenaire de soirée et d'escalade. Sans vouloir m'avancer je pense que je suis le seul qui a eu le « privilège » de faire un tour au Sphinx !

A **Pinou**, merci pour ta bonne humeur communicative et pour ton appart...

A **Julien**, merci pour ces années de jeux vidéo en tous genres, cependant je reste convaincu que tes manettes sont truquées...Surtout la tienne !

A **Pauline T**, merci pour ces superbes vacances à Valmorel constellée de bordels étoilés de toute beauté, et pour nous avoir faits découvrir la fameuse planche banane et les petits nains, petits mais costaud!

A **Myriam**, PDG de la célèbre organisation d'Arab'Eye.

A **Maxou, Laulau, Paul, Alice, Pauline F, Raphiloulou, Thibaut, Jéjé, Nadège, Brice**, pour avoir illuminé ces années d'études et surtout de soirées par votre bonne humeur quotidienne. Et tous ceux que je n'ai pas cités, mais qui se reconnaîtront dans ces remerciements !

Aux Docteurs **Blavignac** et **Sauzet**, merci de m'avoir donné ma chance dans votre cabinet et de m'avoir attendu si longtemps!

A **Ayham**, le meilleur binôme de ma D2, c'était bien cool la clinique avec toi.

Sommaire

Liste des abréviations	4
Liste des figures et tableaux	8
Introduction	9
PARTIE I : LA PARODONTITE CHRONIQUE	10
1 Généralités.....	10
1.1 Définitions du parodonte et des parodontites	10
- Le parodonte.....	10
- Les parodontites	10
1.2 Prévalence.....	10
2. Etiologies et facteurs de risques	10
2.1 Le facteur étiologique : le facteur microbien.....	10
2.1.1 Les bactéries.....	10
2.1.2 Les virus	12
2.2 Les facteurs de risques.....	13
2.2.1 Le tabac	13
2.2.2 Le diabète	13
2.2.3 L'obésité.....	15
2.2.4 L'âge.....	15
2.2.5 Le sexe.....	15
2.2.6 La génétique	16
2.2.7 Impact de certaines maladies systémiques	16
2.2.8 Le stress.....	16
3. Pathogenèse.....	17
3.1 Les stades de la maladie parodontale	17
3.2 Pathogénicité des bactéries.....	19
3.2.1 La capacité à coloniser.	19
3.2.2 La capacité à se multiplier.	20
3.2.3 Echappement aux mécanismes de défense de l'hôte.	20
3.2.3.1 Les protéinases	20
3.2.3.2 Manipulation de l'immunité.....	21
3.2.4 Production de substances pouvant contribuer à la destruction tissulaire.....	22

3.3 Réponse de l'hôte	23
3.3.1 Défense de l'hôte	23
- Immunité innée.....	23
- Immunité adaptative	25
3.3.2 La réponse inflammatoire	27
3.3.3 Les cytokines	30
- Les cytokines anti-inflammatoires	30
- Les cytokines pro-inflammatoires	30
Conclusion.....	34
PARTIE II : L'ATHEROSCLEROSE	35
1. Généralités.....	35
1.1 Définition.....	35
1.2 Epidémiologie.....	35
1.3 Etiologies	35
1.3.1 L'obésité.....	35
1.3.2 Les dyslipidémies	37
1.3.3 L'hypertension artérielle	37
1.3.4 Le tabac	37
1.3.5 Le diabète	38
1.3.6 Le stress.....	38
1.3.7 Les antécédents familiaux de maladies coronariennes précoces.....	39
1.3.8 L'homocystéinémie	39
1.3.9 L'âge et le sexe.....	39
1.3.10 Les infections	39
2. Physiologie des artères	40
3. Athérogenèse.....	41
3.1 Pénétration des LDL dans l'intima	42
3.2 Oxydation des LDL et recrutement des leucocytes	42
3.3 Formation de cellules spumeuses	43
3.4 Accumulation de lipides, cellules spumeuses, CML.....	44
3.5 Progression vers une lésion complexe.....	44
3.6 Rupture de la plaque	47
Conclusion.....	50

Partie 3 : RELATION ENTRE PARODONTITE ET ATHEROSCLEROSE	51
1. Epidémiologie	51
2. Espèces bactériennes retrouvées dans les plaques	54
3. Invasion et infection des bactéries parodontales	55
3.1 Transport des bactéries	55
3.2 Mécanismes d'invasion des cellules endothéliales et conséquences	55
3.3 Effets des bactéries et de leurs produits sur le développement de l'athérosclérose	56
4. Parodontite et athérosclérose.....	58
4.1 Augmentation systémique des médiateurs de l'inflammation.....	58
4.1.1 Les molécules anti-inflammatoires	59
4.1.2 Les molécules pro-inflammatoires	59
4.1.3 Les endotoxines bactériennes	61
4.2 Réponse auto-immune	62
4.3 Etat pro-thrombotique.....	63
4.4 Modification du profil lipidique	64
Effets du LPS	64
Les LDL	65
Les HDL.....	66
Effets du stress oxydatif	66
5. Etudes	67
6. Effets du traitement de la parodontite	67
6.1 Sur les lipides et le stress oxydatif.....	68
6.2 Sur la fonction endothéliale.....	68
6.3 Sur l'athérosclérose subclinique et l'IMT carotidien	68
6.4 Sur les marqueurs inflammatoires	68
6.5 Sur les cytokines et les protéines de la phase aiguë	69
6.6 Sur les molécules d'adhésion cellulaire circulantes	69
6.7 Sur les facteurs hémostatiques.....	70
6.8 Sur les métalloprotéinases matricielles.....	70
Conclusion.....	71
Bibliographie.....	73

Liste des abréviations

- *Aa* : *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*
- ADN : Acide Désoxyribonucléique
- AGE : Produit de Glycation Avancé
- AOMI : Artériopathies Oblitérantes des Membres Inférieurs
- AP-1: Activateur de Protein 1
- ApoB : Apolipoprotéine B
- ApoE : Apolipoprotéine E
- ARIC : the Atherosclerosis Risk In Communities study
- AVC : Accident Vasculaire Cérébral
- *C.rectus* : *Campylobacter rectus*
- *C.gracilis* : *Campylobacter gracilis*
- *C.showae* : *Campylobacter showae*
- Cdt : Cytolethal distending toxin
- CML : Cellules Musculaires Lisses
- CMV : Cytomégalovirus
- CPA : Cellule Présentatrice d'Antigène
- CRP : C-Reactive Protein
- EBV : Epstein Barr Virus
- FimA : Fimbriae majeur
- *Fn* : *Fusobacterium nucleatum*
- GM-CSF : Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor
- GUN : Gingivite Ulcéro-Nécrotique
- HbA1C: Hémoglobine glyquée
- HDL : High Density Lipoprotein
- HDL-C : HDL-Cholestérol

- HRgpA et RgpB : Gingipaïnes Arginine-spécifiques
- hsCRP : high sensitive CRP
- HSP : Heat Shock Protein
- HSV : Herpes Simplex Virus
- ICAM-1: InterCellular Adhesion Molecule-1
- IDM : Infarctus du Myocarde
- IMC : Indice de Masse Corporelle
- IFN- γ : Interféron gamma
- Ig : Immunoglobuline
- IL: Interleukine
- ILT : Thrombus Intra Luminal
- Kgp : Gingipaïne lysine-spécifique
- LAD : Leukocyte Adhesion Deficiency
- LB : Lymphocyte B
- LBP : Lipoprotein Binding Protein
- LDL : Low Density Lipoprotein
- LDL-C : LDL-Cholestérol
- LFA-1 : Leukocyte Function Antigen-1
- LPS : Lipopolysaccharide
- LT: Lymphocyte T
- LtxA : Leucotoxine
- M-CSF : Macrophage-Colony Stimulating Factor
- MAP kinase : Mitogen Activated Protein kinase
- MCP : Monocyte Chemoattractant Protein
- MCV : Maladie CardioVasculaire
- MEC : Matrice Extra-Cellulaire
- MIF : Macrophage migration Inhibitory Factor

- MIP-1 : Macrophage Inflammatory Protein-1
- MMP: MétalloProtéinase Matricielle
- MPO : Myéloperoxydase
- N-FMLP: N-Formyl-Methionyl-Leucyl-Phénylalanine
- NF-κB : Nuclear factor-kappaB
- NHANES : National Health And Nutrition Examination Survey
- NK : Natural Killer
- NO: Oxyde Nitrique
- OPG : Ostéoprotégérine
- OxLDL : LDL oxydés
- PAF: Platelet Activating Factor
- PAI-1 : Plasminogen Activator Inhibitor-1
- PAMP : Pathogen-Associated Molecular Pattern
- PDGF : Platelet Derived Growth Factor
- *Pg* : *Porphyromonas gingivalis*
- PGE-2 : Prostaglandine E2
- *Pi* : *Prevotella intermedia*
- *Pn* : *Prevotella nigrescens*
- PNN : Poly-Nucléaires Neutrophiles
- PRR : Pattern Recognition Receptor
- PUN : Parodontite Ulcéro-Nécrotique
- RAGE : Receptor for Advanced Glycation End products
- RANK : Receptor Activator of Nuclear Factor-Kappa B
- RANKL : Receptor Activator of Nuclear Factor-Kappa B Ligand
- RANTES : Regulated on Activation, Normal T-cell Expressed and Secreted
- ROS: Reactive Oxygen Species
- SAA : Serum Amyloid A

- SDD : Subantimicrobial Dose Doxycycline
- SDF-1 : Stromal Derived Factor-1
- SIDA : Syndrome de l'ImmunoDéficiency Acquis
- *Td* : *Treponema denticola*
- *Tf* : *Tannerella forsythia*
- TGF- β : Transforming Growth Factor bêta
- Th : Lymphocyte T helper
- TIMP : Tissue Inhibitor of MetalloProteinase
- TLR : Toll-Like Receptor
- TNF- α : Tumor Necrosis Factor-alpha
- tPA : tissue Plasminogen Activator
- Treg : Lymphocyte T régulateur
- VCAM-1 : Vascular Cell Adhesion Molecule-1
- VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor
- VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine
- VLDL : Very Low Density Lipoprotein

Liste des figures et tableaux

Figure 1 Les différents complexes bactériens.	11
Figure 2 : Hypothèse de la succession des complexes microbiens.	12
Figure 3: Mécanismes inflammatoires conduisant à la perte osseuses.	27
Figure 4 : Processus de diapédèse.	28
Figure 5: Suite du processus de diapédèse.	28
Figure 6: Relation entre les principaux facteurs de risque de l'athérosclérose et de l'inflammation.	40
Figure 7: Structure de la paroi artérielle.	41
Figure 8: Initiation de l'athérosclérose.	43
Figure 9: Evènements successifs lors de l'athérosclérose.	44
Figure 10: Progression de l'athérosclérose.	45
Figure 11: Complication de l'athérosclérose.	49
Figure 12: Evolution du thrombus.	49
Figure 13 : Relation entre facteurs de risque cardiovasculaire et dentaires.	54
Tableau 1 : Tableau récapitulatif des cytokines et de leurs effets.	33

Introduction

La maladie parodontale est une maladie infectieuse résultant de la rupture de l'homéostasie qui existe entre les bactéries du biofilm dentaire et la réponse immuno-inflammatoire de l'hôte induite par ces micro-organismes. L'inflammation est un phénomène naturel de défense contre les lésions ou les infections provoquées par des organismes vivants. Lors de la maladie parodontale, la réponse est inadaptée et conduit à une perte tissulaire pouvant aller jusqu'à la perte des dents.

Cette maladie, a priori locale, exerce néanmoins des effets au niveau systémique. Il a été suggéré que la parodontite serait impliquée dans les pneumopathies obstructives chroniques, les maladies rénales chroniques, la polyarthrite rhumatoïde, l'obésité, les syndromes métaboliques ou encore dans certaines formes de cancer oro-pharyngés (Linden et Herzberg 2013).

Les maladies cardiovasculaires, dont l'étiologie principale est l'athérosclérose, représentent la cause majeure de mortalité dans les pays industrialisés. L'athérosclérose est une maladie inflammatoire qui se développe tout au long de la vie de l'individu, avec des phases d'activité et de repos. A un certain stade de développement, la plaque d'athérome peut se rompre et causer une thrombose avec des conséquences différentes selon la localisation, pouvant entraîner la mort si elle n'est pas prise en charge rapidement. On estime que la moitié des cas de maladies cardiovasculaires ne sont pas associés aux facteurs de risque classique (Freitas et al. 2012). Il apparaît donc nécessaire de rechercher d'autres facteurs de risque impliqués dans l'apparition de ces maladies cardiovasculaires.

C'est pourquoi la parodontite, de part sa composante inflammatoire et ses répercussions sur la santé générale, est étudiée depuis quelques décennies afin de comprendre comment une maladie inflammatoire locale peut exercer des effets au niveau cardiovasculaire avec des conséquences parfois fatales.

Le travail rappellera dans une première partie les facteurs de risque des parodontites et les mécanismes immuno-inflammatoires conduisant au développement de cette maladie. Dans une deuxième partie, nous décrirons les maladies cardiovasculaires, et plus particulièrement l'étiologie de l'athérosclérose, ses facteurs de risques, l'athérogenèse, et son développement jusqu'aux complications athérothrombotiques. La troisième partie s'appliquera à montrer la relation qui existe entre ces deux maladies inflammatoires que sont la parodontite chronique et l'athérosclérose. Ainsi, l'impact des parodontopathogènes et leurs produits sur l'augmentation systémique des médiateurs inflammatoires, l'état prothrombotique et la modification du profil lipidique sera décrit.

Enfin, nous montrerons que le traitement de la maladie parodontale permet d'améliorer significativement les différents facteurs de risque des maladies cardiovasculaires.

PARTIE I : LA PARODONTITE CHRONIQUE

1 Généralités

1.1 Définitions du parodonte et des parodontites

- Le parodonte

Le parodonte est un organe qui regroupe l'ensemble des éléments de soutien des dents. Il est constitué par 4 tissus de nature conjonctive : la gencive, le ligament alvéolodentaire ou desmodonte, le cément et l'os alvéolaire (Charon et al. 2010).

- Les parodontites

Les parodontites sont des maladies infectieuses d'origine bactérienne s'exprimant par une inflammation du parodonte superficiel associée à une destruction irréversible du parodonte profond (os alvéolaire, cément, desmodonte). Elles se caractérisent par une résorption osseuse et une migration de l'attache épithéliale et de l'épithélium de jonction le long de la surface radiculaire (Le Belleguy 2003, Bercy et Tenenbaum 1996).

1.2 Prévalence

En France, on estime que plus de 80 % des adultes entre 35 et 44 ans souffrent de maladies parodontales (<http://www.adf.asso.fr> consulté le 12/02/13). Une étude menée entre septembre 2002 et juin 2003 en France montre que la population adulte présentant une parodontite généralisée légère, modérée ou sévère était respectivement de 78 %, 18 % et 4 % (Bourgeois et al. 2007). La gingivite touche entre 50 et 90 % de la population mondiale et la parodontite touche en moyenne 22 % des Américains (Pihlstrom et al. 2005).

2. Etiologies et facteurs de risques

2.1 Le facteur étiologique : le facteur microbien

2.1.1 Les bactéries

Le rôle de la plaque dentaire dans la maladie parodontale est connu depuis les années 1960 (Silness et Loe 1964, Loe et al. 1965).

Les études NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) sont des études menées aux Etats-Unis dans le but d'évaluer la santé et l'état nutritif des adultes et des enfants aux Etats-Unis. Ces études associent des questionnaires et des examens physiques (<http://www.cdc.gov/nchs/nhanes.htm> consulté le 15/01/2014). L'étude NHANES I (1971-1974) inclut un échantillon très important représentatif des 194 millions d'Américains non institutionnalisés. Elle montre que le niveau d'hygiène est un indicateur de risque plus important que l'âge dans la sévérité des parodontites.

En 1998, Socransky et al. ont décrit 5 complexes bactériens impliqués dans la pathogénèse des maladies parodontales :

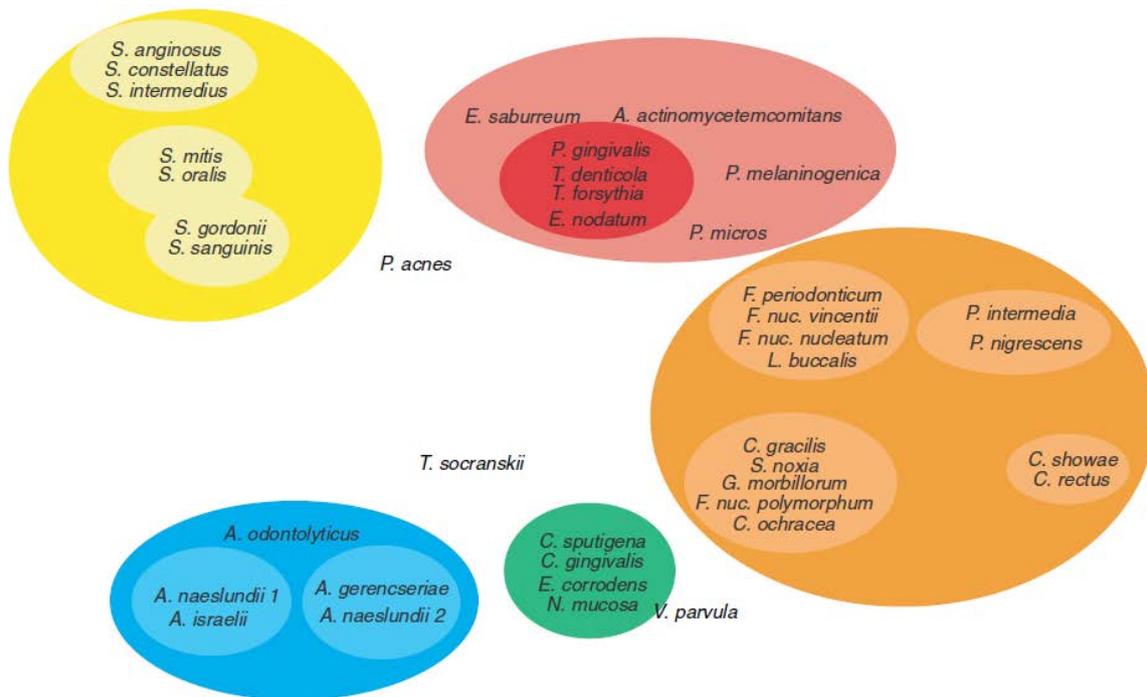


Figure 1 Les différents complexes bactériens (Haffajee et al. 2008).

-Le complexe rouge est composé de *Porphyromonas gingivalis* (Pg), *Tannerella forsythia* (Tf) et *Treponema denticola* (Td).

-Le complexe orange est composé de *Fusobacterium nucleatum* (Fn) et ses sous espèces, *Prevotella intermedia* et *nigrescens* (Pi et Pn), *Parvimonas micra* (anciennement *Peptostreptococcus micros* ou *Micromonas micros*) (Ang et al. 2013), *Campylobacter rectus* (C.rectus), *C.showae*, *C.gracilis*, *Eubacterium nodatum* et *Streptococcus constellatus*.

-Le complexe vert est composé des 3 espèces de *Capnocytophaga*, *Campylobacter concisus*, *Eikenella corrodens* et *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (Aa).

-Le complexe jaune est composé de *Streptococcus mitis*, *oralis* et *sanguinis*.

-Enfin, le complexe violet est composé d'*Actinomyces odontolyticus* et *Veillonella parvula*.

Ces différents groupes interviendraient dans le développement des maladies parodontales, mais c'est surtout le complexe rouge qui est impliqué dans la pathogénèse des parodontites, et le complexe orange dans une moindre mesure. Les bactéries du complexe rouge sont fortement liées aux bactéries du complexe orange. Plus les bactéries de ce dernier colonisent les tissus, plus le développement des bactéries du complexe rouge est favorisé. Le complexe rouge ne peut pas exister sans le complexe orange (Socransky et al. 1998, Bartold et Van Dyke 2013).

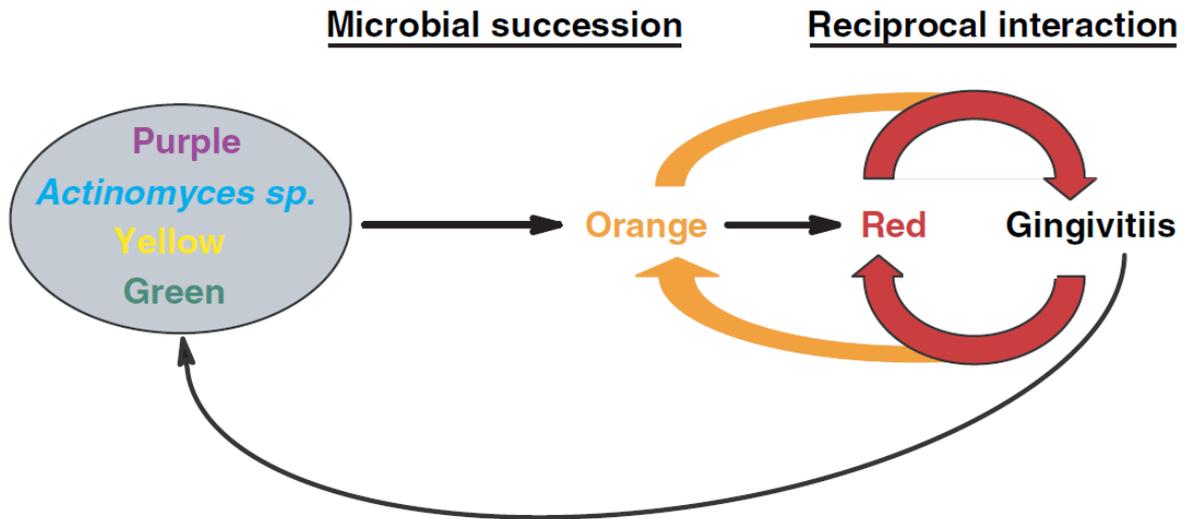


Figure 2 : Hypothèse de la succession des complexes microbiens (Socransky et Haffajee 2005).

La présence d'immunoglobuline G (IgG) et d'IgA anti-*Porphyromonas gingivalis* et anti-*Aggregatibacter actinomycetemcomitans* a été mise en évidence chez les jeunes adultes présentant une parodontite agressive généralisée.

Le rôle des micro-organismes dans la pathogenèse ne serait pas dû qu'aux facteurs de virulence spécifiques à chaque bactérie, les modifications de l'environnement dento-gingival ayant plusieurs origines comme le comportement, et la modification de la texture du régime alimentaire. En effet, un régime mou et riche en hydrate de carbone contribuerait à une modification vers une flore pathogène (Albandar 2002).

2.1.2 Les virus

Les virus comme CMV (cytomégalovirus), EBV (Epstein Barr Virus) et HSV (herpes simplex virus) sont fréquemment détectés dans les poches profondes chez les patients avec parodontite. Après 6 semaines de traitement parodontal (détartrage et surfaçage radiculaire), CMV disparaît des sites où il était présent, il en va de même pour EBV, en revanche HSV n'est pas totalement éliminé mais ses proportions diminuent fortement (Grenier et al. 2009).

Une étude réalisée en 2012 a mis en évidence la présence d'HSV-1 chez 76 % des patients présentant une parodontite chronique par rapport au groupe témoin. Le virus d'Epstein Barr (EBV) a été retrouvé de façon significative dans 32 % des cas de parodontite chronique par rapport au groupe témoin. Ces résultats suggèrent que ces 2 virus sont associés à la parodontite chronique. Ainsi, HSV-1 serait associé à la progression et à la sévérité de la maladie parodontale (Das et al. 2012).

Cependant, une étude de 2013 ne parvient pas à mettre en évidence le lien entre les Herpesvirus et la parodontite agressive dans les populations d'Europe Centrale (Stein et al. 2013).

Le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) a un effet mineur sur la parodontite. Par contre, le statut VIH+ et les patients immunodéprimés développent plus facilement des GUN (gingivite ulcéro-nécrotique) et PUN (parodontite ulcéro-nécrotique). Chez les patients au stade SIDA, les GUN seraient un indicateur du nombre de CD4+ qui serait inférieur à 200 cellules par microlitre (Pihlstrom et al. 2005).

2.2 Les facteurs de risques

2.2.1 Le tabac

De nombreuses études ont indiqué une relation forte entre le tabac et l'augmentation du risque de destruction parodontale. La nicotine réduit les signes cliniques des gingivites (œdème, saignement) par une vasoconstriction locale. Les fumeurs ont également moins de fluide gingival que les non-fumeurs et en conséquence, il y a moins de molécules de défense en provenance du sérum. L'effet naturel de chasse est lui aussi diminué. Le tabac affecte le système vasculaire, l'immunité humorale, l'inflammation et peut avoir des effets négatifs à travers les cytokines et les molécules d'adhésion (Kinane et Chestnutt 2000, AlJehani 2014).

La prévalence, l'extension et la sévérité de la maladie parodontale chez les fumeurs sont augmentées et le risque de développer une maladie parodontale par rapport aux non-fumeurs est 2 à 7 fois plus élevé. De même, la consommation de tabac augmente les pertes d'os alvéolaire de 6 à 7 fois par rapport aux non-fumeurs (Friedewald et al. 2009).

Il y a une relation dose dépendante entre la cigarette et la sévérité de l'atteinte parodontale. Les « gros » fumeurs ont des parodontites plus sévères que les « petits » fumeurs. Le nombre d'années de consommation de tabac est associé à la perte des dents et à la parodontite sans lien avec le niveau socio-économique. Le tabac est un facteur de causalité associé à la parodontite (Albandar 2002).

La fumée de cigarette diminue la disponibilité en oxygène et entraîne une modification de la flore gingivale qui devient plus pathogène (Underner et al. 2009)

2.2.2 Le diabète

-Effet du diabète sur la parodontite

On décrit classiquement 5 complications du diabète qui sont les micro-angiopathies, néphropathies, neuropathies, maladies vasculaires et retards de cicatrisation. La parodontite a été reconnue comme la 6^e complication associée au diabète. Le diabète a de nombreuses répercussions sur le parodonte, il diminue le turn-over du collagène, perturbe la réponse des neutrophiles, augmente les destructions parodontales. Le chimiotactisme et la phagocytose sont altérés chez le diabétique, ce qui conduit à une diminution de la bactéricidie et permet les destructions tissulaires (Grover et Luthra 2013).

L'étude NHANES III, réalisée entre 1988-1994, sur 33 994 personnes (<http://cfpub.epa.gov/ncea/cfm/recordisplay.cfm?deid=2825> consulté le 20/02/2014), montre que les sujets atteints de diabète de type 2 ont une perte d'attache plus importante ainsi qu'une profondeur de sondage, des récessions et un saignement gingival plus sévère. Chez ces

patients, le nombre de dents atteintes par la maladie parodontale est également plus important que chez les non diabétiques.

Les diabètes de type 1 et 2 augmentent la sévérité de la parodontite bien que les patients ayant un diabète contrôlé ne semblent pas plus à risque de développer une maladie parodontale que sans diabète (Albandar 2002, Pihlstrom et al. 2005).

- Effet de la parodontite sur le diabète

En réponse à l'infection parodontale, il y a une production systémique de TNF- α (Tumor Necrosis Factor- α) et d'IL-1 β (Interleukine-1 β) qui tous deux sont impliqués dans la résistance à l'insuline. L'IL-1 β facilite l'activation de la protéine kinase C, ce qui conduit à la destruction des cellules- β du pancréas par un mécanisme d'apoptose. De plus, en culture et chez l'animal, elle est cytotoxique pour les cellules β par déplétion de l'énergie cellulaire emmagasinée et par production d'oxyde nitrique (NO).

Le TNF- α est impliqué comme facteur de causalité dans la résistance à l'insuline et au diabète de type 2. Les niveaux élevés de TNF- α altèrent la signalisation intracellulaire de l'insuline.

Le contrôle de la glycémie est donc plus difficile chez les patients présentant une parodontite (Grover et Luthra 2013).

- Hyperglycémie

L'hyperglycémie est très souvent accompagnée d'hyperlipidémie. Les produits de glycation avancés (AGE) sont formés par l'interaction des aldoses avec les lipides. Il y a donc un terrain favorable à la formation de ces AGE chez les diabétiques. Les macrophages possèdent des récepteurs aux AGE (RAGE), qui permettent le transport de ces derniers. Lorsque ces produits se fixent aux récepteurs, l'expression des gènes est altérée par l'activation d'un facteur de transcription, qui oriente les macrophages vers un phénotype destructeur, capable de produire des cytokines pro-inflammatoires (IL-1, IL-6, TNF- α). Ce type de macrophage serait responsable du retard de cicatrisation chez les diabétiques (Kinane et al. 2001).

L'administration de RAGE soluble chez la souris présentant une plaie tend à diminuer le temps de fermeture de la plaie en diminuant l'expression de cytokines pro-inflammatoires et des métalloprotéinases matricielles (MMP), et augmentant les niveaux de facteurs angiogéniques (Nassar et al. 2007).

- Effet du traitement de la parodontite sur le diabète

Les personnes présentant une parodontite modérée à sévère auraient un risque plus élevé de développer un diabète. Il y aurait un rôle dose-dépendant de la sévérité de la parodontite dans les complications du diabète. Récemment, une diminution des niveaux d'hémoglobine glyquée (HbA1C) de 0,36 % a été mise en évidence 3 mois après le traitement de la parodontite chez les diabétiques (Chapple et Genco 2013). Si le diabète est un facteur de risque de parodontite, le traitement de cette dernière semble améliorer le contrôle glycémique chez ces patients. Une autre méta-analyse confirme ces résultats et va même jusqu'à observer

des réductions de l'hémoglobine glyquée de 0,40 % grâce au détartrage/surfaçage radiculaire (Simpson et al. 2013). Une réduction de 0,64 % a été montrée par le traitement mécanique seul par rapport à ceux qui n'ont pas reçu de traitement. Il semble que l'adjonction d'antibiotique ne permette pas d'obtenir de meilleur résultat. Cependant ces résultats doivent être interprétés avec prudence (Liew et al. 2013).

2.2.3 L'obésité

L'obésité est un facteur de risque pour la parodontite, mais les mécanismes pathogéniques sont encore méconnus. L'obésité augmente l'inflammation parodontale et le stress oxydatif, provoquant un statut inflammatoire de bas grade qui affecterait la progression de la maladie parodontale (Mizutani et al. 2014, Palle et al. 2013). Une étude a montré des résultats significatifs pour l'association entre les LDL (Low Density Lipoprotein), les triglycérides, l'indice de masse corporelle (IMC), l'indice d'hygiène orale et la sévérité de la parodontite.

L'obésité est un facteur indépendant ou aggravant pour de nombreuses maladies comme l'hypertension, les maladies coronariennes, le diabète de type 2. Les études récentes indiquent un lien entre le diabète, l'obésité, les maladies coronariennes et la maladie parodontale (Palle et al. 2013).

Une méta-analyse a montré que le risque de développer une parodontite est associé à l'obésité dans 25 études sur les 31 sélectionnées. Il en ressort une association significative entre l'obésité et la parodontite, ainsi qu'entre l'indice de masse corporelle et la maladie parodontale (Moura-Grec et al. 2014). Une autre méta-analyse associe la parodontite avec d'autres pathologies comme les pneumonies, maladie rénale chronique, polyarthrite rhumatoïde obésité ou encore avec le syndrome métabolique (Linden et Herzbzerg 2013)

2.2.4 L'âge

L'âge augmente la prévalence (nombre de personnes atteintes), l'extension (pourcentage de dents atteintes par personne) et la sévérité de la perte d'attache. La perte osseuse augmente également avec l'âge. Ceci serait probablement dû au temps d'exposition des tissus parodontaux aux bactéries de la plaque (Albandar 2002, Bourgeois et al. 2007, AlJehani 2014).

2.2.5 Le sexe

De nombreuses études ont démontré que les hommes sont plus touchés par la maladie parodontale et la perte de tissus parodontaux que les femmes (Bourgeois et al. 2007, AlJehani 2014).

L'étude NHANES I démontre que les femmes ont un meilleur état parodontal que les hommes dans tous les groupes d'âge. L'étude NHANES III montre que les hommes ont une prévalence plus élevée de la sévérité de la perte d'attache, de la profondeur de sondage et de parodontite que les femmes. Cette étude montre également que les hommes ont en moyenne 21% de dents entartrées en plus que les femmes.

Cependant, chez les 85-90 ans, les hommes semblent avoir un meilleur état parodontal que les femmes. Ceci est probablement dû à la prévalence élevée de perte dentaire chez les hommes,

qui est particulièrement prononcée chez les personnes d'âge avancé mais aussi du fait du nombre plus élevé de femmes dans cette tranche d'âge.

Ces lésions parodontales semblent être la conséquence d'un niveau d'hygiène orale plus faible chez les hommes que chez les femmes. De plus, les hormones et autres différences physiologiques et comportementales entre homme et femme contribuent à augmenter le risque de maladie parodontale chez l'homme (Albandar 2002, AlJehani 2014).

2.2.6 La génétique

Certaines parodontites agressives sont associées aux LAD (Leukocyte Adhesion Deficiency) et autres dysfonctionnement de leucocyte qui entraînent un recrutement de neutrophiles et monocytes et une réponse inadéquate de l'hôte (Albandar 2002).

Des variations des gènes codant pour les cytokines peuvent avoir un effet sur la réponse inflammatoire en cas de maladie parodontale. Des polymorphismes génétiques ont été associés aux maladies parodontales (Pihlstrom et al. 2005).

- Le polymorphisme de l'IL-1 (Interleukine-1) est associé à une augmentation de la susceptibilité aux parodontites agressives localisées et aux parodontites agressives.
- Le polymorphisme du gène Fc γ RIII α a été associé à une augmentation significative du risque de perte osseuse et de parodontite chronique chez les Japonais et les Caucasiens (Albandar 2002).

2.2.7 Impact de certaines maladies systémiques

- Il y a des preuves qui suggèrent que les formes sévères de maladie parodontale chez les patients HIV sont associées à l'immunosuppression. La sévérité, l'importance de la profondeur de poche, la perte d'attache et la récession gingivale sont corrélées au degré d'immunosuppression (Albandar 2002).

- Plusieurs maladies systémiques comme les leucémies, thrombocytopénies, désordre leucocytaires comme agranulocytose, neutropénie cyclique et leukocyte adhesion deficiency peuvent être associées à une augmentation de la sévérité de la maladie parodontale (Pihlstrom et al. 2005).

2.2.8 Le stress

Le stress est un processus compatible avec la santé tant que la réponse de l'organisme à ce dernier est possible. Il est capable de moduler la réponse immunitaire cellulaire, notamment par l'activation du système de l'axe hypothalamo-pituitaire, qui peut conduire à des lésions tissulaires. Un stress émotionnel persistant entraîne la libération de substance P qui déclenche et perturbe la réponse inflammatoire. Le fluide gingival des patients présentant des signes de dépression semble contenir des niveaux plus importants de cytokines et de cortisol. Son rôle dans l'apparition de GUN a été suggéré puis démontré. L'étude de Reshma et al. 2013 montre que l'état psychologique d'un patient a un impact sur la production de protéines spécifiques et de ce fait, reflète l'influence du stress sur l'état parodontal.

La circulation gingivale peut-être réduite en cas de stress prolongé, provoquant une diminution des apports en oxygène et en nutriments dans les tissus.

Le stress peut également retentir sur le comportement, pouvant entraîner une négligence des mesures d'hygiène, une modification du régime alimentaire, l'augmentation des habitudes nocives (tabac) (Goyal et al. 2013, Reshma et al. 2013). De plus, les médicaments utilisés pour traiter ces dépressions accroissent la xérostomie et favorisent le développement de caries et de maladies parodontales (Friedlander et Mahler 2001).

L'OMS estime que d'ici 2020 la dépression va augmenter et sera au 2^e rang après les maladies ischémiques cardiaques (Albandar 2002) et sera donc un facteur important à considérer dans les thérapeutiques parodontales.

3. Pathogenèse

Le point de départ des maladies parodontales est l'accumulation de plaque dentaire qui est constituée de micro-organismes adhérents à la surface des dents et/ou logés dans l'espace gingivodentaire baignant dans la salive et le fluide créviculaire. C'est l'agression continue par ces micro-organismes parodonto-pathogènes qui initie la réaction inflammatoire dans les tissus parodontaux.

Une réponse immunitaire compétente devrait stopper ce processus et autres potentiels antigéniques dommageables de ces micro-organismes. Cependant, une déficience de la réponse immunitaire et/ou des facteurs de virulence spécifiques à certaines bactéries peuvent conduire à un déséquilibre de la balance en faveur de l'agression bactérienne résultant en une perte d'attache sévère. De même, une réponse hyperactive peut conduire à l'hyperproduction de cytokines et autres médiateurs de l'inflammation qui entraîne une perte d'attache lente et constante (Albandar 2002).

On distingue classiquement 2 types de plaque dentaire : la plaque supra-gingivale et la plaque sous-gingivale.

La plaque supra-gingivale est majoritairement composée de bactéries aérobies qui baignent dans la salive puis adhèrent à l'émail, alors que la plaque sous-gingivale est principalement composée par des bactéries anaérobies retrouvées dans le fluide gingival puis qui s'accrochent à l'émail, dentine, et aux tissus mous.

3.1 Les stades de la maladie parodontale

Page et Schroeder en 1976 ont réalisé une étude histologique qui a permis de décrire 4 stades chronologiques de la maladie parodontale : la lésion initiale, la lésion précoce, la lésion établie et avancée. Seule la lésion avancée concerne la parodontite.

3.1.1 La lésion initiale

Dans les 2 à 4 premiers jours qui suivent le début de l'accumulation de plaque, une réponse inflammatoire s'installe, avec des modifications importantes qui apparaissent au niveau de l'épithélium de jonction et du tissu conjonctif de la portion coronaire de la gencive marginale. Les PNN (Poly-Nucléaires Neutrophiles) vont migrer dans l'épithélium de jonction et dans la partie la plus apicale de l'épithélium sulculaire, et l'on observera une augmentation de la perméabilité vasculaire accompagnée de l'exsudation de produits sériques, un œdème périvasculaire, et un dépôt de fibrine dans le tissu conjonctif.

3.1.2 La lésion précoce

Elle s'établit lorsque la plaque persiste de 4 à 7 jours et on observe un infiltrat inflammatoire composé principalement de lymphocytes et quelques rares plasmocytes et macrophages.

Parallèlement, il y a une altération des fibroblastes et des fibres de collagène péri-vasculaire dans le tissu conjonctif.

Les PNN s'accumulent dans les espaces extra vasculaires sous la lame basale. Dans les épithélia de jonction et sulculaire, les PNN et leucocytes mononucléés (macrophages, monocytes, lymphocytes T et B) représentent plus de 50% de la population cellulaire.

3.1.3 La lésion établie

Si les mécanismes de défense ne parviennent pas à contrôler la masse bactérienne, l'accumulation continue de ces micro-organismes peut conduire la lésion à devenir chronique. Dans ces conditions, elle peut durer plusieurs jours, mois ou encore des années, avec des phases d'exacerbation et des phases de repos.

Histologiquement, les phénomènes inflammatoires s'accroissent. Dans cette lésion, on retrouve une infiltration des tissus par les cellules mononucléés (macrophages, lymphocytes et plasmocytes) avec prédominance des plasmocytes.

On constate également une prolifération des fibroblastes gingivaux ainsi que des petits vaisseaux sanguins, accompagnée par une augmentation des destructions tissulaires (collagène et substance fondamentale).

3.1.4 La lésion avancée

Si la flore bactérienne n'est pas éliminée, la réaction inflammatoire persiste et peut évoluer vers le stade de parodontite sans que l'on en connaisse vraiment l'élément déclencheur.

Il a été suggéré que les gingivites se transforment en parodontite lorsqu'une flore incompatible avec la santé parodontale est associée à une défaillance locale et/ou générale de l'hôte.

Les tissus parodontaux peuvent être détruits directement ou indirectement par les bactéries virulentes et leurs produits, mais aussi par les molécules produites par les macrophages et les monocytes activés. Cela se traduit par des pertes d'attache.

Une fois les tissus parodontaux détruits, les fibres supracrestales sont remplacées par un infiltrat inflammatoire dans lequel les lymphocytes B et les plasmocytes prédominent, allant jusqu'à représenter 90% des cellules inflammatoires.

Dans la partie apicale de la poche parodontale, le tissu conjonctif est altéré, avec une prédominance de plasmocytes, perte de collagène sous l'épithélium de jonction, fibrose, formation de poche, présence de plasmocytes altérés et extension de la lésion parodontale dans l'os et le ligament parodontal (Charon et al. 2010, Page et Schroeder 1976).

3.2 Pathogénicité des bactéries

La cavité orale est colonisée par plus de 700 espèces bactériennes différentes et de nouvelles espèces non cultivables ont été isolées grâce à l'évolution des techniques d'identification. Toutes les bactéries ne sont pas pathogènes, certaines vivent en harmonie avec l'organisme. Bien qu'un très grand nombre de micro-organismes vivent à proximité des vaisseaux sanguins gingivaux et du desmodonte, leur capacité à induire une infection systémique chez les individus en bonne santé n'est représentée que par une petite partie de ces bactéries. Cet équilibre est garanti par l'efficacité du système immunitaire (Ji et Choi 2013).

La pathogénicité des micro-organismes se définit par 4 caractéristiques, la capacité à :

- Coloniser et s'internaliser
- Se multiplier
- Contourner les mécanismes de l'hôte
- Produire des substances pouvant contribuer à la destruction tissulaire

3.2.1 La capacité à coloniser.

L'adhésion représente la première étape de l'invasion bactérienne. Certaines bactéries peuvent adhérer aux surfaces buccales (cellules épithéliales, cellules endothéliales...) et dentaires grâce à leurs adhésines.

Porphyromonas gingivalis est capable d'adhérer aux surfaces dentaires grâce à ses fimbriae par une interaction ligand/récepteur. La surface de *Porphyromonas gingivalis* possède des cystéines-protéinases responsables de l'adhérence des bactéries aux cellules du parodonte (fibroblastes, collagène, fibronectine) et aux autres bactéries.

Porphyromonas gingivalis envahit rapidement et abondamment les cellules épithéliales gingivales. Son internalisation se fait grâce au fimbriae majeur FimA qui permet l'attachement de *Porphyromonas gingivalis* aux récepteurs des intégrines β -1 sur les cellules épithéliales gingivales. Simultanément, une Sérine phosphatase est produite par *Porphyromonas gingivalis*, ce qui permet une rupture localisée et transitoire de la structure actinique, laissant le micro-organisme pénétrer dans la cellule. Son internalisation se fait via les radeaux lipidiques de la membrane plasmique. Une fois dans les cellules, *Porphyromonas gingivalis* est véhiculée dans un auto-phagosome avant de se répandre de cellule en cellule (Hajishengallis et Lamont 2014, Mysak et al. 2014).

Porphyromonas gingivalis et *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* sont capables d'envahir les cellules épithéliales et endothéliales les protégeant ainsi de l'action des antibiotiques et des cellules de défense. Les bactéries internalisées sont une source de réinfection après débridement mécanique. *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* envahirait les cellules endothéliales par l'intermédiaire du PAF (Platelet Activating Factor). La dégradation des barrières épithéliales et endothéliales engendrées par les toxines bactériennes facilitent leur internalisation et leur diffusion dans les tissus (Hajishengallis et Lamont 2014, Dietmann et al. 2013).

L'adhérence d'autres espèces parodontopathogènes peut aussi être facilitée par l'action des protéases de certaines bactéries (comme *Porphyromonas gingivalis* ou *Treponema denticola*) qui entraîne l'exposition des sites d'adhésion bactériens masqués (cryptitopes) à la surface des cellules (Bodet et al. 2007).

3.2.2 La capacité à se multiplier.

L'environnement buccal est un écosystème favorable à la croissance bactérienne (pression osmotique, température, pH, degré d'humidité, protéines provenant de l'hôte). De plus, l'invasion tissulaire et surtout la pénétration intracellulaire de certaines espèces comme *Porphyromonas gingivalis* ou *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* leur permet de se multiplier à l'intérieur de la cellule et d'échapper à la surveillance du système immunitaire de l'hôte.

Porphyromonas gingivalis utilise la voie de l'autophagie cellulaire qui fournit une niche pour la multiplication tout en supprimant l'apoptose (Mysak et al. 2014). L'autophagie est un système cytoplasmique spécialisé dans l'élimination des bactéries intracellulaires, elle permet leur capture et leur dégradation. Cependant ce phénomène est souvent contourné par les bactéries qui s'adaptent et peuvent convertir les organelles autophagique en compartiment propice à la croissance bactérienne (Deretic 2011, Deretic 2012).

La dégradation des tissus parodontaux et des protéines issues du fluide gingival est une source de nutriments pour les bactéries. Les hémolysines de certaines bactéries (*Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* et *Treponema denticola*) détruisent les hématies qui libèrent de l'hémoglobine. Cela constitue une source de fer indispensable pour la croissance des bactéries (Di Benedetto et al. 2013, Hajishengallis et Lamont 2014, Hajishengallis 2014). De plus, les interactions bactériennes permettent aux bactéries de croître dans un environnement pauvre en nutriments. Des échanges nutritionnels ont été observés entre les bactéries du complexe rouge (Bodet et al. 2007).

3.2.3 Echappement aux mécanismes de défense de l'hôte.

Les bactéries parodontopathogènes peuvent échapper au système immunitaire par l'internalisation dans les cellules de l'hôte, mais aussi grâce à de multiples facteurs de virulence : enzymes, lipopolysaccharides (LPS), etc. Nous décrivons plus particulièrement ceux des bactéries *Porphyromonas gingivalis* et d'*Aggregatibacter actinomycetemcomitans* impliqués dans les plaques d'athérome.

3.2.3.1 Les protéinases

- *Porphyromonas gingivalis* produit des cystéines protéinases dont les gingipaïnes. Il y a 3 types de gingipaïnes : Arginine-spécifique (HRgpA et RgpB) et Lysine-spécifique (Kgp). Ces dernières perturbent la fonction des neutrophiles, protègent le micro-organisme contre les facteurs du complément, dégradent la MEC (Matrice Extra-Cellulaire) et les protéines bioactives et dérèglent la coagulation, par dégradation du fibrinogène, de la fibrine et du facteur X. La gingipaïne Lysine-spécifique est capable de cliver la chaîne lourde des IgG1 dans les poches parodontales infectées par *Porphyromonas gingivalis*. La majorité des Kgp se retrouve sur la membrane externe. Cette Kgp est une protéase professionnelle dans l'hydrolyse des IgG, dont les substrats physiologiques sont les IgG1 et les IgG3. Les

gingipaïnes sont responsables de 85 % de l'activité protéolytique associée aux bactéries. Avec les protéases sécrétées par d'autres bactéries, *Porphyromonas gingivalis* peut supprimer la réponse immunitaire adaptative chez les patients présentant une parodontite (Bodet et al. 2007, Guentsch et al. 2013).

- *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* est capable de produire 2 endotoxines : Cdt (Cytolethal distending toxin) et la leucotoxine (LtxA). Cdt est composée de 3 sous unités : CdtA, CdtB et CdtC. La partie enzymatiquement active est représentée par CdtB, qui partage des homologies structurelles et fonctionnelles avec les désoxyribonucléases I des mammifères. CdtA et CdtC sont nécessaires au transport jusqu'à la membrane plasmique de la cellule cible. Le dimère CdtB-CdtC entre dans la cellule et CdtB induit des lésions de l'ADN (Acide Désoxyribonucléique) qui arrête le cycle cellulaire et peut conduire à l'apoptose. Cdt inhibe ainsi la phagocytose par les macrophages et les cellules dendritiques (Ando-Sugimoto et al. 2014).

La leucotoxine d'*Aggregatibacter actinomycetemcomitans* est capable de provoquer l'apoptose des cellules d'origine hématopoïétiques dont les lymphocytes. Elle active la libération rapide d'enzymes lysosomiales et des MMP par les neutrophiles.

Lorsque LtxA se lie à son récepteur exprimé par les leucocytes, LFA-1 (Leukocyte Function Antigen-1), cela entraîne le transport d'ICAM-1 vers la surface des cellules endothéliales vasculaires et donc l'adhésion et l'extravasation des leucocytes. Par l'association avec ce même récepteur, LtxA entraîne la rupture de l'intégrité membranaire et bloque la prolifération cellulaire.

La leucotoxine détruit les cellules immunitaires de l'hôte et inhibe la prolifération cellulaire des cellules endothéliales, ce qui aboutit à l'apoptose et aux destructions du tissu gingival. Elle est capable de cliver l'IL-1 β , la rendant inefficace. La destruction des PNN permet de protéger *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* de la phagocytose. LtxA permet également de retarder la mise en place de la réponse immunitaire acquise par son action sur les cellules présentatrices d'antigènes (CPA) (Johansson 2011, Dietmann et al. 2013).

3.2.3.2 Manipulation de l'immunité

-*Porphyromonas gingivalis* interfère avec le recrutement des neutrophiles dès le début de la colonisation bactérienne, et a le potentiel d'agir sur l'immunité de l'hôte pour protéger la communauté microbienne. L'épithélium de jonction produit l'IL-8 qui génère un gradient pour le recrutement de neutrophiles. Lorsque les cellules épithéliales sont exposées à *Porphyromonas gingivalis*, la production d'IL-8 est inhibée même en cas de stimulation par d'autres populations bactériennes avec un fort potentiel inducteur d'IL-8. *Porphyromonas gingivalis* et les autres membres du complexe rouge diminuent transitoirement l'expression de l'IL-8 et de la sélectine E au niveau de la membrane endothéliale, ce qui empêche les leucocytes de sortir des vaisseaux, étape clé de la réponse inflammatoire. Cette paralysie transitoire de l'IL-8 et de la sélectine E permet de retarder le recrutement des neutrophiles (Ji et Choi 2013).

Porphyromonas gingivalis possède une superoxyde dismutase, dont l'expression peut être augmentée en cas d'exposition au stress oxydatif. Cette superoxyde dismutase permet à *Porphyromonas gingivalis*, bactérie anaérobie, de résister aux ions superoxydes des PNN (Wu et al. 2008).

De plus, *Porphyromonas gingivalis* dégrade la fraction C3 et C5 du complément. L'expression d'une C5 convertase-like permet à cette bactérie d'exploiter la réactivité croisée entre le complément et les TLR (Toll-Like Receptor) pour échapper à son élimination (Mysak et al. 2014, Hajishangallis et Lamont 2014).

-*Aggregatibacter actinomycetemcomitans* exprime aussi une superoxyde dismutase qui permet de protéger sa leucotoxine, inactivée en présence de radicaux superoxydes dans l'environnement (Johansson 2011).

3.2.4 Production de substances pouvant contribuer à la destruction tissulaire.

Les bactéries peuvent produire des vésicules qui sont des excroissances de la membrane externe et qui contiennent toutes les enzymes synthétisées par la bactérie. De plus, étant originaires de la membrane externe, elles possèdent également l'ensemble des facteurs de virulence de la bactérie, ce qui inclut les adhésines, endotoxines (lipopolysaccharides) et les antigènes. Elles permettent d'attirer les cellules de l'immunité protégeant ainsi les bactéries.

Porphyromonas gingivalis, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* et *Treponema denticola* sont capables de produire des vésicules. Ces vésicules sont impliquées dans l'invasion des tissus parodontaux mais aussi dans la protection des bactéries contre les défenses de l'hôte. Les vésicules peuvent être envoyées par la cellule bactérienne ce qui leur permet d'exercer leurs effets délétères à distance. Leur faible dimension (50 nm) permet à ces vésicules de diffuser facilement à l'intérieur des tissus parodontaux et permet la dissémination des facteurs de virulence. Elles s'internalisent dans les cellules de l'hôte par endocytose.

Les vésicules de *Porphyromonas gingivalis* induisent notamment l'infiltration des neutrophiles dans le tissu conjonctif, la production d'oxyde nitrique, et la formation de cellules spumeuses par les macrophages (Nakao et al. 2014, Bodet et al. 2007).

- Les bactéries exercent leurs effets sur les tissus parodontaux par 3 mécanismes :

- **Directement en libérant des enzymes et des substances cytotoxiques**

Les bactéries libèrent leur matériel de dégradation tissulaire par sécrétion ou lors de l'autolyse bactérienne. Les protéases (non-spécifiques d'une protéine) peuvent jouer plusieurs rôles dans la pathogénie des parodontites comme la lyse tissulaire, l'adhérence, la croissance bactérienne et la perturbation des défenses immunitaires. Parmi ces enzymes, on retrouve les gingipaïnes, qui dégradent les molécules du tissu conjonctif, mais aussi les collagénases, hyaluronidases, phosphatases acides et alcalines, chondroïtines sulfatases... qui sont dirigées contre les molécules de structure et qui détruisent les tissus environnants. Les protéinases (spécifiques) dégradent le collagène (action directe) et agissent sur les cellules de l'hôte (action indirecte) afin de stimuler leur production de collagénases.

Les molécules comme l'acide butyrique, l'acide propionique, les indoles, les composés sulfurés volatiles sont directement cytotoxiques (Dufour et Svoboda 2005, Charon et al. 2010).

- **Indirectement : les bactéries et leurs produits déclenchent la synthèse d'enzymes lytiques**

Les lipopolysaccharides libérés par les bactéries se lient à LBP (Lipoprotein Binding Protein) entraînent l'activation des récepteurs CD14 à la surface des macrophages. Le LPS stimule la résorption osseuse, les nécroses cutanées, l'agrégation plaquettaire et la production de cytokines pro-inflammatoires (Dufour et Svoboda 2005).

- **Indirectement encore, par l'activation des cellules de l'immunité et en déclenchant une réponse immunitaire qui abouti à la libération de médiateurs inflammatoires, qui à leur tour activent plusieurs mécanismes de destruction tissulaire**

Plusieurs antigènes des bactéries parodontales activent les cellules de l'immunité. Les lymphocytes T activés sécrètent des cytokines comme l'IL-17, cette dernière stimule la production d'autres médiateurs pro-inflammatoires comme IL-1 β et le TNF- α . Ces cytokines vont à leur tour interagir avec d'autres cellules cibles (PNN, macrophages, kératinocytes, fibroblastes, cellules endothéliales, ostéoblastes) qui vont favoriser la résorption osseuse par activation des ostéoclastes ou perturber l'équilibre entre les TIMP (Tissue Inhibitor of MetalloProteinase) et les MMP (Dufour et Svoboda 2005, Charon et al. 2010, Yucel-Lindberg et Bage 2013).

Les principales bactéries parodontopathogènes impliquée dans les maladies parodontales sont *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola*, *Prevotella intermedia* et *nigrescens*, *Tanerella forsythia*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Fusobacterium nucleatum*, *Eikenella corrodens* et *Parvimonas micra* (Arera et al. 2014).

3.3 Réponse de l'hôte

3.3.1 Défense de l'hôte

Plusieurs mécanismes de défense sont impliqués pour contrer l'infection bactérienne. La barrière épithéliale intacte de la gencive, l'épithélium sulculaire et l'épithélium de jonction empêchent l'invasion par les bactéries et leurs composants des tissus parodontaux. Chez certains individus, les parodontopathogènes sont présents mais ils ne développent pas la maladie car il y a un équilibre entre les parodontopathogènes et les défenses de l'hôte. Lorsque le biofilm persiste, cet équilibre est rompu au profit des bactéries du biofilm. Dès lors, la maladie parodontale débute.

- Immunité innée

Les espaces extracellulaires de l'épithélium de jonction sont larges, et en cas d'inflammation modérée, ils s'élargissent puis se remplissent d'un fluide qui peut servir de moyen de diffusion, notamment lors de la migration des neutrophiles. Il est constamment infiltré par des

cellules inflammatoires (polynucléaires neutrophiles, monocytes, macrophages, cellules de Langerhans). Les PNN représentent la majorité de l'infiltrat inflammatoire, ils proviennent des vaisseaux sanguins du tissu conjonctif sous-jacent, et ils se retrouvent entre les cellules épithéliales. Les cellules infiltrées occupent 1-2% des espaces extracellulaires de l'épithélium de jonction et forment un gradient avec un plus grand nombre de cellules observées dans la partie coronaire de l'épithélium de jonction. La migration des PNN permet de réaliser une barrière protectrice entre les bactéries de la plaque sous-gingivale et les cellules de l'épithélium. Cette réaction inflammatoire quasi constante est physiologique. Indépendamment du gradient et en l'absence d'inflammation, c'est plus de 30 000 leucocytes par minutes qui migrent à travers l'épithélium de jonction (Ji et Choi 2013, Di Benedetto et al. 2013).

- **Les Toll-Like Receptors**

La réponse de l'hôte est initiée par les PRR (Pattern Recognition Receptor), parmi lesquels on retrouve les TLR. Ces TLR sont principalement exprimés sur les cellules de l'immunité innée mais on les retrouve aussi dans les tissus parodontaux. Les TLR présents à la surface des cellules épithéliales gingivales peuvent détecter des structures microbiennes hautement conservées parmi les pathogènes comme le LPS, le peptidoglycane, l'ADN bactérien ou les lipoprotéines. La plupart des parodontopathogènes possèdent des schémas moléculaires reconnus par les TLR-2 et TLR-4. Ces structures sont appelées PAMPs (Pathogen-Associated Molecular Pattern). Une fois que les TLR ont reconnus ces PAMPs, ils initient l'activation de plusieurs facteurs de transcription incluant le Nuclear Factor kappa B (NF- κ B) et l'activateur de protéines 1 (AP-1) via la cascade des MAP kinase (Mitogen Activated Protein kinase). Cela entraîne ensuite la production de cytokines et de chémokines qui recrutent les leucocytes vers le parodonte. Alors que les TLR-4 sont associés à la reconnaissance des LPS des bactéries à Gram négative, les TLR-2 interagissent avec le peptidoglycane des bactéries à gram positives ainsi qu'avec le LPS de *Porphyromonas gingivalis*. La stimulation de TLR-4 favorise la sécrétion d'IFN- γ (Interféron gamma) et l'activité de TLR-2 augmente l'expression d'IL-8 (Swaminathan et al. 2013, Di Benedetto et al. 2013, Cekici et al. 2014).

Les cellules résidentes impliquées dans la réponse innée sont nombreuses, incluant les cellules épithéliales, les macrophages, les fibroblastes, les ostéoblastes et les cellules dendritiques. Les cellules épithéliales stimulées par la présence bactérienne produisent l'IL-8 qui attire les neutrophiles vers l'environnement parodontal infecté. Ces derniers produisent des cytokines pro-inflammatoires (IL-1, IL-6, TNF- α) qui favorisent les destructions parodontales en stimulant la résorption osseuse. D'un autre côté, les monocytes peuvent se différencier en ostéoclastes sous l'action de différents stimuli (Di Benedetto et al. 2013, Terheyden et al. 2013).

- **Invasion et rupture de la barrière épithéliale**

Lorsque les pathogènes envahissent la barrière épithéliale, ils rencontrent les cellules dendritiques. En plus d'activer la réponse immunitaire, les cellules dendritiques agissent en

tant que cellules présentatrices d'antigènes ou productrices d'IL-2 et d'IL-18, qui favorisent la production d'IFN γ par les cellules NK (Natural Killer) et ensuite par les lymphocytes T.

Suite à la rupture de la barrière épithéliale, les micro-organismes se retrouvent au contact des fibroblastes qui vont sécréter des cytokines et des molécules de dégradation. Les fibroblastes gingivaux produisent le TNF- α , IL-6, IL-8, MIP-1 (Macrophage Inflammatory Protein-1), et SDF-1 (Stromal Derived Factor-1) qui est un régulateur du processus inflammatoire et du métabolisme osseux. La production de MMP par les fibroblastes du ligament parodontal s'accroît et ils contribuent également à l'inflammation et à la perte osseuse en produisant IL-1 β , IL-6, TNF- α et RANKL (Receptor Activator of Nuclear Factor-Kappa B Ligand) (Di Benedetto et al. 2013).

- **RANK et RANKL**

Les micro-organismes descendent plus en profondeur et atteignent la surface alvéolaire. Les PAMPs microbiens entraînent l'expression des cytokines proostéoclastogènes RANKL, ce qui favorise l'ostéoclastogenèse.

Les précurseurs des ostéoclastes se différencient en ostéoclastes matures en présence de RANKL et de M-CSF (Macrophage-Colony Stimulating Factor). RANKL est produit par les ostéoblastes, les fibroblastes et les cellules T et B activées. La différenciation des ostéoclastes est induite par de nombreuses molécules dont l'IL-1, l'IL-6 ou encore le TNF- α . L'activation de RANK est contrôlée par RANKL et RANK inhibitor, comme l'ostéoprotégérine (OPG), dont le niveau d'expression dans les CD4+ activés, les cellules B et les ostéoblastes sont régulés par l'IL-1 et le TNF- α . En effet, ces dernières favorisent indirectement l'ostéoclastogenèse par la stimulation de la production de RANKL. En revanche, l'IL-4 inhibe l'expression de RANKL sur les lymphocytes T. L'ostéoprotégérine sécrétée par les ostéoblastes est un inhibiteur par compétition de la différenciation et de l'activation des ostéoclastes (Dai et al. 2004, Tabari et al. 2013, Jiao et al. 2014, Cekici et al. 2014, Hajishengallis 2014).

- Immunité adaptative

Après la réponse initiale, l'infection active l'immunité adaptative qui est conduite par les lymphocytes T et B (LT et LB) spécifiques de l'antigène. Les antigènes bactériens sont captés et présentés aux lymphocytes T par les cellules présentatrices d'antigène comme les cellules dendritiques. Les LT activés par l'antigène subissent une expansion clonale et ils se différencient en cellules T effectrices qui produisent de nombreuses cytokines ou utilisent la cytolyse pour éliminer les cellules cibles. Parallèlement, les cellules B sécrètent des immunoglobulines, responsables de l'élimination des micro-organismes extracellulaires (Chaturverdi et al. 2014).

- **Les lymphocytes T**

On retrouve plusieurs populations de lymphocytes T, qui se différencient en LT CD4+ et LT CD8+ ou cytotoxiques. Parmi les CD4+, il y a des sous populations appelées lymphocytes T helper 1 et 2 (Th1 et Th2) et récemment Th 17 et Treg (T régulateur).

Les lymphocytes Th1 sécrètent des cytokines comme l'IL-2 et l'interféron gamma alors que les Th2 produisent IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 et IL-13. Ils n'ont en commun que la production d'IL-3, TNF- α et GM-CSF (Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor). Les Th1 initient la réponse immunitaire cellulaire grâce à l'IL-2 et IFN γ alors que les Th2 suppriment cette réponse grâce à l'IL-4. Les Th17 et les Treg ont des rôles antagonistes respectivement en tant qu'effecteur et inhibiteur cellulaire. L'interaction de *Porphyromonas gingivalis* avec les cellules dendritiques induit la production de cytokine qui favorise la polarisation vers des CD4⁺ Th17. Dans les lésions parodontales, les Th17 sont très nombreux et ils peuvent fonctionner comme une sous-population ostéoclastogènes, liant l'activation des cellules T à la résorption osseuse (Hajishengallis et Lamont 2014, Cekici et al. 2014).

Les molécules co-stimulatrices sont cruciales dans l'induction de la réponse des lymphocytes T dont une des plus importantes est représentée par CD40 qui interagit avec CD40L (ligand). La liaison CD40/CD40L à la surface des cellules dendritiques régule la production des cytokines pro-inflammatoires et des chémokines comme l'IL-8, MIP-1 α (Macrophage Inhibitory Protein 1 α), TNF- α et IL-12 (qui à son tour active les cellules T vers une réponse Th1). CD40L existe sous une forme membranaire et soluble (sCD40L), qui se fixe à son récepteur CD40, constitutivement exprimé sur les lymphocytes B, macrophages, cellules endothéliales et sur les cellules musculaires lisses (CML) vasculaires. sCD40L est un indicateur de risque de nombreuses maladies cardiovasculaires comme l'athérosclérose, l'angine de poitrine, les syndromes coronariens aigus... En cas de parodontite, les niveaux de sCD40L sont augmentés de manière significative (Chaturverdi et al. 2014).

- **Les lymphocytes B**

Les lymphocytes B activés se transforment en plasmocytes producteurs d'anticorps. Une grande partie des cellules B et des plasmocytes qui s'accumulent dans le mur du sulcus ou de la poche produisent des anticorps qui peuvent être spécifiques des antigènes bactériens et peuvent marquer les bactéries pour la phagocytose. Lors de parodontite, le tissu parodontal est principalement colonisé par une plus grande proportion de lymphocytes B que de lymphocytes T (Di Benedetto et al. 2013, Cekici et al. 2014).

3.3.2 La réponse inflammatoire

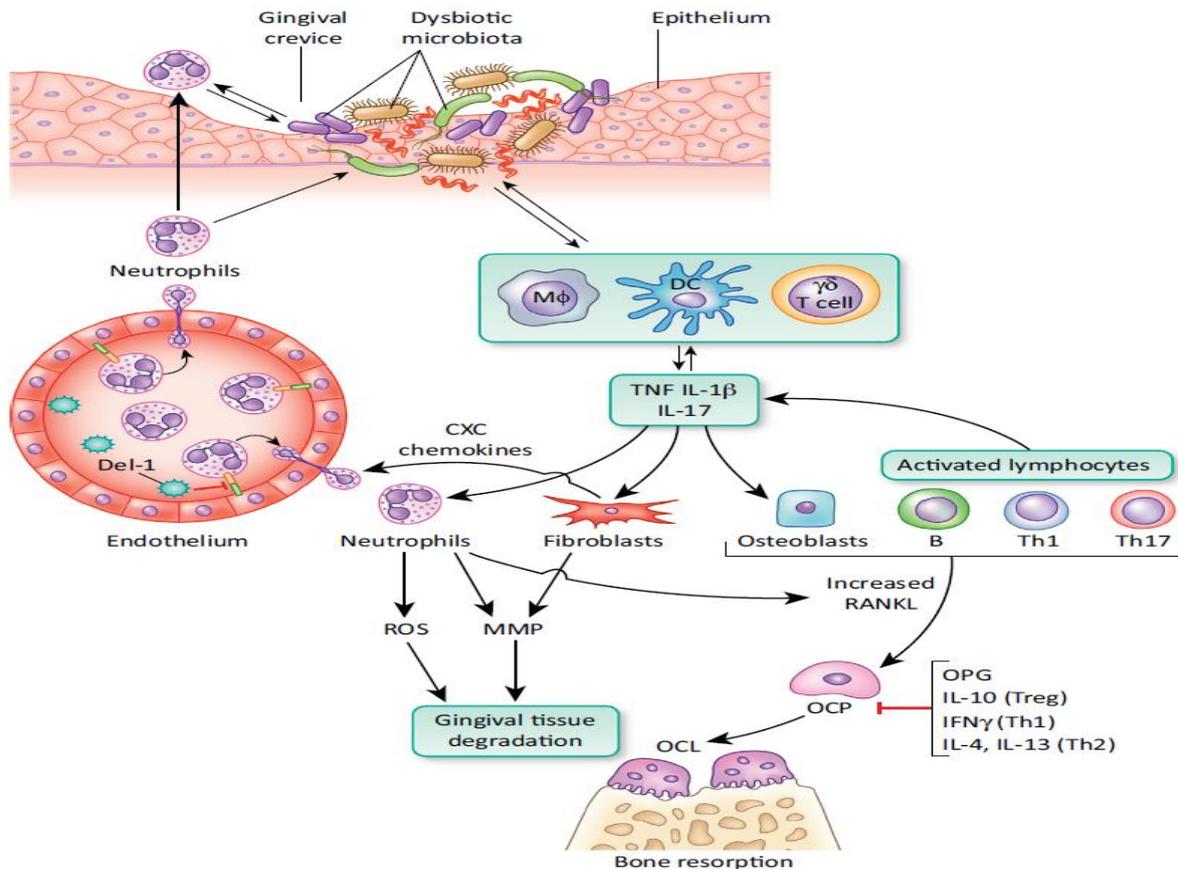


Figure 3: Mécanismes inflammatoires conduisant à la perte osseuse (Hajishengallis 2014).

Suite à l'agression bactérienne, les neutrophiles recrutés dans le sulcus ne parviennent plus à contrôler la flore microbienne. Elle peut envahir le tissu conjonctif et interagir avec les cellules immunitaires comme les macrophages et les cellules dendritiques. Ces dernières produisent des médiateurs inflammatoires (TNF, IL-1 β , IL-17) et régulent également le développement des lymphocytes T helper qui contribuent à l'exacerbation de la réponse inflammatoire qui aboutit à la différenciation des pré-ostéoclastes en ostéoclastes et à la résorption osseuse (Figure 3).

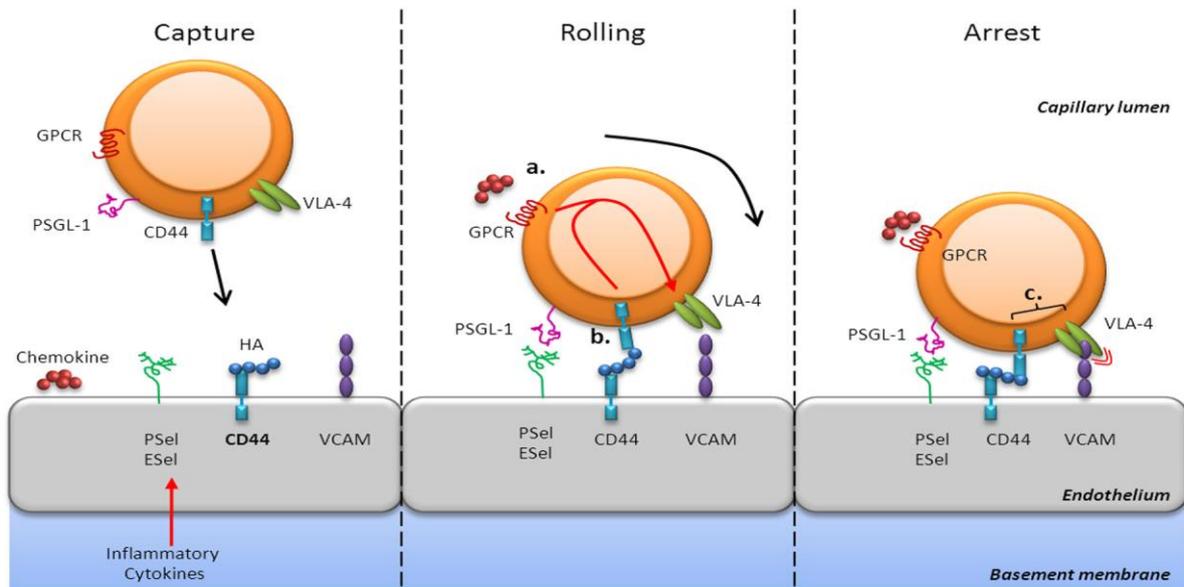


Figure 4 : Processus de diapédèse (Baaten et al. 2012).

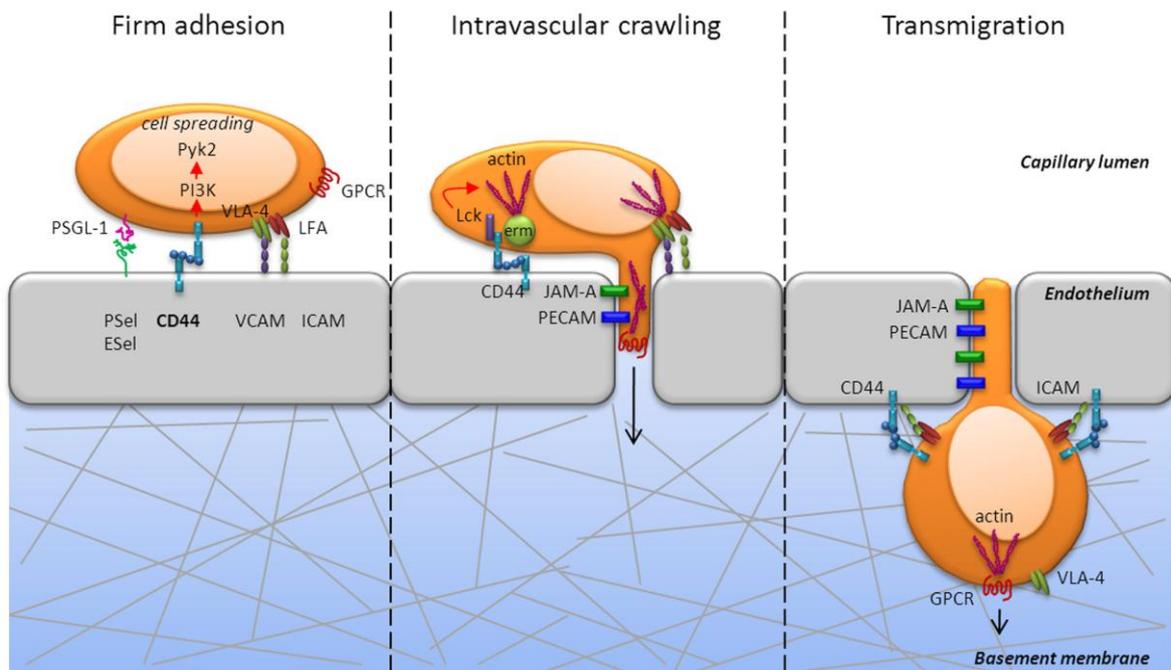


Figure 5: Suite du processus de diapédèse (Baaten et al. 2012).

Les PNN adhèrent à la paroi des vaisseaux d'abord par des phénomènes aléatoires, puis grâce à l'expression à la surface des cellules endothéliales de molécules comme la sélectine E (dont la production est stimulée par le LPS ou des cytokines pro-inflammatoires comme l'IL-1 β) qui sont reconnues par les récepteurs spécifiques à la surface des PNN. Les récepteurs d'adhésion des leucocytes (CD11/18) forment un complexe serré avec ICAM-1 (InterCellular Adhesion Molecule-1) ce qui permet l'initiation du mouvement des leucocytes entre les cellules endothéliales (diapédèse) dans le compartiment extravasculaire (figure 4 et 5). Les jonctions fragiles entre les cellules endothéliales permettent le passage des PNN. La libération d'histamine par les mastocytes lors de l'inflammation aiguë entraîne la séparation des cellules

endothéliales et augmente la perméabilité vasculaire (Terheyden et al. 2013, Yucel-Lindberg et Bage 2013). Les cellules endothéliales sécrètent IL-8, qui augmente l'expression des adhésines (Vascular cell Adhesion Molecule 1, Endothelial Cell Adhesion Molecule 1, Mucosal Addressin Cell Adhesion), ce qui favorise l'adhérence des PNN aux cellules endothéliales. Il en résulte une augmentation de la fuite des composants plasmatiques vers le fluide gingival et l'extravasation des leucocytes conduisant à la formation d'un tissu conjonctif périvasculaire infiltré.

→ ***Porphyromonas gingivalis* retarde le recrutement des PNN par l'inhibition transitoire de la production d'IL-8.**

Les PNN gagnent ensuite le tissu conjonctif où ils migrent selon un gradient chimiotactique pour atteindre le site de l'infection. La matrice extracellulaire qui bloque le déplacement des PNN est digérée par les MMP.

Au niveau du site de l'infection, les PNN reconnaissent les antigènes bactériens par leurs PRR. Ils sont capables de détecter, transporter et phagocyter les bactéries. Une fois dans le cytoplasme, elles sont lysées par différentes substances contenues dans les granules. Trois types de granules cytoplasmiques sont impliqués dans la voie antimicrobienne non oxydative : les granules azurophiles (primaires), les granules spécifiques (secondaires) et les gélatinases (Terheyden et al. 2013).

Après fusion avec le phagosome, ces granules délivrent des protéines et des peptides antimicrobiens comme les défensines, cathélicidines, lysosomes... Plusieurs protéinases (cathépsine G, élastase) contribuent à la bactéricidie par digestion des protéines de la membrane externe, de la surface d'adhésion et des facteurs de virulence des bactéries. Ces enzymes et agents du phagosome peuvent être libérés hors de la cellule, provoquant la mort des micro-organismes, mais aussi des destructions tissulaires et cellulaires (Guentsch et al. 2009).

Les PNN libèrent également des ROS (Reactive Oxygen Species) et des radicaux chlorés, toxiques pour les bactéries et les tissus environnants (Terheyden et al. 2013).

→ ***Porphyromonas gingivalis* échappe au phagosome par l'autophagie et aux ROS grâce à sa superoxyde dismutase.**

Si la première ligne de défense est dépassée par le challenge microbien, le deuxième type cellulaire de l'immunité innée est représenté par les macrophages. Ils phagocytent les bactéries qui vont être lysées par les radicaux très réactifs des granules du cytoplasme. Les macrophages sont des cellules sécrétrices actives, qui libèrent IL-1 β , IL-6, TNF- α mais aussi MMP-8. La dégradation du collagène est due à l'action des enzymes comme la cathépsine G produite par les PNN ou par MMP-8 qui est principalement sécrétée par les macrophages (Terheyden et al. 2013).

3.3.3 Les cytokines

Lors de l'inflammation, de nombreuses cytokines sont produites par les différents acteurs de la réponse immuno-inflammatoire. Chacune d'entre-elles joue un rôle précis dans la pathogenèse de la maladie parodontale (Tableau 1).

- Les cytokines anti-inflammatoires

-L'IL-4 a plutôt un rôle de régulateur car elle entraîne la diminution de la production d'IL-1, d'IL-6 et TNF- α par les monocytes et PNN et inhibe la production de MMP tout en stimulant celle des TIMP. Elle active les cellules T et régule les niveaux d'IgG1 et d'IgE ainsi que la sécrétion d'immunoglobuline par les cellules B. Elle est capable d'induire l'apoptose des macrophages activés par les endotoxines bactériennes et active l'expansion clonale des lymphocytes B. Elle est produite par les mastocytes et lymphocytes T. L'IL-4 générée par les lymphocytes Th 2 inhibe la prolifération des lymphocytes Th1. Elle a un rôle de protection des tissus parodontaux contre les effets de trop grandes concentrations d'IL-1 (Charon et al. 2010, Cekici et al. 2014).

-L'IL-10, dont la production est stimulée par IL-4, est produite par les lymphocytes T, les lymphocytes B, les macrophages, les cellules dendritiques et les mastocytes. Elle réduit la production d'IL-1 et de TNF- α par les monocytes et les PNN, ce qui lui confère le potentiel de réduire la progression des lésions parodontales. De plus, elle inhibe RANKL et la production des MMP par les fibroblastes et les macrophages et favorise la synthèse des inhibiteurs des MMP (Zhang et al. 2014, Cekici et al. 2014).

-Le TGF- β (Transforming Growth Factor bêta) est un puissant anti-inflammatoire. Il est produit par les lymphocytes T activés. Il est chimiotactique pour les monocytes et supprime leur activation. De plus, il inhibe la synthèse des MMP et favorise celle des inhibiteurs des MMP (Cekici et al. 2014)

- Les cytokines pro-inflammatoires

IL-1 β , TNF- α et PGE2 sont fortement impliqués dans les lésions parodontales et dans la pathogenèse de la parodontite.

-L'IL-1, lorsqu'elle est sécrétée en quantités adéquates, elle permet la mise en place d'une réponse immunitaire protectrice en activant les lymphocytes. Elle est sécrétée par de nombreuses cellules comme les macrophages, les kératinocytes, les cellules épithéliales, les cellules endothéliales, les fibroblastes, les ostéoblastes et les PNN. La production d'IL-1 est stimulée par le LPS des bactéries à Gram négative et l'IL-1 elle-même et est diminuée par l'IL-1ra (récepteur antagoniste), produite par les macrophages, et par les métabolites bactériens (acide butyrique et propionique) (Yucel-Lindberg et Bage 2013).

L'IL-1 α est sécrétée par les kératinocytes et l'épithélium de jonction ou de poche, l'IL-1 β par les macrophages et fibroblastes.

L'IL-1 a un large spectre d'activité, elle stimule la production du complément et du récepteur Fc sur les neutrophiles et les monocytes, ainsi que les molécules d'adhésion sur les

fibroblastes et les leucocytes. Elle induit également l'internalisation du récepteur des cellules lymphoïdes dans la MEC et la formation d'ostéoclastes favorisant ainsi la résorption osseuse.

Cette interleukine stimule aussi la production de MMP et de PGE2 par les fibroblastes gingivaux, les cellules épithéliales, macrophages et neutrophiles, provoquant ainsi la destruction des tissus conjonctifs, y compris le tissu osseux. Parallèlement, la synthèse du collagène est inhibée par PGE2 (Prostaglandine E2) et l'IL-1 β .

Elle permet la stimulation de l'expression du complexe majeur d'histocompatibilité par les lymphocytes B et T pour faciliter leur activation, leur expansion clonale et la production d'immunoglobulines.

-Le TNF- α est sécrété par les mêmes cellules que l'IL-1 et joue un rôle similaire, bien qu'en concentration plus faible que celle de l'IL-1 β . C'est un signal majeur de l'apoptose cellulaire, de la résorption osseuse, de la sécrétion de MMP, de la production d'ICAM, d'IL-8 et d'IL-6 (Grover et Luthra 2013, Yucel-Lindberg et Bage 2013).

-L'IL-6 est produite par les macrophages, les fibroblastes, les lymphocytes, cellules endothéliales et les cellules épithéliales. Sa production est stimulée par l'IL-1, le LPS et elle est inhibée par l'œstrogène et la progestérone. Elle induit la prolifération et la différenciation des lymphocytes B et T. Après traitement parodontal non chirurgical, les niveaux systémiques de l'IL-6 sont diminués (Yucel-Lindberg et Bage 2013).

Le TNF- α , l'IL-1 et l'IL-6 induisent la production de protéines de la phase aigüe par le foie comme C-reactive protein (CRP), Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) ou le fibrinogène (Olivieri et al. 2006).

-L'IL-8 est une chémokine qui est sécrétée par les macrophages activés par le LPS, les cellules synoviales, les fibroblastes, les cellules de l'épithélium de jonction, l'endothélium, les PNN et par les kératinocytes. Elle induit la chimiotaxie des PNN au sein du site inflammatoire. Les neutrophiles possèdent des récepteurs pour l'IL-8 : Lorsqu'elle se fixe sur les récepteurs de haute affinité, cela entraîne la migration dirigée des neutrophiles. Lorsqu'elle se fixe sur les récepteurs de faible affinité, cela entraîne le burst métabolique des cellules et la dégranulation des neutrophiles sur le site de l'agression. Elle favorise également l'angiogenèse. Elle est sécrétée en réponse à l'IL-1, le TNF- α et au LPS (Yucel-Lindberg et Bage 2013).

-L'IL-12 potentialise la réaction inflammatoire. Elle est synthétisée par les macrophages, les PNN, les kératinocytes et les cellules de Langerhans. Sa production est inhibée par l'IL-4 et l'IL-10 (Cekici et al. 2014).

-L'IL-17 est produite par les lymphocytes Th17. Elle stimule la production de nombreux médiateurs de l'inflammation comme TNF- α , PGE2, IL-6 et l'IL-1, favorisant ainsi la résorption osseuse par activation des ostéoclastes. Elle permet également le recrutement des PNN (Yucel-Lindberg et Bage 2013, Terheyden et al. 2013).

-Les prostaglandines et leucotriènes, dont la source majeure est représentée par les macrophages et les fibroblastes, sont de puissants agents inflammatoires provenant du

métabolisme de l'acide arachidonique membranaire. Ces molécules (surtout les prostaglandines E2 et leucotriènes B4) sont impliquées dans la résorption osseuse au cours des parodontites et augmentent le potentiel chimio-attractant de l'IL-8.

-Le PAF, produit par les cellules endothéliales activées par le LPS ou par les cytokines, entraîne une vasodilatation et l'agrégation plaquettaire.

-Le thromboxane possède les mêmes propriétés que le PAF.

-La prostacycline quand à elle entraîne une vasoconstriction et inhibe l'agrégation plaquettaire (Cekici et al. 2014, Charon et al. 2010, Olivieri et al. 2006).

Tableau 1: Tableau récapitulatif des cytokines et de leurs effets

Cytokines	Source	Effets
IL-4	LT, Mastocytes	Anti-inflammatoire Diminue production IL-1, IL-6, TNF- α Inhibe MMP Stimule TIMP
IL-10	LT, LB, Macrophages, Cellules dendritiques, Mastocytes	Anti-inflammatoire Diminue production IL-1 et TNF- α Inhibe MMP
TGF- β	LT	Anti-inflammatoire Supprime l'activation des monocytes Formation osseuse Inhibe MMP
IL-1 α et β	Macrophages, Cellules épithéliales, Cellules endothéliales, Fibroblastes, Kératinocytes, Ostéoblastes, PNN	Activation des lymphocytes Inflammation (phase aiguë) Stimule les MMP
IL-6	Macrophages, Fibroblastes, Lymphocytes Cellules endothéliales, Cellules épithéliales	Production d'Ig Inflammation (phase aiguë) Active résorption osseuse
TNF- α	Macrophages, Cellules épithéliales, Cellules endothéliales, Fibroblastes, Kératinocytes, Ostéoblastes, PNN	Pro-inflammatoire Résorption osseuse Même effets qu'IL-1 β
IL-8	Macrophages, Cellules de l'épithélium de jonction, Fibroblastes, Kératinocytes, Endothélium, Cellules synoviales, PNN	Chimiotactisme des PNN Angiogenèse
IL-12	Macrophages, PNN, Kératinocytes, Cellules de Langerhans	Potentiale la réponse inflammatoire
IL-17	Lymphocytes Th17	Pro-inflammatoire Résorption osseuse
PGE2 et Leucotriène B4	Macrophages, Fibroblastes	Résorption osseuse Augmentent le chimiotactisme IL-8
PAF, Thromboxane	Cellules endothéliales	Vasodilatation Agrégation plaquettaire
Prostacycline	Cellules endothéliales	Vasoconstriction Inhibe agrégation plaquettaire

Conclusion

La parodontite, maladie inflammatoire initiée par l'agression continue des micro-organismes du biofilm gingival, est le résultat d'interactions complexes entre les différents acteurs de l'immunité et de la réponse inflammatoire. La sévérité et la rapidité de la perte d'attache sont corrélées à la nature de la réponse immunitaire de l'hôte. Le traitement de cette dernière passe par une meilleure compréhension des phénomènes impliqués dans le développement de la maladie parodontale.

Si la connaissance des événements qui conduisent aux destructions tissulaires et à la perte d'attache évolue favorablement, les mécanismes biologiques quant à eux ne sont pas encore totalement élucidés.

PARTIE II : L'ATHEROSCLEROSE

1. Généralités

1.1 Définition

Selon l'OMS : "L'athérosclérose est 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 tissus fibreux et de dépôts calcaires ; le tout s'accompagnant de modifications de la média" (Léoni 2001).

L'athérosclérose est une maladie inflammatoire caractérisée par une accumulation de lipides et de cellules inflammatoires dans la paroi vasculaire (Van Der Vorst et al. 2012, Ross 1999).

L'athérome (n.m. du latin *atheroma*, grec *athêrôma*) est un dépôt de plaques riches en cholestérol sur la paroi interne des artères finissant par provoquer l'athérosclérose (<http://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/athérome> consulté le 25/10/13).

1.2 Epidémiologie

L'athérome est un processus de vieillissement qui débute dès l'enfance, dont l'évolution est considérablement accélérée par les facteurs de risques cardio-vasculaires. L'athérome représente l'étiologie dominante des maladies cardio-vasculaires.

En France, 1 décès sur 3 est lié à une maladie cardio-vasculaire : les cardiopathies ischémiques, les accidents vasculaires cérébraux (AVC), l'insuffisance cardiaque...

Depuis les années 70, la mortalité cardio-vasculaire a diminué mais la morbidité a augmenté considérablement (Besse et al. 2005).

1.3 Etiologies

Plusieurs facteurs de risques cardio-vasculaires ont été identifiés : l'obésité, les dyslipidémies, l'hypertension artérielle, le tabac, le diabète, antécédents familiaux de maladies coronaires précoces, la concentration plasmatique élevée en homocystéine, l'âge et le sexe, les infections par des micro-organismes comme les herpèsvirus ou *Chlamydia Pneumoniae* ainsi que la combinaison de plusieurs de ces facteurs. Les infections parodontales semblent également jouer un rôle dans l'athérosclérose puisque de fortes preuves épidémiologiques suggèrent que la parodontite serait un facteur de risque indépendant de survenue d'un événement cardiovasculaire (Tonetti et al. 2013), cette relation sera étudiée plus loin.

L'obésité et la sédentarité sont considérées comme des facteurs prédisposants (Besse et al. 2005, Soory 2008, Vaishnava et al. 2011).

1.3.1 L'obésité

Aux Etats-Unis, on estime que près de 65% de la population est en surcharge pondérale ou obèse. L'obésité augmente le risque de développer une maladie cardiovasculaire et représente également un facteur de risque de diabète. Le tissu adipeux possède des propriétés pro-

inflammatoires. En effet, il peut élaborer des adipokines pro-inflammatoires (Libby et al. 2010a).

Le tissu adipeux viscéral qui s'accumule dans l'abdomen se draine directement dans la circulation portale, vers le foie, dans lequel les cytokines pro inflammatoires (comme l'IL-6) vont moduler la synthèse des protéines de la phase aiguë de l'inflammation. Le foie synthétise entre autre les protéines comme la CRP et la Serum Amyloid-A (SAA), qui sont toutes deux utilisées comme biomarqueurs du statut inflammatoire.

Parmi plusieurs études, l'étude de Lemieux et al. en 2001 a montré qu'une augmentation du tissu adipeux viscéral est associée à une augmentation des niveaux de CRP, suggérant que l'obésité est associée à un état inflammatoire systémique. Cette étude a également démontré que les niveaux de CRP augmentent quand la circonférence de la taille augmente (Lemieux et al. 2001).

Une étude a montré que chez les souris obèses, les LT sont localement activés dans le tissu adipeux. L'expression d'IFN- γ est également augmentée par rapport aux souris qui ne sont pas obèses (Rocha et al. 2008).

L'adiponectine est un modulateur de l'immunité adaptative, c'est une adipokine produite par le tissu adipeux (adipocytes). C'est un facteur autocrine/paracrine important du tissu adipeux, qui module la différenciation des pré-adipocytes et favorise la formation d'adipocytes matures. Les concentrations d'adiponectine sont curieusement plus faibles chez les personnes obèses que chez les personnes maigres.

Elle a un rôle anti-inflammatoire et retarde le recrutement des lymphocytes T dans les lésions athéromateuses (Libby et al. 2010a).

L'adiponectine a des propriétés :

- Anti-inflammatoires :

- Par inhibition de la production de cytokines.

- Par diminution des récepteurs d'adhésion comme ICAM-1, VCAM-1 et sélectine E sur les macrophages.

- Par stimulation de la synthèse d'IL-10.

- Anti-athérogènes :

- Par réduction de la masse adipeuse viscérale et des triglycérides plasmatiques.

- Par augmentation des niveaux de HDL (High Density Lipoprotein).

- Par altération des concentrations et de l'activité des enzymes responsables du catabolisme des triglycérides riches en lipoprotéine et HDL, comme la lipoprotéine lipase et la lipase hépatique.

- Par diminution de l'expression des récepteurs scavenger et de la production de TNF- α .

Parallèlement, elle est capable de stimuler la production de la NO synthase endothéliale (eNOS) ce qui augmente la production de NO. De plus, elle inhibe la production de ROS induite par le LDL oxydé (Grover et Luthra 2013, Lim et al. 2014).

1.3.2 Les dyslipidémies

Une étude a montré que les niveaux de lipoprotéines de basse densité oxydées sont significativement plus élevés chez les patients qui ont eu un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral que chez les patients du groupe témoin (Itabe 2012).

La hausse des lipoprotéines circulantes augmente leur concentration au sein de la paroi artérielle ainsi que le risque de modifications oxydatives dans cette dernière. L'hypercholestérolémie et les LDL oxydées sont des facteurs de dysfonctions endothéliales, qui facilitent l'adhésion des monocytes, qui se transforment dans la paroi artérielle en macrophages et qui captent le LDL oxydé. C'est une étape importante de l'athérogenèse. A l'inverse, l'augmentation du HDL-C (HDL-Cholestérol) diminue le risque coronarien (Herpin et Paillard 2005).

1.3.3 L'hypertension artérielle

Les cellules endothéliales jouent un rôle crucial dans le maintien de l'homéostasie de la pression sanguine par la sécrétion de vasodilatateurs comme l'oxyde nitrique ou la prostacycline, et de vasoconstricteurs comme l'endothéline-1, le thromboxane et l'angiotensine II. Le dysfonctionnement endothélial résulte du déséquilibre de la balance vasodilatateurs/vasoconstricteurs en faveur de ces derniers (Leong et al. 2014).

L'hypertension ainsi que le stress oxydatif sont des facteurs de risque associés à l'athérosclérose. Elle est associée à l'inflammation et inversement, les marqueurs inflammatoires favorisent le risque de développement d'hypertension artérielle qui conduit au dysfonctionnement endothélial, point de départ de l'athérosclérose.

L'activation du système rénine-angiotensine contribue à l'augmentation de la pression artérielle. La concentration en angiotensine II est souvent élevée chez les patients hypertendus. C'est un vasoconstricteur puissant dont la concentration est stimulée par le stress oxydatif. L'angiotensine II diminue la concentration d'oxyde nitrique, qui lui est un vasodilatateur (Nakashima et al. 2009, Vidal et al. 2011, Abramson et Melvin 2014, Suzuki et al. 2014).

1.3.4 Le tabac

De nombreux composants du tabac jouent un rôle délétère favorisant les complications de l'athérosclérose.

Les produits carcinogènes accélèrent le développement des lésions, le monoxyde de carbone (CO) augmente l'athérogenèse par hypoxie de l'intima et accumulation de LDL dans l'intima.

La fumée du tabac a un effet toxique direct sur l'endothélium artériel entraînant des anomalies de la vasomotricité endothélium-dépendante avec une augmentation des radicaux libres de l'oxygène par inactivation du NO et l'oxydation des LDL.

Le tabac est thrombogène en favorisant l'activation plaquettaire. Les plaquettes libèrent du thromboxane A2 qui favorise l'augmentation du fibrinogène (impliqué dans le développement et les complications athérotrombotiques, ainsi que dans les calcifications des artères coronaires) et la diminution du plasminogène.

La nicotine favorise la libération de catécholamine qui augmente la fréquence cardiaque, la pression artérielle et donc les besoins myocardiques en oxygène. Le seuil de fibrillation est également abaissé sous l'effet du tabac.

Le tabagisme est associé à une baisse du HDL-C (Herpin et Paillard 2005).

1.3.5 Le diabète

Avec l'augmentation des mauvaises habitudes alimentaires et une sédentarité croissante, le diabète devient un problème de santé publique majeur, aux proportions épidémiques. C'est un facteur de risque cardiovasculaire reconnu, surtout dans le cas où le diabète n'est pas contrôlé. Plus de 75% de la mortalité chez les diabétiques est imputable aux maladies cardiovasculaires.

Le diabète perturbe la fonction endothéliale, qui ne peut plus assurer l'homéostasie vasculaire (perméabilité vasculaire, sécrétion de médiateurs nécessaires au fonctionnement vasculaire normal comme ceux qui régulent le tonus, la coagulation, modulent la réponse immunitaire et contrôlent la croissance des cellules vasculaires).

Le diabète de type 2 est associé à un état inflammatoire systémique chronique. Des niveaux élevés de marqueurs inflammatoires circulants ont été retrouvés chez les patients diabétiques et obèses (Roberts et Porter 2013).

L'hyperglycémie entraîne une augmentation de la production de TGF- β , un régulateur de la matrice extracellulaire, qui augmente le dépôt lipidique avant l'infiltration et l'accumulation des macrophages. Chez les patients hyper-glycémiques, on observe également une densité de collagène plus élevée au niveau des stries lipidiques. Ces stries constituent le point de départ de la lésion athérosclérotique. Chez ces patients, les stries lipidiques sont plus étendues (Homma et al. 2011, McMahan et al. 2008).

1.3.6 Le stress

Les symptômes de dépression, l'anxiété et le stress ont été associés au risque de survenue d'un événement cardiovasculaire chez les individus en bonne santé et chez ceux qui présentent une maladie cardiaque, ainsi qu'à la progression de l'athérosclérose subclinique. La dépression entraîne un dérèglement du système nerveux autonome par activation du système sympathique et inactivation du système vagal. De plus, le dysfonctionnement du système nerveux autonome est associé à une augmentation de l'inflammation, étape initiale du processus d'athérosclérose (Pizzi et al. 2014, Hernandez et al. 2014).

1.3.7 Les antécédents familiaux de maladies coronariennes précoces

Une étude de 2005 par Murabito et al. a montré un risque d'infarctus du myocarde doublé (même après ajustement des facteurs de risque conventionnels) chez les patients ayant des antécédents familiaux de maladies cardiovasculaires par rapport à ceux qui n'ont pas d'histoire familiale de maladies cardiovasculaires. Le facteur génétique peut être considéré comme un prédicateur de risque de maladies cardiovasculaires (Murabito et al. 2005, Gupta et al. 2013a).

Des preuves supportent le fait que les personnes ayant des antécédents familiaux de maladies coronariennes précoces auraient une incidence plus élevée d'athérosclérose sub-clinique (Sadeghi et al. 2013).

1.3.8 L'homocystéinémie

L'homocystéinémie est un facteur de risque dans l'apparition de maladie cardiovasculaire. La concentration d'homocystéine est associée à la rigidité artérielle et à l'hypertension artérielle, surtout chez les personnes âgées. Elle est toxique pour l'endothélium en agissant sur l'oxyde nitrique, dont elle diminue la disponibilité, et favorise l'apoptose des cellules endothéliales (Sabio et al. 2014).

Chaque élévation de la concentration d'homocystéine de 5 µmol/L accroît le risque de maladie coronarienne d'environ 9 %, indépendamment des autres facteurs de risque. En 2002, Wald et al ont réalisé une méta-analyse et ils ont montré que la réduction de la concentration d'homocystéine de 3 µmol/L, par un traitement avec l'acide folique (vitamine B6 et B12), réduit en moyenne les risques de maladies ischémiques cardiaque de 16 %, le risque de thromboses des veines profondes de 25 % et le risque d'AVC de 24 % (Wald et al. 2002, Gupta et al. 2013a).

1.3.9 L'âge et le sexe

Des études ont montré que les lésions athéromateuses sont plus importantes chez les hommes que chez les femmes du même groupe d'âge, et que la gravité de ces lésions augmente également avec l'âge, peu importe le sexe. En général, les lésions retrouvées chez les hommes sont observées chez les femmes plus âgées de 10 ans (Nakashima et al. 2009).

1.3.10 Les infections

Les études suggèrent une relation entre les infections à *Helicobacter pylori* et *Chlamydia pneumoniae* avec les maladies cardiovasculaires. Plusieurs études épidémiologiques ont démontrées que des niveaux élevés d'anticorps anti-*Chlamydia pneumoniae* sont associés aux maladies coronariennes et aux AVC. En effet, l'étude de Sakurai-Komada et al. 2014 confirme ces observations et associe les IgA anti-*Chlamydia pneumoniae* avec un risque accru d'infarctus du myocarde.

Les infections à *Chlamydia pneumoniae* induisent un dysfonctionnement endothélial, l'agrégation plaquettaire via l'expression de la sélectine P, l'expression de molécules pro-coagulante comme PAI-1 et de cytokines pro-inflammatoire comme l'IL-6 (Persson et Persson 2008, Sakurai-Komada et al. 2014).

Depuis quelques années, on observe un intérêt croissant des chercheurs pour les bactéries parodontales, notamment pour *Porphyromonas gingivalis* et *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* dans une moindre mesure. Ces dernières sont les plus étudiées et sont fréquemment retrouvées au sein des plaques d'athérome. Cette relation sera étudiée ultérieurement.

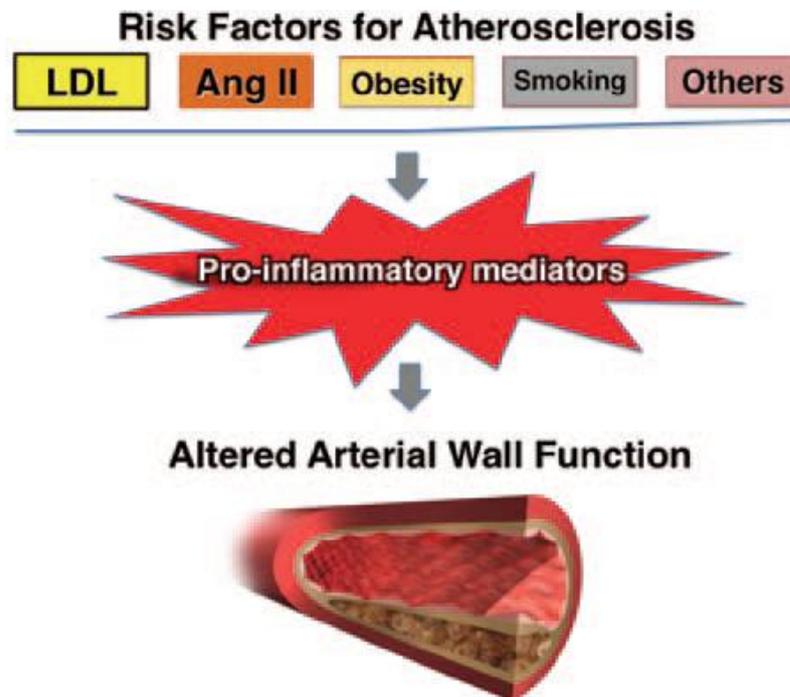


Figure 6: Relation entre les principaux facteurs de risque de l'athérosclérose et de l'inflammation (Libby 2012).

2. Physiologie des artères

Les artères sont composées de 3 couches : l'intima, la média et l'adventice (Figure 7).

L'intima est la tunique la plus interne, elle sert aux échanges des gaz, des liquides et des substances à travers la paroi. Elle est constituée d'une couche de cellules endothéliales entourées d'un tissu conjonctif faible. Elle recouvre la matrice sous endothéliale qui contient quelques cellules musculaires lisses.

La média se compose de plusieurs couche de fibres musculaires lisses et de fibres élastiques, elle intervient dans l'hémodynamique. On retrouve une MEC constituée d'élastine et de collagène, et des cellules musculaires lisses qui ajustent le calibre des artères en se contractant ou en se décontractant.

L'adventice forme la gaine du vaisseau, elle l'unit aux tissus voisins. C'est la couche la plus externe constituée d'un tissu conjonctif riche en collagène. Elle contient des nerfs péri-vasculaires et des petits vaisseaux qui apportent les nutriments, ce sont les vasa vasorum.

Les artères comportent également deux membranes élastiques qui séparent les différentes tuniques : la limitante élastique interne, située entre l'intima et la média, et la limitante

élastique externe, plus faible, située entre la média et l'adventice (Rudijanto 2007, Packard et Libby 2008, Seidelmann et al. 2013).

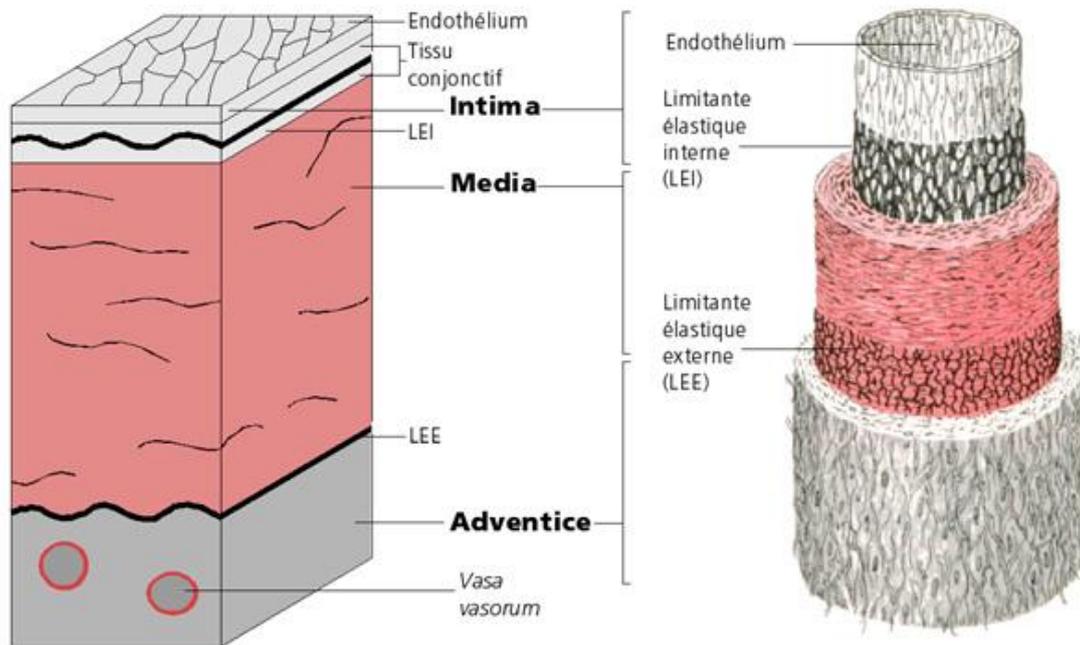


Figure 7: Structure de la paroi artérielle (Léoni 2001).

3. Athérogenèse

L'athérosclérose se développe principalement au niveau des zones de contraintes mécaniques, dans les zones de bifurcations des artères élastiques de gros et moyen calibre, ainsi que dans les artères musculaires et peut conduire à l'ischémie du cœur, du cerveau ou des extrémités. Dans ces régions où le flux sanguin est perturbé, l'activité des molécules endothéliales athéroprotectives est réduite, c'est le cas de l'oxyde nitrique, alors que des molécules chimiotactiques pour les leucocytes comme VCAM-1 (Vascular Cell Adhesion Molecule-1) sont plus exprimées (Packard et Libby 2008).

Ainsi, selon le type d'artère touché par l'athérosclérose, on retrouve différentes pathologies secondaires.

- Si la localisation de l'athérome est au niveau des **artères carotides sous-clavières et vertébrale**, il peut en résulter un **accident vasculaire cérébral (AVC)**.
- Au niveau des **artères coronaires**, on observera des **cardiopathies ischémiques** alors qu'au sein de l'**aorte thoracique descendante**, on retrouvera des **anévrismes**.
- Au niveau de l'**aorte abdominale**, dont la présence de plaques d'athérome est fréquente, il y aura des **anévrismes de l'aorte abdominale**, une **insuffisance rénale (néphroangiosclérose)**, une **ischémie mésentérique** ou la **maladie des emboles de cholestérols**.

- Au niveau des **artères des membres inférieurs**, on retrouvera des **artériopathies oblitérantes des membres inférieurs** (AOMI) et un risque d'**impuissance** (Besse et al. 2005).

3.1 Pénétration des LDL dans l'intima

Le développement de l'athérosclérose est initié par l'activation, le dysfonctionnement et les altérations structurelles de l'endothélium conduisant à la rétention de composants lipidique du plasma comme les LDL dans le sous-endothélium (Legein et al. 20012).

Les cellules endothéliales deviennent dysfonctionnelles lorsqu'elles sont exposées à un flux sanguin perturbé, et aux facteurs pro-athérogènes comme les lipoprotéines modifiées ou les cytokines pro-inflammatoires (Libby et al. 2010b).

Le LDL représente la forme majeure de cholestérol dans la circulation. Le cholestérol est insoluble dans l'eau, il réside donc dans un large complexe, composé par de nombreux lipides et protéines, les lipoprotéines. Les triglycérides (TG) et les esters de cholestérols sont au cœur de la lipoprotéine, entourés par une simple couche de phospholipides. Dans toutes les lipoprotéines, une apolipoprotéine B-100 (apoB-100) est incluse (Itabe 2012).

Des traumatismes ou de simples dysfonctions de l'endothélium entraînent une réponse compensatrice qui perturbe l'homéostasie normale de l'endothélium. Il y a une diminution de la production de NO et une augmentation des propriétés adhésives de l'endothélium pour les leucocytes et les plaquettes, ainsi que de sa perméabilité pour les composants plasmatiques et les lipoprotéines. Plus le taux sanguin de LDL est élevé, plus son entrée sera importante. Lorsque le LDL a pénétré dans l'intima, il peut s'oxyder et devenir cytotoxique pour l'endothélium (Besse et al. 2005, Legein et al. 2012).

3.2 Oxydation des LDL et recrutement des leucocytes

Les lipides sont sujets à des modifications par les radicaux oxygénés et par les enzymes (myéloperoxydase et lipooxygénase) qui initie le processus inflammatoire. L'inflammation entraîne la libération de ROS par les macrophages qui contribuent à la réaction oxydative des acides gras polyinsaturés. Les cellules endothéliales des artères saines produisent la superoxyde dismutase qui permet de détruire ces ROS (Rudijanto 2007, Libby et al. 2010b, Legein et al. 2012).

Les lipoprotéines séquestrées dans l'intima sont isolées des antioxydants plasmatiques, ce qui favorise leur oxydation. Quand le LDL est exposé à l'oxydation, la fraction poly-insaturée est facilement oxydée en une variété de produits contenant des groupes fonctionnels comme les hydroperoxydes, époxydes, endoperoxydes, isoprostanes, aldéhydes, acides carboxyliques et cétones insaturés (Krychtiuk et al. 2013, Itabe 2012).

Dans les conditions normales, les cellules endothéliales résistent à l'adhésion des leucocytes et favorisent la fibrinolyse. Des stimuli pro-inflammatoires comme un régime gras, l'hypercholestérolémie, l'obésité, l'hyperglycémie, la résistance à l'insuline, l'hypertension et le tabac peuvent déclencher l'expression endothéliale de molécules d'adhésion (Figure 8)

comme la sélectine P, ICAM-1 et VCAM-1 qui permettent l'attachement des monocytes et des lymphocytes circulants (Rudijanto 2007, Libby et al. 2010a, Packard et Libby 2008).

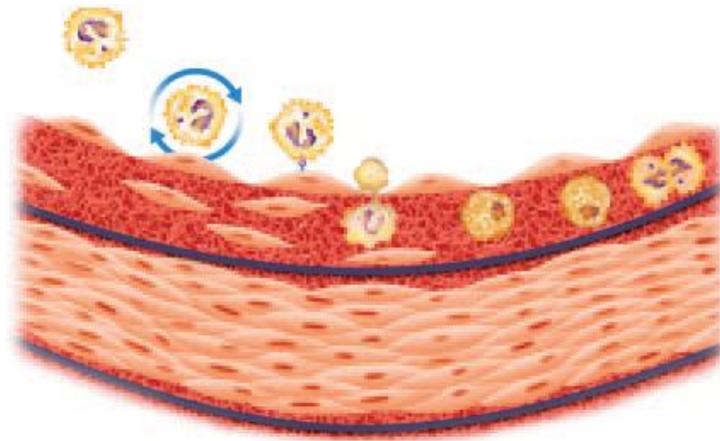


Figure 8: Initiation de l'athérosclérose (Packard et Libby 2008).

Les cytokines pro-inflammatoires exprimées à l'intérieur de l'athérome provoquent un stimulus chimiotactique pour l'adhérence des leucocytes. Les molécules chimiotactiques comme MCP-1 produites par les cellules vasculaires, et les chémokines surexprimées dans la plaque en réponse aux lipoprotéines modifiées dirigent la migration et la diapédèse des monocytes adhérents. Les monocytes interagissent directement avec les cellules endothéliales, elles augmentent la production de MMP-9 par les monocytes, permettant ensuite l'infiltration des leucocytes à travers la couche endothéliale et leur association à la membrane basale (Packard et Libby 2008).

3.3 Formation de cellules spumeuses

La formation de cellules spumeuses est un événement crucial dans l'initiation et la progression de l'athérosclérose. Dans l'intima, les monocytes deviennent des macrophages sous l'influence de M-CSF qui est surexprimé dans les tissus enflammés de l'intima. Les LDL modifiées sont chimiotactiques pour les monocytes et sont capables de réguler positivement l'expression des gènes codant pour M-CSF et MCP dérivés des cellules endothéliales. Cela favorise donc l'expansion de la réponse inflammatoire en stimulant la réplication des macrophages et l'entrée de nouveaux monocytes dans la lésion (Packard et Libby 2008, Suzuki et al. 2014).

M-CSF augmente l'expression des récepteurs scavenger (les récepteurs scavenger sont capables de transporter certaines formes de LDL modifiées) à la surface des macrophages, qui internalisent les lipoprotéines par endocytose. L'accumulation d'ester de cholestérol dans le cytoplasme des macrophages les convertit en cellules spumeuses. L'élimination et la séquestration des LDL modifiées est une partie importante du rôle protecteur des macrophages dans la réponse inflammatoire et minimise l'effet des LDL sur les cellules endothéliales et sur les CML. Parallèlement, les macrophages prolifèrent et amplifient la réponse inflammatoire en sécrétant de nombreux facteurs et cytokines, incluant le $\text{TNF-}\alpha$ et l' $\text{IL-1}\beta$, ainsi que MCP-1. Les macrophages/cellules spumeuses favorisent également

l'infiltration des monocytes et cellules T dans la lésion (Rudijanto 2007, Packard et Libby 2008, Legein et al. 2012).

3.4 Accumulation de lipides, cellules spumeuses, CML

L'accumulation continue d'acides gras et de cellules immunitaires dans le mur vasculaire conduit à la formation de la première plaque d'athérome appelée strie lipidique. C'est une petite macule jaunâtre soulevant l'intima. Ces stries lipidiques sont présentes dès l'enfance.

La strie lipidique ne cause pas de symptômes mais peut évoluer vers une lésion complexe ou involuer. Ces stries ont localement un contenu lipidique plus riche en lipoprotéines dans certaines régions de l'intima (Krychtiuk et al. 2013, Libby et al. 2010a, Libby et al. 2010b, Packard et Libby 2008, Besse et al. 2005).

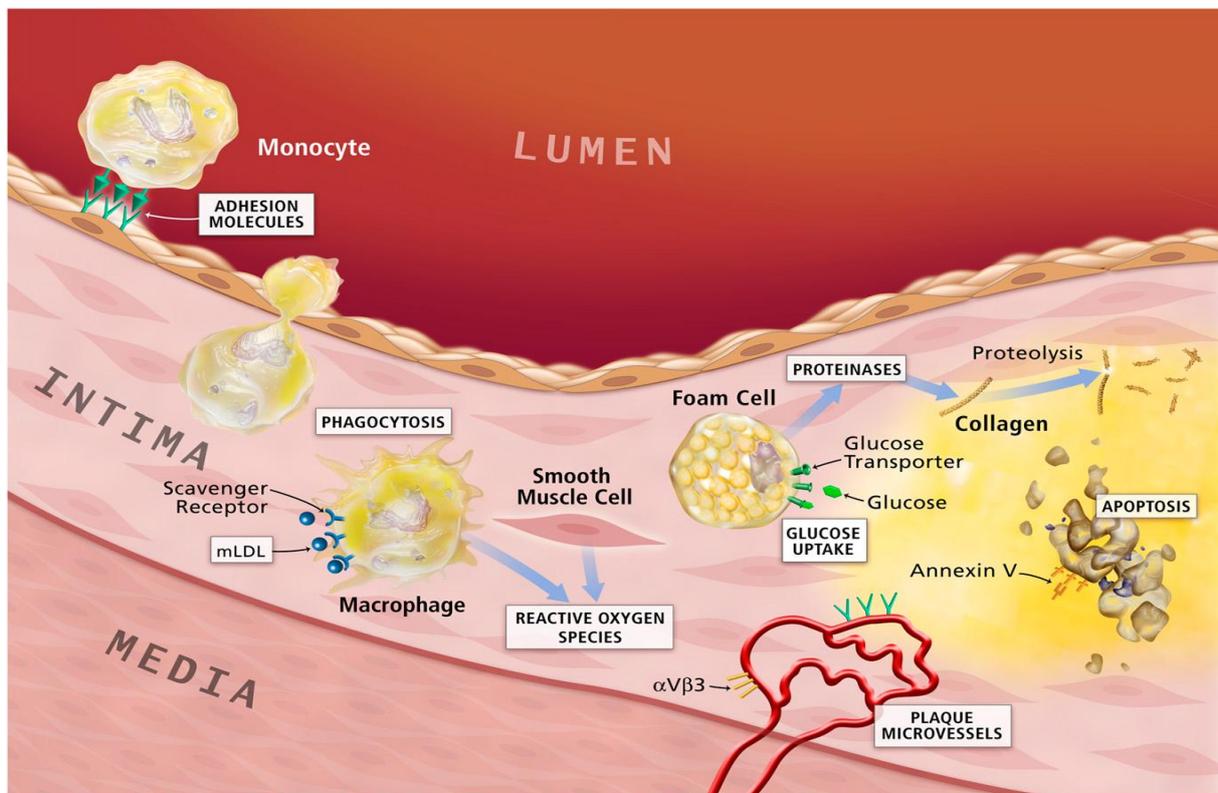


Figure 9: Evènements successifs lors de l'athérosclérose (Libby et al. 2010b).

3.5 Progression vers une lésion complexe

Dans l'athérosclérose, l'inflammation apparaît à tous les niveaux du développement avec le stress oxydatif, la prolifération cellulaire, l'évolution et la déstabilisation de la plaque (Figure 9).

Des travaux récents suggèrent que l'athérogenèse et la rupture des plaques, deux éléments critiques dans la pathogénie des maladies cardiovasculaires qui conduisent aux événements cliniques, résultent de processus inflammatoires systémiques et vasculaires (Besse et al. 2005, Itabe 2012, Ghizoni et al. 2012, Olivieri et al. 2006).

La réponse inflammatoire est conduite par les macrophages et les sous populations de lymphocytes T spécifiques à tous les niveaux de la maladie. Les macrophages et les cellules T s'infiltrent dans la lésion athérosclérotique. Alors que l'accumulation des cellules spumeuses caractérise la strie lipidique, le dépôt d'un tissu fibreux définit une lésion plus avancée d'athérosclérose.

- **Migration de cellules musculaires lisses**

Les CML synthétisent l'essentiel de la MEC qui caractérise la phase d'évolution des plaques. En réponse aux facteurs de croissance comme TGF- β , ou PDGF (Platelet Derived Growth Factor), libérés par les macrophages activés, les cellules endothéliales ainsi que par la fissuration de la plaque qui conduit à un thrombus cliniquement asymptomatique, les CML migrent depuis la média dans l'intima par dégradation de la MEC par MMP-9 et autres protéinases. Elles s'interposent entre l'endothélium et le cœur lipidique où elles prolifèrent et forment la chape fibreuse qui va isoler le cœur lipidique de la lumière artérielle.

Les CML peuvent épaissir le mur vasculaire qui compense par une dilatation jusqu'à un certain point, la lumière n'étant pas altérée, ce phénomène est appelé remodelage. Les macrophages produisent aussi des enzymes qui provoquent des thromboses intra murales et/ou une augmentation de l'épaisseur des plaques d'athéromes (Rudijanto 2007, Charon et al. 2010, Krychtiuk et al. 2013, Williams et al. 2014).

- **Persistance de la réponse inflammatoire**

Si la réponse inflammatoire ne neutralise pas ou ne supprime pas l'agent causal, cela peut durer indéfiniment. Dans ce contexte, la réponse inflammatoire stimule la prolifération et la migration des cellules musculaires lisses qui se superposent sur l'aire inflammatoire pour former une lésion intermédiaire (Figure 10). Les produits de dégradation de la fibrine sont impliqués dans les thromboses intra murales et sont mitogéniques pour les CML (Rudijanto 2007, Charon et al. 2010).

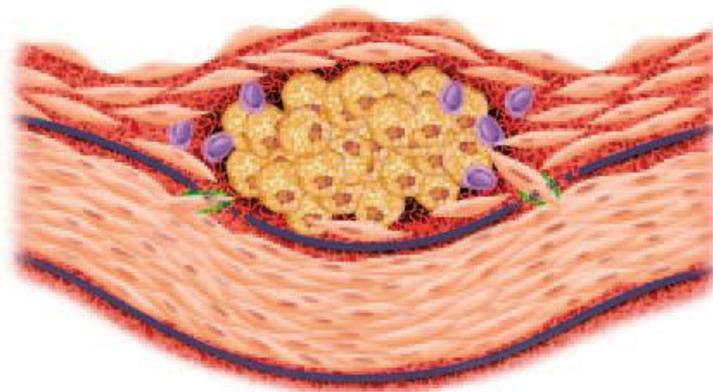


Figure 10: Progression de l'athérosclérose (Packard et Libby 2008)

Si l'inflammation se prolonge, il y a une augmentation de l'accumulation de macrophages, de lymphocytes et de plaquettes, qui émigrent du sang et se multiplient dans la lésion. Cette accumulation continue entraîne la maturation de la strie lipidique (Rudijanto 2007).

- **Progression des lésions : néo vascularisation et risque hémorragique majoré**

La néo vascularisation provenant des vasa vasorum apparaît aux stades précoce et tardif de l'athérosclérose. Elle contribue à la progression des lésions dans plusieurs voies. Elle fournit notamment une nouvelle porte d'entrée pour les leucocytes. Le nombre de vaisseaux contenus dans les plaques augmente avec la progression des plaques, l'hypoxie, les ROS, ou d'autres signaux inflammatoires. L'hypoxie des plaques est déterminée par l'inflammation qui augmente la demande en oxygène. Ces néo vaisseaux sont immatures, très fragiles, et peuvent provoquer des hémorragies intra plaque qui fournit un mécanisme de discontinuité d'apposition observé dans la croissance des plaques et accroît le risque de rupture (Packard et Libby 2008, Riccioni et al. 2012, Jaipersad et al. 2014). La lésion induit un effet pro-coagulant de l'endothélium au lieu de ses propriétés anti-coagulantes, et il produit des molécules vasoactives, des cytokines et des facteurs de croissance.

Ces hémorragies locales génèrent de la thrombine, qui active les cellules endothéliales, monocytes/macrophages, CML et plaquettes. En réponse à la thrombine, ces cellules produisent un large spectre de médiateurs inflammatoires, dont CD40L, RANTES (Regulated on Activation, Normal T-cell Expressed and Secreted) et macrophage migration inhibitory factor (MIF). Ces molécules favorisent la formation des lésions et les complications thrombotiques (Packard et Libby 2008, Riccioni et Sblendorio 2012).

- **Rôle des plaquettes et des CD40L dans l'exacerbation des plaques d'athérome**

Les plaquettes jouent un rôle essentiel en produisant des médiateurs inflammatoires comme CD40L, myeloid-related-protein 8/14 et PDGF, ainsi que dans la direction et l'incorporation des leucocytes dans les plaques. Les plaquettes sont impliquées dans la formation, la progression et l'exacerbation des plaques d'athérome (Packard et Libby 2008).

Les plaquettes expriment la sélectine P qui joue un rôle important dans l'agrégation plaquette-leucocyte et favorise la libération de chémokines CCL2 (MCP-1) et CCL5 (RANTES) ainsi que des cytokines comme l'IL-1 β . Cette cytokine déclenche l'activation endothéliale, le recrutement des leucocytes et leur transmigration. Les plaquettes peuvent également déposer CCL5 à la surface de l'endothélium pour permettre le recrutement de nouveaux monocytes et leur adhésion au mur vasculaire (Legein et al. 2012).

La lésion vasculaire engendre la production de thrombine à partir de la prothrombine, qui va permettre la formation de la fibrine à partir du fibrinogène. La thrombine agit sur les récepteurs présents sur de nombreuses cellules pour créer un environnement pro-inflammatoire. Elle entraîne la prolifération des CML et des fibroblastes, l'activation plaquettaire, l'interaction avec les cellules de l'immunité innée et adaptative, la production de médiateur par les cellules endothéliales ainsi que la stimulation des molécules d'adhésion ICAM-1, VCAM-1 et les sélectines E et P qui sont chimiotactiques pour les CML vasculaires et les monocytes. La production de thrombine est associée à la rupture de la plaque (Schenkein et Loos 2013).

Toutes les cellules impliquées dans l'athérogenèse expriment CD40L et son récepteur CD40, comme les cellules endothéliales, les macrophages, les cellules T, les CML et les plaquettes. La liaison avec CD40 entraîne l'expression de molécules d'adhésion et la sécrétion de nombreuses cytokines et MMP impliquées dans la dégradation de la MEC.

CD40L a des effets pro-thrombotiques en induisant par les cellules endothéliales, macrophages, et CML l'expression du facteur tissulaire qui initie la cascade de la coagulation quand il est exposé au facteur VII (Packard et Libby 2008).

Les cycles d'accumulation de cellules mononucléaires, migration et prolifération des CML, et la formation d'un tissu fibreux conduit à l'élargissement de la lésion et à sa restructuration, elle devient couverte d'une chape fibreuse qui entoure un noyau de lipides et de tissus nécrotiques et qui protège le contenu pro thrombotique de la plaque du flux sanguin. Les CML produisent le collagène qui renforce la plaque. Cette lésion est appelée lésion avancée ou compliquée.

3.6 Rupture de la plaque

Les plaques qui provoquent les thromboses fatales des artères coronaires sont celles qui ont une chape fibreuse fine, un pool lipidique élevé, des cellules inflammatoires abondantes et peu de cellules musculaires lisses. Le risque de thrombose dépend plus de la composition de la plaque que du degré d'obturation de l'artère observée par angiographie. L'érosion et la rupture des plaques interviennent le plus souvent au niveau des zones d'accumulation des macrophages, où ils sont activés, et où l'apoptose des CML intervient (Rudijanto 2007, Packard et Libby 2008, Riccioni et Sblendorio 2012).

- **Composition de la plaque avancée**

La plaque avancée contient un noyau lipidique composé de cellules spumeuses (CML et macrophages contenant du LDL oxydé) et des lipides extracellulaires (cristaux de cholestérols) qui recouvrent un noyau central nécrotique (constitué de débris cellulaires, de cristaux de cholestérols, de calcium) et détruisant la limitante élastique interne. Les cellules meurent par nécrose ou apoptose.

La chape fibreuse, riche en fibres de collagène, cellules musculaires lisse et matrice extracellulaire, sépare le noyau lipidique du reste de l'intima. La plaque peut se compliquer de calcifications, d'ulcération, d'hémorragies intra-plaque, de thromboses intra-plaque et de ruptures à l'origine de thromboses artérielles (Besse et al. 2005, Rudijanto 2007, Libby 2013).

- **Rôle de l'apoptose**

Dans la plaque, l'inflammation persistante, la diminution des facteurs de croissance et le stress oxydatif se traduit par l'apoptose des macrophages. La nécrose et l'apoptose des macrophages forment le noyau nécrotique de la plaque et peut la rendre vulnérable à la rupture. L'apoptose des CML perturbe les mécanismes de réparation dans la plaque, qui maintiennent la MEC dans son intégrité structurelle. La rupture des plaques est associée à la diminution des CML vasculaire par apoptose. Les cellules endothéliales peuvent devenir apoptotiques, ou sécréter des médiateurs pro-athérogéniques comme : l'IL-1, l'IL-6, TNF- α ,

MCP-1, VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) et la sélectine P. Ces médiateurs activent les neutrophiles et monocytes circulants, qui peuvent induire la libération de facteurs pro-coagulants par l'endothélium, contribuant au processus athérosclérotique (Legein et al. 2012, Belstrøm et al. 2012).

Les macrophages activés, les CML et les cellules endothéliales augmentent la production de ROS qui provoquent des dommages cellulaires ou la mort cellulaire (Rudijanto 2007, Libby et al. 2010).

A un certain stade, l'artère ne peut plus compenser par une dilatation et la lésion s'impose dans la lumière vasculaire et perturbe le flux sanguin.

En général, les lésions deviennent symptomatiques (angor d'effort, claudication intermittentes...) lorsque la sténose représente 50% de la lumière artérielle (Besse et al. 2005).

- **Inhibition de la synthèse de collagène, collagénolyse et dégradation de la MEC**

Les médiateurs de l'inflammation peuvent inhiber la synthèse du collagène et favoriser la production de collagénases dont les métalloprotéinases matricielles par les cellules spumeuses.

La réponse Th1 est pro-athérogène, elle produit beaucoup d'IFN- γ , qui favorise le recrutement des cellules T et des monocytes dans la plaque. D'autre part, l'IFN- γ inhibe l'infiltration des CML, leur prolifération et leur production de collagène. A contrario, la réponse Th17 serait protectrice, l'IL-17 diminue le recrutement des macrophages et augmente le nombre de CML, ce qui fait que l'IL-17 serait impliquée dans la stabilité des plaques. Cependant, le rôle des cellules Th17 et de l'IL-17 reste controversé car des effets athéroprotecteurs et athérogènes ont été rapportés (Legein et al. 2012).

Les lymphocytes T peuvent agir sur la collagénolyse, notamment par la stimulation de la production de MMP par les macrophages qui entraîne une déstabilisation de la lésion. La libération d'IL-1 et la liaison de CD40L exprimé par les lymphocytes T à CD40 présent à la surface des macrophages déclenche un signal inflammatoire qui aboutit à la production de collagénases par les macrophages (MMP-1, MMP-8, MMP-13). La liaison CD40/CD40L entraîne également la production du facteur tissulaire par les macrophages. L'inhibition de CD40L diminue la taille des plaques et les stabilise (Rudijanto 2007, Libby 2013)

La région riche en cellules spumeuses contient MMP-9, une gélatinase de la famille des MMP. L'analyse des plaques humaines montre que MMP-9 a une activité catalytique active et peut contribuer à la dégradation de la MEC qui conduit à la rupture de la plaque lors des complications de l'athérombose. Plusieurs preuves suggèrent que MMP-9, exprimé localement, favorise la formation d'un thrombus intra vasculaire grâce à l'augmentation du facteur tissulaire et l'activation de la cascade de la coagulation par ce dernier (Packard et Libby 2008).

En conséquence, ces altérations dans le métabolisme de la MEC affinent le capuchon fibreux, le rendant plus susceptible à une rupture. Les LT et les macrophages sensibilisent l'expression du puissant facteur tissulaire pro-coagulant.

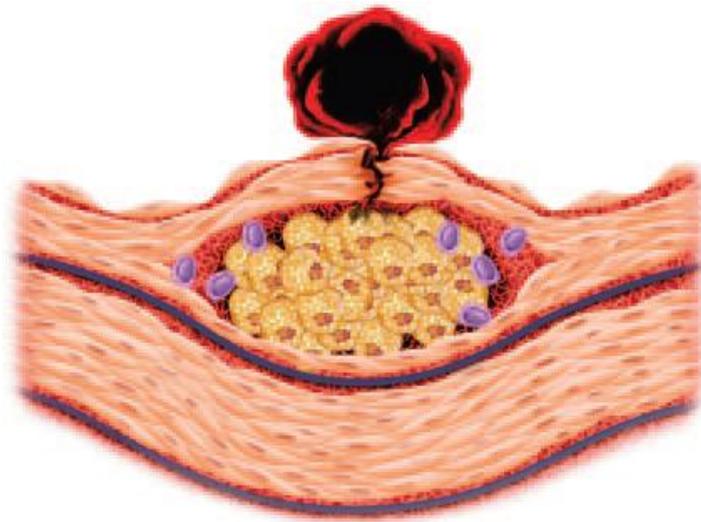


Figure 11: Complication de l'athérosclérose (Packard et Libby 2008).

Quand la plaque se rompt (Figures 11 et 12), le facteur tissulaire forme le thrombus qui peut causer les graves complications de l'athérosclérose. Les syndromes coronariens aigus résultent souvent de la rupture des plaques, qui met en contact les éléments sanguins avec le matériel thrombogénique du noyau lipidique ou du sous endothélium de l'intima, qui conduit à la formation du thrombus qui peut obstruer le flux sanguin. Si ce thrombus est non occlusif, il peut ne pas y avoir de signes cliniques (Packard et Libby 2008, Libby et al. 2010b, Belstrøm et al. 2012, Krychtiuk et al. 2013).

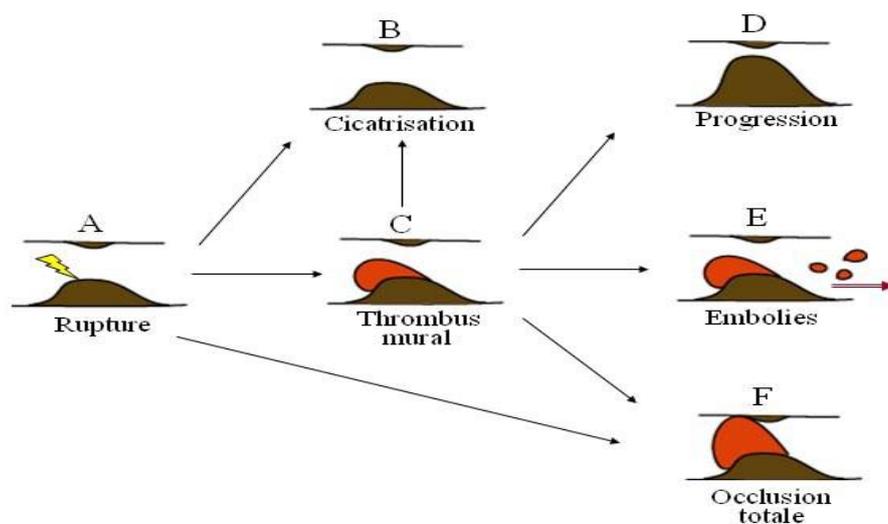


Figure 12: Evolution du thrombus (Bauters 2009).

Conclusion

L'athérosclérose est un processus inflammatoire long, qui débute dès l'enfance de manière discontinue, avec des phases d'activités et de repos. L'athérome est l'étiologie dominante des maladies cardiovasculaires, aux conséquences souvent fatales puisqu'un décès sur 3 en France est lié à une pathologie cardiovasculaire. C'est une maladie inflammatoire dont l'évolution est soumise à des facteurs de risque dont certains peuvent être facilement modifiables (sédentarité, régime alimentaire, tabac...) et où la prévention joue un rôle essentiel.

Partie 3 : RELATION ENTRE PARODONTITE ET ATHEROSCLEROSE

La parodontite et l'athérosclérose sont deux pathologies distinctes mais qui présentent certaines similitudes, que ce soit au niveau de la réponse inflammatoire ou des facteurs de risques communs (tabac, diabète, obésité, âge, sexe...). Plusieurs études récentes ont mis en évidence une association entre ces maladies.

1. Epidémiologie

L'influence des désordres systémiques sur la parodontite est bien connue, cependant, un intérêt croissant émerge sur les effets de la parodontite sur de nombreuses maladies systémiques (Gulati et al. 2013).

- **Association parodontite/maladies cardiovasculaires**

On estime que 50 % des cas de maladies cardiovasculaires (MCV) ne sont pas associées aux facteurs de risques classiques. Une maladie inflammatoire chronique comme la parodontite peut-être considérée comme un facteur complémentaire important dans l'apparition de maladies cardiovasculaires (Freitas et al. 2012).

En 1989, Mattila et al. ont été les premiers à observer que les patients qui ont fait un infarctus du myocarde (IDM) avaient un très mauvais état dentaire et parodontal par rapport aux gens sains du même âge, sexe... Des analyses multiples ont montré que la parodontite est un nouveau facteur de risque pour les maladies cardiovasculaires, indépendamment de l'âge, du cholestérol total, des triglycérides, de l'hypertension artérielle, du diabète et des antécédents tabagiques. Les patients présentant une maladie cardiovasculaire sont ceux qui ont une sténose d'une artère coronaire supérieure ou égale à 50 %. Certaines études ont montré une association significative entre les parodontites et les maladies cardiovasculaires (Mattila et al. 1989, Tang et al. 2011). En 1993, DeStefano et al. ont mis en évidence que les patients atteints de parodontite ont un risque majoré de 25 % de développer une maladie coronarienne. En revanche, la présence de gingivite n'augmente pas le risque de maladie coronarienne (DeStefano et al. 1993).

Plusieurs études épidémiologiques ont mis en évidence une association faible mais constante entre maladie parodontale et cardiovasculaires. En effet, les patients qui sont atteints de parodontite auraient un risque de développer un événement cardiovasculaire de 1,2 à 3,9 fois plus élevé que les personnes indemnes de parodontite. Cependant cet odds ratio diminue après ajustement des autres facteurs de confusion (Bahekar et al. 2007).

Les études montrent que l'incidence d'athérosclérose et de maladies cardiovasculaires est significativement plus élevée chez les personnes qui présentent une parodontite ou un mauvais état parodontal par rapport aux personnes sans parodontite, ou avec un meilleur état parodontal. Cette association semble également plus forte chez les sujets jeunes (moins de 60 ans) par rapport aux plus âgés (Dietrich et al. 2013).

Une association entre l'athérogenèse, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* et *Porphyromonas gingivalis* (toutes deux à Gram négative anaérobies), a été démontrée

(Ghizoni et al. 2011, Straka et al. 2011). A cause du rôle prépondérant de *Porphyromonas gingivalis* et *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* dans les parodontites chroniques sévères, Pussinen et al. ont analysé l'association entre la maladie coronarienne et les niveaux d'Ac en réponse à ces pathogènes. Ils ont trouvé que les maladies coronariennes sont plus fréquentes chez les personnes présentant des Ac anti-*Porphyromonas gingivalis* par rapport à ceux qui n'en n'ont pas, ce qui suggère que l'infection parodontale ou la réponse de l'hôte contre l'infection jouerait un rôle dans la pathogénie des maladies coronariennes (Pussinen et al. 2003).

- **Epaisseur Intima-Média**

La US National Health And Nutrition Examination Survey a suivi des sujets pendant 17 ans et a montré que la présence d'une parodontite modérée à sévère augmente le risque de maladie coronarienne de 25 % par rapport aux sujets présentant une maladie parodontale mineure (Gu et al. 2011). De même, l'épaisseur intima-media des artères carotides est plus élevée en présence de maladie parodontale. La parodontite sévère, les concentrations sous-gingivales élevées de bactéries parodontopathogènes, et les hauts niveaux d'immunoglobuline G dirigées contre ces pathogènes sont fortement liés à l'augmentation de l'épaisseur intima-media des artères carotides (Lockhart et al. 2012).

De même, une association existe entre l'épaisseur de la paroi intimale supérieure à 1mm et la charge bactérienne des parodontites sévères, et entre la présence d'anticorps anti-*Aggregatibacter actinomycetemcomitans* et anti-*Porphyromonas gingivalis*, les antécédents de maladies cardiovasculaires et le risque élevé de faire un infarctus du myocarde (Anagnostou et al. 2011, Lund Haheim et al. 2008).

L'augmentation de l'épaisseur de l'IMT carotidien, qui est associée à l'élévation du risque de survenue d'infarctus du myocarde et d'AVC chez les patients sans antécédents de maladies cardiovasculaires, apparaît fréquemment chez les patients qui présentent une parodontite (Friedewald et al. 2009).

Deux hypothèses biologiques sont avancées à ce jour :

-Les maladies parodontales pourraient provoquer une inflammation systémique se traduisant par la libération de protéines de la phase aigue par le foie comme le fibrinogène, de CRP, mais aussi de ROS qui favoriserait l'athérogenèse de manière indirecte.

-Les bactéries parodontales, en se greffant à une lésion vasculaire, activent le recrutement des neutrophiles, participent directement à l'athérogenèse et impactent sur l'évolution vers des complications cliniques comme la rupture de la plaque d'athérome (Gulati et al. 2013).

Il n'y a pas de doute quand au fait que les bactéries orales et leurs produits entrent dans la circulation et provoquent des bactériémies. L'invasion bactérienne est un mécanisme de défense sophistiqué permettant aux bactéries d'échapper au système immunitaire de l'hôte. L'invasion cellulaire ou tissulaire est une propriété clé de la virulence de nombreuses espèces bactériennes comme pour les bactéries parodontales. Avec leurs produits, les bactéries envahissent les tissus parodontaux et rejoignent la circulation sanguine, où elles adhèrent et

envahissent les cellules endothéliales vasculaires. L'invasion permet aux bactéries d'accéder à un environnement privilégié, riche en protéines de l'hôte, fer et autres éléments nutritionnels. Ce concept d'invasion des cellules de l'hôte par les bactéries orales était très controversé en 1991, mais depuis, de nombreuses études ont été publiées sur ce sujet (Reyes et al. 2013, Banthia et al. 2013).

Le sulcus est la porte d'entrée principale vers la circulation sanguine. A partir de là, les bactéries parodontopathogènes peuvent circuler dans les cellules phagocytaires ou de manière extracellulaire et être déposées dans la plaque d'athérome (Lockhart et al. 2012). Cette hypothèse est confirmée par le fait que l'ADN bactérien des parodontopathogènes soit retrouvé à distance du site d'infection parodontale, notamment dans les tissus périphériques comme les lésions d'athérosclérose. Plusieurs mécanismes potentiels sont évoqués :

-La poche gingivale est séparée des micro-capillaires gingivaux par une fine couche de cellules, il est possible que les bactéries parodontales et leurs toxines qui envahissent les cellules orales puissent traverser cette couche pour se retrouver dans la circulation par un mécanisme transcellulaire.

-Le plus souvent, les bactériémies sont dues aux perturbations physiques de la gencive comme lors du polissage dentaire, des procédures chirurgicales d'extraction des troisièmes molaires, des extractions dentaires, de la mastication, du brossage... (Reyes et al. 2013, Kallio et al. 2012).

Cette interaction entre les parodontites et les maladies cardiovasculaires peut s'expliquer par :

- La présence de bactéries parodontales retrouvées dans les plaques d'athérome, ainsi que l'invasion des cellules endothéliales et des macrophages par ces parodontopathogènes dans les plaques.

- L'impact des phénomènes inflammatoires sur le développement de l'athérosclérose.

-Les effets directs des bactéries sur les plaquettes.

- Une réponse auto-immune via les protéines de protection contre le stress.

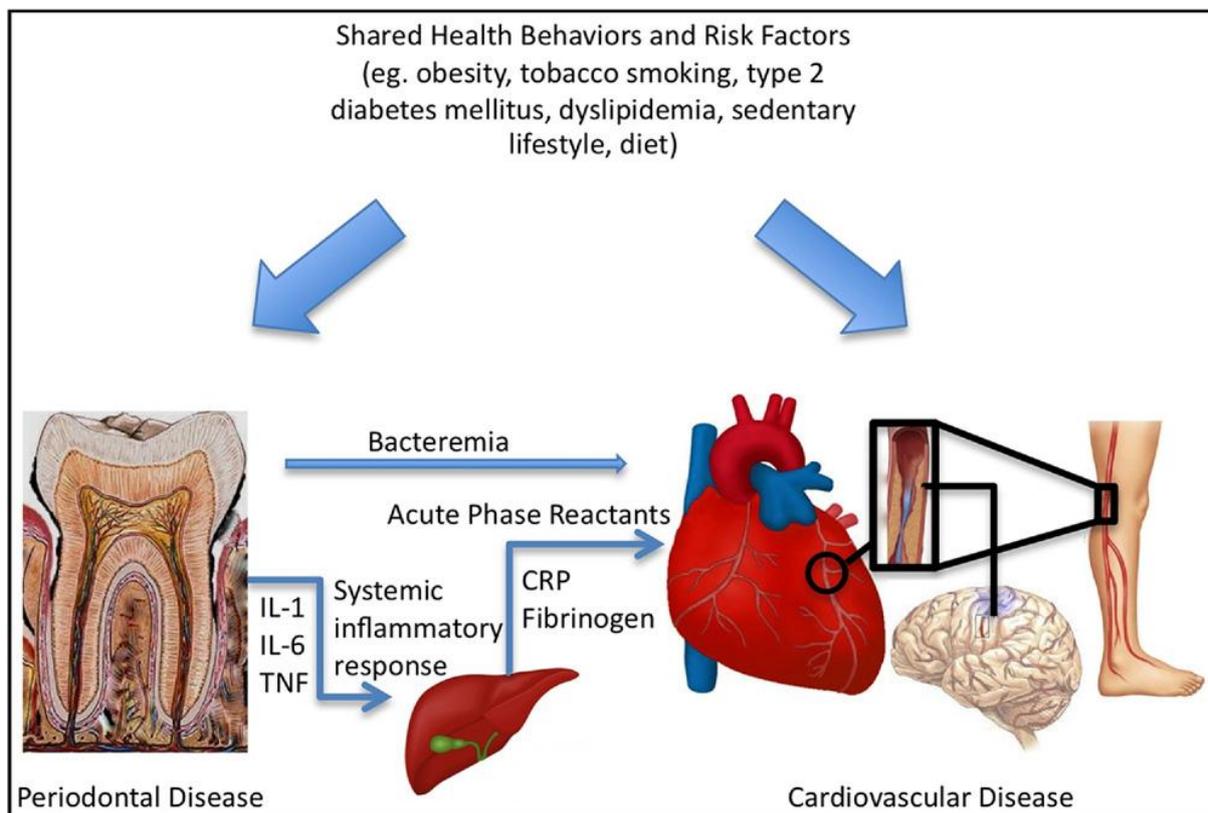


Figure 13 : Relation entre facteurs de risque cardiovasculaire et dentaires (Vaishnava et al. 2011).

2. Espèces bactériennes retrouvées dans les plaques

Certaines bactéries parodontales sont retrouvées au sein des plaques d'athérome notamment *Fusobacterium nucleatum*, *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Prevotella intermedia*, *Treponema denticola*. *Streptococcus sanguinis* ainsi que l'ADN de *Streptococcus mutans* ont également été retrouvés dans les lésions athérosclérotiques humaines, mais seules certaines souches de *Streptococcus mutans* sont athérogènes (Soory 2008, Bullon et al. 2011, Kesavalu et al. 2012, Franek et al. 2012, Rath et al. 2014).

Une étude de Mahendra et al. en 2013 s'intéressant aux bactéries du complexe rouge, a montré que *Treponema denticola*, *Tannerella forsythia* et *Porphyromonas gingivalis* sont respectivement retrouvés dans 51 %, 31.4 %, et 45.10 % des échantillons de plaques d'athérome. Seul *Porphyromonas gingivalis*, qui est retrouvée à 45.10 % dans les échantillons de plaques d'athérome et dans 24.4 % des échantillons de plaque sous-gingivale, représente un résultat significatif. Ceci met en évidence une corrélation significative du micro-organisme entre les deux échantillons de plaques, indiquant un rôle potentiel dans la progression des événements coronariens (Mahendra et al. 2013). *Porphyromonas gingivalis*, *Fusobacterium nucleatum* et *Tannerella forsythia* sont plus fréquemment détectées dans les plaques d'athérome que les pathogènes classiquement associés à l'athérosclérose comme *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori* ou encore *Haemophilus influenzae* (Ford et al. 2006).

3. Invasion et infection des bactéries parodontales

L'infection est reconnue comme facteur de risque de l'athérogenèse et des évènements thromboemboliques. Les bactéries à Gram négative et leur endotoxine, le LPS, peuvent induire l'infiltration des cellules inflammatoires dans les vaisseaux sanguins, la prolifération des CML et la coagulation intra vasculaire (Persson et Persson 2008, Sakurai-Komada et al. 2014). En cas d'inflammation ou d'infection, le nombre de leucocytes et de plaquettes peuvent augmenter. Les études expérimentales ont montré que les bactéries parodontopathogènes et les bactéries orales retrouvées dans les plaques d'athéromes peuvent induire l'activation et l'agrégation plaquettaire. Ces plaquettes activées et agrégées peuvent jouer un rôle important dans la formation d'athérome et dans la thrombose, qui conduit aux évènements cardiovasculaires (Li et al. 2011, Banthia et al. 2013).

3.1 Transport des bactéries

Les bactéries peuvent se déplacer jusqu'à un site distant librement ou à l'intérieur des monocytes, neutrophiles ou plaquettes... et initier le processus pathogénique (Kurita-Ochiai et Yamamoto 2014). *Porphyromonas gingivalis* a été détecté dans les cellules dendritiques sanguines chez les patients ayant eu un syndrome coronarien aigu. Ces cellules dendritiques pourraient transporter ce pathogène de la cavité orale vers les plaques d'athéromes. *Porphyromonas gingivalis* est capable de se lier aux globules rouges, par l'intermédiaire de l'hémoglobine, pour le transport jusqu'au thrombus intra luminal (ILT), ce qui lui évite la phagocytose. *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* est capable lui aussi de se lier aux globules rouges afin de se déplacer (Belstrøm et al. 2011, Delbosc et al. 2011, Gu et al. 2011). *Fusobacterium nucleatum* peut transporter des espèces non invasives comme les streptocoques par une combinaison de co-agrégation et de mécanismes d'invasion (Reyes et al. 2013). Ce phénomène spécifique d'adhésion inter-bactérienne intervient également entre *Porphyromonas gingivalis* et *Fusobacterium nucleatum* (Polak et al. 2012).

3.2 Mécanismes d'invasion des cellules endothéliales et conséquences

L'hémoglobine est une source de nutriments nécessaire à de nombreux parodonto-pathogènes. Le réseau de fibrine de l'ILT sert de plateforme pour l'adhésion bactérienne (Belstrøm et al. 2011, Delbosc et al. 2011, Gu et al. 2011). Suite aux bactériémies répétées, *Porphyromonas gingivalis* est capable d'envahir les cellules endothéliales aortiques et cardiaques de l'hôte grâce à ses adhésines, comme le fimbriae majeur ou les hémagglutinines. Les dommages cellulaires de l'endothélium sont causés par la capacité de *Porphyromonas gingivalis* à adhérer, envahir et proliférer dans les cellules endothéliales. Cela interfère avec la fonction physiologique de dilatation des vaisseaux. Le LPS augmente la contractilité des artères coronaires (Reyes et al. 2013, Bartova et al. 2014). Chez les macrophages, l'internalisation grâce aux fimbriae de *Porphyromonas gingivalis* implique une signalisation croisée de TLR-2 pour le complexe du récepteur des β 2-intégrines. Cette interaction est nécessaire pour permettre l'invasion des cellules endothéliales, la persistance, la réplication de *Porphyromonas gingivalis* et peut éventuellement perturber la fonction endothéliale. Contrairement aux autres espèces de bactéries à Gram négative, *Porphyromonas gingivalis* utilise préférentiellement TLR-2 par rapport à TLR-4 pour envahir les cellules de l'hôte et exercer ses effets biologiques (Kebuschull et al. 2013). TLR-2 est impliqué dans les effets de

ce pathogène dans la cavité orale, mais aussi dans l'athérogenèse. L'invasion des cellules endothéliales par *Porphyromonas gingivalis* est un processus actif initié par des bactéries qui nécessitent une polymérisation actinique et des cellules métaboliquement actives. Elle s'internalise via les radeaux lipidiques dans les cellules endothéliales aortiques et circule en utilisant une voie autophage dans les cellules endothéliales et les CML. A contrario, pour l'invasion de l'épithélium oral, *Porphyromonas gingivalis* utilise la voie de l'endocytose.

L'invasion des cellules endothéliales vasculaires humaines par *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* implique une interaction entre la phosphorylcholine bactérienne et le récepteur du PAF des cellules de l'hôte.

Pour *Fusobacterium nucleatum*, il semble que son adhésine FadA soit nécessaire pour l'adhésion et l'invasion. *Fusobacterium nucleatum* est capable de faciliter l'invasion des cellules épithéliales et endothéliales par *Porphyromonas gingivalis*. *Fusobacterium nucleatum* permet d'offrir un moyen de colonisation, d'échappement aux défenses immunitaires de l'hôte et de dissémination vers les tissus plus profonds.

L'attachement et l'invasion de *Tannerella forsythia* est déclenchée par les vésicules issues de la membrane externe de *Porphyromonas gingivalis*. A ce jour, il y a peu d'information concernant les interactions de *Tannerella forsythia* avec les cellules cardiovasculaires (Reyes et al. 2013, Han et Wang 2013).

3.3 Effets des bactéries et de leurs produits sur le développement de l'athérosclérose

Dans l'athérosclérose, après la lésion de l'endothélium, les cellules endothéliales envoient une série de signaux pro-inflammatoires, comme la libération de chémokines, l'augmentation des molécules d'adhésion cellulaire, qui permettent l'attachement et la transmigration des leucocytes dans l'intima, l'activation des CML et la mort programmée des cellules endothéliales.

L'endothélium endommagé déclenche l'agrégation plaquettaire et initie la formation du thrombus sur le site lésionnel qui peut obstruer le vaisseau.

Les leucocytes activés, qui ont migré dans l'espace sous endothélial, continuent le processus d'inflammation en produisant plus de cytokines pro-inflammatoires, de ROS et libèrent des protéinases qui dégradent la matrice extracellulaire.

Les CML présentes dans l'intima et la media contribuent à la pathogenèse vasculaire en sécrétant des MMP et en proliférant.

Les bactéries parodontales peuvent affecter chaque étape du processus en interagissant directement avec les cellules endothéliales ou en les envahissant. Il en va de même pour les CML, leucocytes et plaquettes. Elles peuvent aussi interagir indirectement par stimulation de la production de facteurs paracrines qui modulent la fonction endothéliale (Reyes et al. 2013).

- **Effets sur la fonction endothéliale**

Porphyromonas gingivalis induit également l'expression de molécules d'adhésion comme les sélectine E et P, ICAM-1, VCAM-1, MCP-1 par une activation dépendante des fimbriae. Elle est aussi capable d'induire l'activation endothéliale et plaquettaire qui représente les événements fondamentaux de l'athérogenèse (Leong et al. 2014, Kurita-Ochiai et Yamamoto 2014). In vitro, le LPS de *Porphyromonas gingivalis* peut stimuler l'expression des molécules d'adhésion (ICAM-1, VCAM-1 et sélectine E) par les cellules endothéliales et de ce fait favoriser l'athérosclérose. En effet, la formation des plaques d'athérosclérose est accompagnée par l'adhésion et la migration trans-endothéliale des monocytes et lymphocytes T et ce phénomène est facilité par les molécules d'adhésion présentes à la surface de l'endothélium (Andrukov et al. 2013).

→ **Cela entraîne l'accumulation des leucocytes dans le mur vasculaire.**

- **Sur la formation de cellules spumeuses**

Les vésicules issues de la membrane externe de *Porphyromonas gingivalis* induisent la formation de cellules spumeuses dans les lignées de macrophages murins, cette propriété semble être due à la fraction du LPS des cellules. La capacité de *Porphyromonas gingivalis* à stimuler la formation de superoxyde par les macrophages et les cellules endothéliales conduit à l'initiation de la formation de LDL oxydées, ce qui augmente la réponse inflammatoire locale (Gu et al. 2011, Misra et al. 2012). Les enzymes produites par *Porphyromonas gingivalis* dont les cystéines protéases peuvent cliver CD14 (récepteur du LPS) à la surface des macrophages, supprimant ainsi la réponse immunitaire au LPS (Bartova et al. 2014).

Les bactéries des poches parodontales libèrent des médiateurs systémique de l'inflammation qui vont activer les monocytes et entraînent une altération des lipoprotéines vers un profil athérogène (Gita et al. 2012).

Le LPS d'*Aggregatibacter actinomycetemcomitans* s'associe aux LDL qui peuvent entrer dans le mur vasculaire, activant les cellules inflammatoires pour produire MMP-9. Il participe à la stimulation de la production de différents composants de la réponse innée. Il est également connu pour permettre la transformation des macrophages en cellules spumeuses chargées de lipides (Straka et al. 2011, Jia et al. 2013). En 2005, Pussinen et al ont montré que les niveaux élevés d'immunoglobuline A anti-*Aggregatibacter actinomycetemcomitans* et anti-*Porphyromonas gingivalis* sont associés aux maladies cardiovasculaires (Pussinen et al. 2005).

→ **Il y a donc une élévation du nombre de cellules spumeuses, responsable de l'initiation des lésions athéromateuses.**

- **Effets sur la progression des plaques**

L'infection par certaines souches de *Porphyromonas gingivalis* permet de stimuler fortement l'activité de MMP-9, responsable de la dégradation de la chape fibreuse et de la rupture des plaques. *Porphyromonas gingivalis* augmente l'apoptose et l'adhésion des cellules

mononucléés à l'endothélium (Gu et al. 2011, Misra et al. 2012, Belstrøm et al. 2012). Dans le modèle animal, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* stimule l'expression de MMP-9 chez les souris infectées déficientes en apo-E (modèle d'athérosclérose accélérée) par rapport aux souris non infectées. Chez les souris apoE^{-/-}, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* contribue au développement précoce de l'athérosclérose (Tuomainen et al. 2007).

Le LPS de *Tannerella forsythia* peut entraîner la phosphorylation du NF-κB qui stimulerait la production de cytokines pro-inflammatoires. Il permet la libération par les monocytes d'IL-6, TNF-α et MCP-1 entre autres (Gu et al. 2011). Dans un modèle in vitro, le LPS de *Porphyromonas gingivalis* agit sur les mitochondries des cellules mononucléés, entraînant la production de ROS, la diminution du coenzyme Q10, de la masse, du potentiel mitochondrial, et des protéines mitochondriales. Cela induit l'apoptose des fibroblastes par voie intrinsèque (Bullon et al. 2011).

→ **Cela entraîne une augmentation de la taille des lésions athérosclérotiques par accumulation de corps apoptotiques et la présence de molécules oxydatives.**

- **Effets sur l'agrégation plaquettaire**

Porphyromonas gingivalis exerce des effets pro-coagulants dans les cellules endothéliales aortiques humaines, et entraîne l'activation et l'agrégation plaquettaire par ses fimbriae, ses gingipaïne Rgp et ses vésicules. Ces phénomènes peuvent conduire à la formation d'un thrombus (Gu et al. 2011, Misra et al. 2012). Les TLR représentent une autre voie d'activation plaquettaire, en interagissant directement avec *Porphyromonas gingivalis* ou via son LPS (Banthia et al. 2013).

Le LPS d'*Aggregatibacter actinomycetemcomitans* favorise également l'agrégation plaquettaire (Straka et al. 2011).

GroEL de *Fusobacterium nucleatum* possède des propriétés pro-athérogènes puisqu'il augmente la formation de cellules spumeuses, induit l'activation endothéliales avec augmentation de l'adhésion et de la migration des monocytes. Son action pro-coagulante s'exerce par la stimulation de l'activité du facteur tissulaire par la réduction de la voie de l'inhibiteur de ce dernier (Lee et al. 2012).

→ **L'activation et l'agrégation plaquettaire entraînent une augmentation de la libération des médiateurs pro-inflammatoires et le risque de formation d'un thrombus.**

4. Parodontite et athérosclérose

4.1 Augmentation systémique des médiateurs de l'inflammation

La parodontite chronique peut indirectement induire l'activation ou la dysfonction des cellules endothéliales à travers un état inflammatoire systémique mis en évidence par des niveaux élevés de protéines plasmatiques de la phase aiguë (CRP, fibrinogène) et d'IL-6. Toutes ces protéines et cytokines ont été reliées à l'athérosclérose et prédisposent aux maladies coronariennes (Reyes et al. 2013, Pihlstrom et al. 2005, Bresolin et al. 2013). De même, la maladie parodontale entraîne la diminution de la biodisponibilité du NO. Les niveaux de

sélectine E, myéloperoxydase (MPO) et ICAM-1 sont augmentés et ils sont associés au dysfonctionnement endothélial, à la plaque d'athérome et aux événements cardiovasculaires. La MPO est une enzyme des neutrophiles et des monocytes impliquée dans l'inflammation et dans le stress oxydatif. Elle est donc considérée comme un facteur pathogène de l'athérosclérose (Brito et al. 2013, Ramirez et al. 2014).

Le LPS d'*Aggregatibacter actinomycetemcomitans* stimule l'activation de lymphocytes B, des monocytes et macrophages, et stimule la libération de cytokines pro-inflammatoires comme IL-1, IL-6, IL-8 et CRP dont les niveaux sériques élevés sont associés à la maladie parodontale et aux maladies cardiovasculaires (Straka et al. 2011). *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* produit aussi des leucotoxines spécifiques des leucocytes humains. La réponse pro-inflammatoire induite par ces dernières est une réponse cellulaire associée à la pathogenèse de la parodontite et de l'athérosclérose (Johansson et al 2011).

4.1.1 Les molécules anti-inflammatoires

- **L'IL-10** : C'est un puissant agent anti-inflammatoire, protecteur pour le parodonte, et elle est aussi anti-athérogène. Son activité anti-inflammatoire s'exerce en limitant le signal des monocytes et des macrophages et en stimulant les cellules B. Elle inhibe l'apoptose des macrophages, l'adhésion des LDL à l'endothélium, régule négativement la biosynthèse du fibrinogène et réduit la formation de plaques précoces. Il a été montré que l'IL-10 permet le déclenchement de l'efflux du cholestérol hors des macrophages. Elle permet aussi le passage d'une réponse immunitaire Th1 pro-athérogène vers une réponse Th2 anti-athérogène.

Les niveaux de l'IL-10 diminuent dans le sérum des patients ayant eu un syndrome coronarien aigu. Cette interleukine améliore les fonctions endothéliales et le pronostic chez les patients avec un syndrome coronarien aigu. Son absence est associée à l'instabilité des plaques d'athérome et au développement des syndromes coronariens aigus (Olivieri et al. 2006, Bzowska et al. 2012, D'Aiuto et al. 2013, Halvorsen et al. 2014). Chez les patients présentant une parodontite agressive localisée, des niveaux élevés d'IL-10 sont retrouvés dans le fluide gingival (Shaddox et al. 2011).

4.1.2 Les molécules pro-inflammatoires

- **Les cytokines**

- **L'IL-1** : Dans un modèle in vitro, les effets pro-athérogènes de l'IL-1 sont attribués à sa capacité à moduler de nombreux événements clés impliqués dans le processus inflammatoire complexe de l'athérogenèse comme l'inflammation vasculaire, le chimiotactisme et l'adhésion des leucocytes ou la rupture de la plaque (D'Aiuto et al. 2013). Avec le TNF- α , elle perturbe le métabolisme lipidique en inhibant la lipoprotéine lipase. L'IL-1 β et le TNF- α augmentent les niveaux d'acides gras libres, les triglycérides et les niveaux de LDL (Sandi et al. 2014, Bresolin et al. 2013, Di Benedetto et al. 2013).

- **L'IL-6** : Elle possède des effets pro-coagulants et pro-inflammatoires locaux et systémiques. Elle induit la prolifération et la différenciation des lymphocytes T et B, et agit sur la phase aiguë du foie en stimulant la production de CRP, PAI-1 et du fibrinogène. L'IL-6 est le plus grand stimulateur de l'initiation de la synthèse des protéines de la phase aiguë par les

hépatocytes. Elle active également l'endothélium, ce qui provoque le recrutement des leucocytes dans le mur vasculaire et stimule la production de CML. Elle agit sur tout ce qui conduit au développement de la plaque et/ou à son instabilité dans l'athérosclérose (Olivieiri et al. 2006, Vidal et al. 2011, Bresolin et al. 2013, D'Aiuto et al. 2013).

- **L'IL-8** : Elle a un rôle chimiotactique et a des effets mitogéniques pour les CML. Elle permet notamment l'infiltration des monocytes dans le sous-endothélium (D'Aiuto et al. 2013, Di Benedetto et al. 2013).

- **Le TNF- α** : C'est une molécule pro-inflammatoire retrouvée dans les plaques d'athérome, il contribue au développement de la plaque d'athérome en augmentant la réponse inflammatoire. Il est impliqué dans l'induction de l'expression de molécules d'adhésion et de chémokines dans le mur vasculaire. Chez les souris déficientes en TNF- α , les lésions sont plus petites et il y a une baisse de l'expression d'ICAM-1, VCAM-1 et MCP-1.

Il entraîne également une altération de l'homéostasie lipidique, une résistance à l'insuline et favorise l'angiogenèse. De hauts niveaux plasmatiques de TNF- α sont associés au risque de développer une maladie cardiovasculaire.

Toutes les conditions qui augmentent l'IL-1 β et le TNF- α dans le sérum peuvent conduire à une hyperlipidémie.

En présence de maladie parodontale, ces facteurs sont retrouvés en forte concentrations dans le fluide gingival et dans les tissus parodontaux (Olivieiri et al. 2006, Bodet et al. 2007, Bzowska et al. 2012, Bresolin et al. 2013, D'Aiuto et al. 2013, Di Benedetto et al. 2013). Dans un modèle de co-culture (cellules épithéliales/macrophages) et d'infection mixte comprenant les bactéries du complexe rouge (*Porphyromonas gingivali*, *Treponema denticola* et *Tannerella forsythia*), les sécrétions des cytokines (IL-1 β , IL-6, IL-8) par les macrophages et les cellules épithéliales sont augmentées, que ce soit par la stimulation des bactéries seule ou combinée, ainsi que par leur LPS (Bodet et al. 2006).

- **Les protéines de la phase aiguë**

Les protéines de la phase aiguë sont produites pendant l'inflammation aiguë et chronique. Elles exercent des fonctions diverses comme l'activation du complément, la neutralisation des bactéries pathogènes, et la stimulation de la réparation/régénération de nombreux tissus. Elles sont principalement produites par le foie à la suite d'un stimulus pro-inflammatoire. Les plus étudiées sont la CRP, le fibrinogène, la SAA et le PAI-1 (D'Aiuto et al. 2013).

- **La CRP** : C'est une protéine qui est produite par le foie, les adipocytes et les CML en réponse à de nombreuses cytokines comme l'IL-6 et le TNF- α , ce qui en fait un marqueur de l'inflammation systémique dans de nombreux cas. Il a été proposé d'utiliser la CRP comme marqueur de risque des maladies cardiovasculaires. Elle active le système du complément et elle est retrouvée dans l'athérome. Elle peut se fixer aux récepteurs présents à la surface des monocytes et des neutrophiles (Schenkein et Loos 2013, D'Aiuto et al. 2013). Les bactériémies répétées lors de la parodontite entraînent une production chronique de CRP (Papapanagiotou et al. 2009).

- **La Serum-Amyloid A** : Marqueur systémique de l'inflammation aiguë et chronique, elle affecte la composition des HDL ainsi que leur fonction. Les concentrations de SAA sont corrélées au développement de l'athérosclérose et sont considérées comme prédictiveur de futurs événements cardiovasculaires. Les niveaux de SAA sont augmentés au cours des parodontites (D'Aiuto et al. 2013).

- **Les MMP's**

- **Les MMP's** : Ce sont des endopeptidases Zn dépendantes qui jouent un rôle important dans la cicatrisation et le remodelage de la matrice du tissu conjonctif. Leur activité est régulée par les TIMP, présents dans l'os et d'autres cellules. Une activité anormale des MMP affecte l'os et les cartilages.

Les MMP-2, MMP-3, MMP-8 et MMP-9 sont les plus impliquées dans les maladies cardiovasculaires. Dans les essais cliniques, MMP-9 est corrélée aux infarctus du myocarde lorsqu'elle est mesurée dans le plasma à long terme. Les MMP-8 et 9 sont impliquées dans la déstabilisation des plaques ainsi que dans les séquelles thrombotiques et ischémiques (Gu et al. 2011). Une étude in vitro montre que les bactéries du complexe rouge et leur LPS sont capable de stimuler la sécrétion de MMP-9 (Bodet et al. 2006).

Dans les études cliniques, il existe une forte corrélation entre la sévérité de la maladie parodontale et le taux de MMP retrouvés dans le fluide gingival. MMP-9 a été proposé comme marqueur de risque cardiovasculaire (Soory 2008, Marcaccini et al. 2009, Gu et al. 2011).

4.1.3 Les endotoxines bactériennes

Les endotoxines présentes dans la circulation sanguine peuvent provenir de plusieurs sources comme les infections respiratoires (*Chlamydia pneumoniae*), les ulcères gastriques (*Helicobacter pylori*) ou les infections parodontales (*Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Tannerella forsythia*...). Ces endotoxines peuvent léser les cellules endothéliales, favoriser l'adhésion des monocytes à l'endothélium, induire la formation de cellules spumeuses ou encore, entraîner un dysfonctionnement endothélial général. Les LPS des bactéries parodontopathogènes peuvent se retrouver dans la circulation systémique via les poches parodontales enflammées ou via la salive dans le tractus gastro-intestinal, provoquant ainsi une inflammation systémique (Ford et al. 2006, Kallio et al. 2012).

Les monocytes et macrophages peuvent être activés grâce au transport des endotoxines des bactéries parodontales vers les récepteurs CD14 présents à la surface de ces cellules, facilitant ainsi la libération de cytokines pro-inflammatoires. Quand l'endotoxine, qui est transportée par LBP, forme un complexe avec les HDL, l'activation des macrophages est diminuée. Les LBP fonctionnent principalement comme des catalyseurs du transfert des lipides, afin d'accélérer le transport de l'endotoxine vers les formes solubles ou membranaires de CD14. La LBP transporte préférentiellement l'endotoxine vers CD14 (Armitage 2000).

La libération des produits bactériens dans la circulation comme les vésicules de la membrane externe ou les gingipaïnes de *Porphyromonas gingivalis*, ainsi que les composants bactériens d'*Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, peuvent induire une réponse pro-athérogène par les cellules endothéliales. La dysfonction endothéliale peut être provoquée directement par l'invasion de ces cellules par les bactéries parodontopathogènes (Reyes et al. 2013).

4.2 Réponse auto-immune

L'infection peut initier et faciliter la progression de l'athérosclérose par la réponse immunitaire aux HSP (Heat Shock Protein) bactériens. Les HSP, également appelées protéines du stress, sont une famille de protéines hautement conservées, qui possèdent de grandes homologies de séquences d'acides aminés inter-espèces. Toutes les cellules expriment des HSP suite à l'exposition à de nombreuses formes de stress comme la température, les lésions, les infections. Les facteurs bactériens comme le LPS, les cytokines et le stress mécanique peuvent induire l'expression de HSP-60 protectrice pour l'hôte sur les cellules endothéliales (Ford et al. 2006). Les bactéries présentent elles aussi des protéines HSP-60 like. L'interaction des HSP avec les TLR permet d'initier une réponse inflammatoire chez les macrophages et les cellules endothéliales (Schenkein et Loos 2013). L'hypothèse du mimétisme moléculaire comme lien entre maladie parodontale et l'athérosclérose suggère que les lésions endothéliales peuvent être aggravées par une réponse immunitaire dirigée contre les HSP bactériennes. Parmi ceux-ci, on retrouve GroEL, un homologue des HSP-60 humaine, qui est présent sur *Porphyromonas gingivalis* et d'autres parodontopathogènes. Les anticorps anti-GroEL peuvent avoir une réactivité croisée avec les HSP 60 des cellules endothéliales. Cette réactivité croisée entre les HSP bactériennes (GroEL) et les HSP-60 humaines sur les cellules endothéliales entraîne une réponse auto-immune qui peut conduire au dysfonctionnement des cellules endothéliales et donc initier l'athérosclérose. Comme *Porphyromonas gingivalis*, *Fusobacterium nucleatum* possède GroEL. Cette dernière induit l'expression de chémokines comme MCP-1 et IL-8, ainsi que des molécules d'adhésion ICAM-1, VCAM-1 et la sélectine E par les cellules endothéliales (Lee et al. 2012).

L'athérogenèse posséderait donc une composante auto-immune. Les preuves de cette hypothèse proviennent d'études ayant montré que les anticorps sériques dirigés contre HSP-65/60 des hommes atteints d'athérosclérose ont une réactivité croisée avec la HSP-60 humaine, *Escherichia coli*, GroEL, et la HSP-60 de *Chlamydia pneumoniae*. Cette réactivité croisée serait responsable de l'accélération des lésions athérosclérotiques (Ford et al. 2006, Lockhart et al. 2012, Bartova et al. 2014). Les niveaux d'anticorps qui ont une réaction croisée avec les HSP-60 humaines et microbiennes sont associés avec le risque d'athérosclérose, de maladies coronariennes et d'AVC (Knoflach et al. 2007, Kurita-Ochiai et Yamamoto 2014). Les patients qui présentent une parodontite ont des niveaux de HSP-60 plus élevés que chez les personnes sans parodontite et, de plus, une étude a montré que chez les personnes qui présentent une parodontite chronique et peu de facteurs de risques cardiovasculaires, le traitement de la parodontite entraîne une diminution des niveaux sériques des anticorps anti-PgGroEL et anti-HSP-60 humaine. De même chez les patients avec beaucoup de facteurs de risques cardiovasculaires, le traitement parodontal diminue les

niveaux des anticorps pour atteindre celui des personnes qui ont peu de facteurs de risques (Rose-Hill et al. 2011, Rizzo et al. 2012).

Il a également été montré que la déplétion en lymphocytes T chez le lapin confère une bonne protection contre l'athérosclérose et que le transfert de lymphocyte T réactif à HSP-60 des souris immunisées vers des bébés souris induit la formation d'athérosclérose (Knoflach et al. 2007).

4.3 Etat pro-thrombotique

Les plaquettes contribuent à la formation d'athérome et à la thrombose par leur agrégation, la libération de médiateurs pro-inflammatoires après activation, et leur transport vers le thrombus (Schenkein et Loos 2013). L'activation et le nombre de plaquettes sont plus élevés chez les patients qui présentent une parodontite par rapport aux patients du groupe contrôle (Papapanagiotou et al 2009).

- **Le PAI-1** : Produit par les cellules endothéliales et les hépatocytes en réponse aux cytokines pro-inflammatoires, PAI-1 présente des concentrations augmentées en cas d'athérosclérose et de parodontite (D'Aiuto et al. 2013). Il inhibe tPA (tissu Plasminogen Activator) ce qui augmente le risque d'athérosclérose. Il existe une association significative entre les indices parodontaux et les niveaux de facteur Von Willebrand et PAI-1 (Schenkein et Loos 2013).

- **Le PAF** : Produit par de nombreuses cellules, il entraîne plusieurs effets comme l'agrégation plaquettaire, la sécrétion de granules et la production de radicaux libres par les leucocytes, et favorise leur adhérence à l'endothélium. Il augmente également la perméabilité des cellules endothéliales et stimule la contraction des CML. Ce facteur est impliqué dans la physiopathologie de l'athérosclérose. Chez les personnes ayant un parodonte sain, il est quasiment indétectable, en revanche, ses concentrations sont plus élevées en cas de parodontite (Chen et al. 2010).

- **Le fibrinogène** : C'est un facteur de risque majeur dans l'apparition de maladies cardiovasculaires. Il est associé au développement ou aux complications athérotrombotiques. Il existe une forte association entre le fibrinogène et les calcifications des artères coronaires ainsi qu'avec l'augmentation de l'épaisseur intima-media des artères carotides. Ces deux phénomènes sont considérés comme des marqueurs sub-cliniques d'athérosclérose coronaire (D'Aiuto et al. 2013). Il facilite également l'accumulation de LDL dans le sous-endothélium et le transfert du cholestérol des plaquettes vers les monocytes/macrophages. Il participe de ce fait à la formation de cellules spumeuses (Bresolin et al. 2014).

Le fibrinogène peut interagir avec les récepteurs cellulaires CD11b/CD18 et CD11c/CD18 des intégrines pour stimuler la production de cytokines pro-inflammatoires, ou, par l'intermédiaire de TLR-4, il peut induire l'expression de MCP-1, MIP-1, IL-6, IL-8, TNF- α , MMP-1 et MMP-9. Le fibrinogène et ses produits de dégradation sont retrouvés dans l'athérome en tant qu'éléments structurels dans la lésion, ou peuvent induire la production de cytokines inflammatoires et l'agrégation plaquettaire. Il augmente la viscosité sanguine et de ce fait les forces de cisaillements, responsables de l'activation endothéliale. De nombreuses

études ont montré une augmentation des niveaux de fibrinogène en présence de maladie parodontale ainsi qu'en cas de maladie cardiovasculaire (Schenkein et Loos 2013).

- **Sélectine P** : Elle présente des niveaux sériques significativement plus élevés chez les patients avec parodontite, même après ajustement des cofacteurs, comme le niveau d'éducation, l'âge, la pression sanguine systolique ou encore le cholestérol et les triglycérides. Il y a également une augmentation de l'activation plaquettaire, mise en évidence par des concentrations élevées de sélectine P soluble, chez les patients qui présentent une parodontite par rapport aux contrôles. Les niveaux de sélectine P solubles sont positivement associés à la sévérité de la parodontite (Papapanagiotou et al. 2009).

La parodontite entraîne des changements systémiques des composants plasmatiques, avec d'une part l'augmentation des niveaux de CRP mais aussi du nombre de leucocytes et neutrophiles. Cette caractéristique serait responsable d'une hypercoagulabilité par modification de la rhéologie (Kalburgi et al 2014).

4.4 Modification du profil lipidique

Les stries lipidiques retrouvées dans l'athérosclérose sont corrélées à de hauts niveaux de cholestérol total et de LDL. L'élévation des lipides provient de l'augmentation de la lipogenèse hépatique, du tissu adipeux, de la lipolyse dans la circulation sanguine et les triglycérides ainsi que les LDL voient leur synthèse augmentée alors que leur élimination diminue via la baisse de l'activité de la lipoprotéine lipase (Bresolin et al. 2013, Bresolin et al. 2014).

La présence d'une infection parodontale entraîne l'augmentation des niveaux systémiques des facteurs inflammatoires (Rose-Hill et al. 2011). Une étude récente a montré que l'IL-6 est associée à une dégradation du profil lipidique chez les patients présentant une parodontite (Fentoglu et al. 2011). L'IL-6 et le TNF- α ont un effet sur le métabolisme lipidique et influencent la production d'autres cytokines. L'hyperlipidémie accompagne fréquemment les infections bactériennes. De petites doses d'endotoxines peuvent provoquer une augmentation rapide des triglycérides sériques, par augmentation des VLDL. L'hypertriglycéridémie stimulée par les endotoxines peut avoir une fonction protectrice depuis qu'il a été montré que les lipoprotéines riches en triglycérides transportent les endotoxines, inhibent leur activité de stimulation des cytokines et facilitent la clairance des endotoxines. A contrario, l'hyperlipidémie a des effets négatifs, comme la stimulation de la libération de cytokines pro-inflammatoires par les neutrophiles. L'IL-1 β , l'IL-6 et le TNF- α sont reconnus comme facteurs de risques de maladies cardiovasculaires. Une hyperlipidémie prolongée pourrait donc avoir des effets cliniques délétères (Armitage 2000).

La rigidité artérielle augmente avec l'extension des profondeurs de poches parodontales alors que les niveaux de HDL diminuent. La parodontite semble être responsable d'un vieillissement prématuré des artères (Kapellas et al. 2014).

Effets du LPS

Le LPS, qui est pro-athérogène, est transporté et éliminé de la circulation sanguine par les lipoprotéines. Chez les personnes saines, il s'associe avec les HDL qui favorisent sa

neutralisation. En revanche, en cas d'infection, il s'associe plus souvent avec les VLDL (Very Low Density Lipoprotein) car les niveaux de HDL diminuent. Le LPS altère l'homéostasie lipidique, et en association avec les LDL, il induit l'accumulation des lipides dans les macrophages et provoque leur transformation en cellules spumeuses. Les petites molécules de VLDL peuvent elles aussi passer la barrière des cellules endothéliales, se retrouver dans l'intima, et être prises en charge par les macrophages pour induire leur transformation en cellules spumeuses. Les VLDL potentialisent l'expression de TNF- α et MCP-1 par les macrophages et agissent sur leur activation (Kallio et al. 2012).

Le LPS présent dans la circulation sanguine génère une réponse systémique des anticorps spécifiques du LPS. Cela entraîne une élévation de la production de cytokines, une altération du métabolisme lipidique et une hypercoagulabilité. Les cytokines des monocytes (IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α) quant à elles, agissent sur le foie, ce qui conduit à une augmentation du catabolisme tissulaire et du métabolisme lipidique (Sandi et al. 2014). Il a été démontré que l'injection de LPS (provenant d'*Escherichia coli*) chez l'animal entraîne une augmentation des triglycérides plasmatiques, avec une hausse des VLDL et des LDL petites et denses, plus athérogènes que les LDL plus larges. L'augmentation des VLDL suite à l'injection de LPS a d'abord un effet bénéfique, puisqu'elles neutralisent l'endotoxine, mais lorsque cela devient chronique, l'action de la cholesteryl ester transfert protein et de la lipase hépatique conduit à la formation de LDL petites et denses. Ces dernières pénètrent plus facilement le mur vasculaire et résident plus longtemps dans l'intima, les rendant plus susceptibles aux modifications et à l'oxydation. Les patients qui présentent un profil de lipoprotéines où les LDL petites et denses prédominent ont un risque d'apparition d'évènements cardiovasculaires 3 à 7 fois plus élevé que les personnes qui ont un profil lipoprotéique normal. Les infections parodontales seraient corrélées à ce type de profil lipidique (Rufail et al. 2007).

Les LDL

La dyslipidémie est fréquente chez les patients atteints de parodontite et se manifeste par une augmentation des niveaux de LDL et de triglycérides plasmatiques, associée à une baisse des HDL. Une étude a montré que les patients qui présentent une parodontite modérée n'ont pas de modification quantitative des LDL mais qualitative, car il y a une hausse des LDL petites et denses (Rizzo et al. 2012).

Les leucocytes, plaquettes, CML et les cellules endothéliales sont capables de modifier les LDL vers des formes très athérogènes. Les LDL modifiées exercent de multiples fonctions. Elles augmentent la synthèse et la sécrétion des molécules d'adhésion des leucocytes, le chimiotactisme, les lésions des cellules endothéliales. Elles déclenchent également la formation de cellules spumeuses, stimulent la prolifération des CML et la libération des médiateurs de l'inflammation. Les LDL oxydés stimulent la prolifération des fibroblastes et des CML.

Dans un modèle in vitro, *Porphyromonas gingivalis* est capable de stimuler l'agrégation plaquettaire et la production de ROS par les neutrophiles. Elle dégrade également l'apolipoprotéine B-100 en deux fragments N-terminaux distincts. Cette dégradation altère la

charge de surface des LDL et entraîne leur agrégation. Les formes agrégées de LDL sont internalisées par les macrophages et forment ainsi les cellules spumeuses. Les apoB-100 dégradées ne sont pas reconnues par les récepteurs des LDL (apoB/apoE) dans le foie et elles s'accumulent donc dans la circulation sanguine (Bengtsson et al. 2008).

Les HDL

Il existe une corrélation entre un faible niveau de HDL et l'augmentation du risque de développer une maladie cardiovasculaire. Les HDL sont les plus petites et les plus denses des lipoprotéines. Elles possèdent de nombreuses propriétés : anti-oxydantes, anti-athérogènes, anti-inflammatoires, anti-apoptotiques, anti-thrombotiques et anti-infectieuses.

Les HDL exercent leur effet anti-inflammatoire par inhibition de l'expression de VCAM-1 et de la sélectine E. Au niveau de l'endothélium aortique, les HDL diminuent l'expression de l'IL-8 et de MCP-1 dans les conditions inflammatoires. Cependant, lors de l'inflammation, le contenu des HDL peut-être oxydativement et enzymatiquement modifié, délestant les HDL de leurs propriétés protectrices. L'activité anti-thrombotique se fait par inhibition du facteur tissulaire, de l'activation du facteur X, et la sécrétion de PAI-1. Elles inhibent la PAF synthase et donc diminuent l'agrégation plaquettaire (Hafiane et Genest 2013). Les HDL permettent le transport inverse du cholestérol : ils le récupèrent au niveau des plaques d'athérome et le transportent jusqu'au foie, où il sera transformé en bile pour ensuite être excrété (Rosenfeld 2013).

In vitro, les HDL favorisent la production de NO et améliorent la vasoréactivité artérielle in vivo (Hafiane et Genest 2013). De par les nombreux effets protecteurs des HDL, des stratégies thérapeutiques visant à augmenter leur concentration ont été mises en place. Cependant, cela n'a pas donné de résultats concluants permettant de définir des recommandations dans la prévention des événements cardiovasculaires. En effet, la hausse des HDL ne permet pas de diminuer le risque de maladie cardiovasculaire (Hafiane et Genest 2013, Rosenfeld 2013).

Effets du stress oxydatif

Le stress oxydatif est impliqué dans de nombreuses pathologies comme l'athérosclérose, l'hypertension artérielle, la résistance à l'insuline, aux anomalies cardiaques ou au processus de vieillissement. Chez les patients qui présentent une parodontite chronique, les niveaux de stress oxydatif dans le sérum et le fluide gingival, mesurés par la concentration en protéine carbonyle, sont significativement plus élevés que chez les sujets sains. Il y a également une baisse des niveaux d'antioxydants. Les bactéries présentes dans le parodonte peuvent induire des phénomènes inflammatoires systémiques par l'augmentation du stress oxydatif (Baltacioglu et al. 2008, Bullon et al. 2011).

Chez les patients qui présentent une parodontite chronique, la peroxydation lipidique et le niveau de protéines oxydées dans le sérum ou le plasma ainsi que les anticorps anti-OxLDL (LDL oxydées) sont significativement plus élevés par rapport à ceux qui n'ont pas de parodontite. Une étude a montré que le stress oxydatif systémique induit par la parodontite peut favoriser l'oxydation des LDL. La présence de parodontite chronique est donc associée à

des niveaux plus élevés d'OxLDL, de stress oxydatif et de hsCRP (high sensitive CRP) (Tamaki et al. 2011).

5. Etudes

Les études animales et humaines ont montré une association entre l'inflammation parodontale et l'incidence des événements coronariens (Mahendra et al. 2013). Plusieurs études sur des souris, lapins ou cochons ont mis en évidence une accélération des lésions athérosclérotiques ou une initiation de ces lésions lors d'expositions répétées à *Porphyromonas gingivalis* (Reyes et al. 2013).

Chez les souris Apo-E-/- l'administration par injection d'*Aggregatibacter actinomycetemcomitans* entraîne une élévation des concentrations de son LPS et des niveaux de CRP, VLDL, LDL et MMP-9 dans l'aorte (Tuomainen et al. 2008). En 2011, Akamatsu et al. ont injecté *Porphyromonas gingivalis* chez les souris, et ils ont remarqué que les lésions athérosclérotiques étaient accélérées par rapport aux souris témoins (Akamatsu et al. 2011). En plus d'avoir détecté des bactéries parodontales vivantes dans les plaques d'athérome humaines, les études expérimentales in vivo chez les animaux ont corroboré le fait que *Porphyromonas gingivalis* peut déclencher l'athérogenèse. Cependant, cette bactérie n'agit pas seule, mais de concert avec d'autres facteurs préexistants comme l'hyperlipidémie. Ceci a été observé chez les souris ApoE-/-, les lapins et les cochons (Kurita-Ochiai et Yamamoto 2014).

Chez les rats dont la parodontite est induite par ligature, les niveaux de LDL sont augmentés au bout de 28 jours par rapport au groupe témoin. Les concentrations de CRP et d'IL-6 sont également plus élevées. Ces hauts niveaux sont associés à une neutrophilie et une augmentation des LDL (Brito et al. 2013).

Chez les souris auxquelles est injecté *Fusobacterium nucleatum* ou GroEL, il y a une augmentation des molécules de l'inflammation IL-6, CRP et LDL, et une diminution de HDL est observée chez les souris qui ont reçu *Fusobacterium nucleatum* et GroEL par rapport aux souris traitées avec une solution saline. De plus, une augmentation significative du nombre de plaques est retrouvée chez les souris hyperlipidémiques apoE-/- qui ont reçu *Fusobacterium nucleatum* ou GroEL par rapport à celles qui ont reçu la solution saline (Lee et al. 2012).

L'étude ARIC (the Atherosclerosis Risk In Communities study) montre une association entre les niveaux de CRP et les profondeurs de poches parodontales après correction de nombreux facteurs de risques cardiovasculaires. Chez les patients présentant une maladie cardiovasculaire et une parodontite, CRP et Serum Amyloid A sont retrouvées à des niveaux élevés par rapport aux personnes qui ne présentent pas ces 2 conditions (Schenkein et Loos 2013).

6. Effets du traitement de la parodontite

Le traitement de la maladie parodontale a pour objectif de diminuer la charge bactérienne et l'inflammation parodontale, et indirectement diminue le risque de maladies cardiovasculaires (Banthia et al. 2013).

6.1 Sur les lipides et le stress oxydatif

Des études ont montré que le traitement parodontal non chirurgical entraîne une réduction du LDL-C après 2 et 6 mois et une réduction du LDL au bout de 6 mois lorsque l'on utilise localement de la minocycline en plus du traitement non chirurgical (D'Aiuto et al. 2013, Lockhart et al. 2012). Une autre étude a montré une amélioration du profil lipidique (diminution du cholestérol total et des triglycérides) observée 6 mois après un traitement non chirurgical de la parodontite chronique sévère (Caula et al. 2014). Chez les patients présentant une parodontite, les niveaux d'OxLDL et de stress oxydatif sont significativement diminués après 1 et 2 mois de traitement parodontal non chirurgical et amélioration de l'hygiène (Tamaki et al. 2011).

Chez les enfants atteints de parodontite, le traitement par détartrage/surfaçage permet une réduction significative des niveaux de cholestérol total, de LDL et de VLDL. Ces résultats s'observent 180 jours après le traitement (Bresolin et al. 2014). Ces mêmes auteurs avaient déjà observé une diminution des signes cliniques de la parodontite et une amélioration du profil lipidique après le traitement de la parodontite chronique chez les enfants de 7-12 ans (Bresolin et al. 2013).

6.2 Sur la fonction endothéliale

Le traitement mécanique intensif de la parodontite, sans utilisation de médication systémique, se solde par une réponse inflammatoire systémique aiguë transitoire et une perturbation transitoire de la fonction endothéliale. Après 6 mois, la situation parodontale et la fonction endothéliale sont significativement améliorées (Tonetti et al. 2007, D'Aiuto et al. 2013).

Le traitement parodontal améliore la fonction endothéliale et diminue les biomarqueurs de l'athérosclérose, surtout chez les personnes qui présentent déjà une maladie cardiovasculaire ou un diabète (Lopez 2014).

6.3 Sur l'athérosclérose subclinique et l'IMT carotidien

Seule une étude interventionnelle sur l'effet du traitement parodontal sur l'IMT carotidien a été publiée, elle conclut qu'entre 6 et 12 mois après intervention, on observe une diminution de l'IMT carotidien (Piconi et al. 2009).

6.4 Sur les marqueurs inflammatoires

Le traitement de la parodontite réduit l'intensité de l'infection et de l'inflammation. Les marqueurs cliniques de la maladie, les poches parodontales, le saignement au sondage, et la plaque bactérienne visible à l'œil sont significativement diminués (Buhlin et al. 2009).

L'inflammation aiguë après chirurgie ou infection bactérienne, a été associée à une augmentation de courte durée (durant les 4 semaines suivant le traitement) du risque d'évènement cardio-vasculaire, avec le dysfonctionnement endothélial qui représenteraient une voie commune à travers laquelle plusieurs facteurs de risques, y compris l'inflammation, influenceraient l'athérogenèse.

Cette étude de Minassian et al. en 2010 montre que le traitement dentaire invasif (qui génère une bactériémie comme le traitement parodontal ou encore les extractions dentaires) peut être

associé à une augmentation transitoire du risque d'AVC et d'infarctus du myocarde dans les 4 premières semaines qui suivent le traitement (Minassian et al. 2010).

6.5 Sur les cytokines et les protéines de la phase aiguë

Le traitement parodontal semble diminuer les niveaux des marqueurs inflammatoires de la phase aiguë, impliquant ainsi que le parodonte est une source de médiateurs de l'inflammation systémique. Plusieurs études utilisant des traitements non chirurgicaux comprenant le détartrage, le surfaçage radiculaire (Caula et al. 2014) et l'utilisation d'antibiotiques ont mis en évidence une diminution des niveaux de CRP, TNF- α , sélectine E et d'IL-6 (Schenkein et Loos 2013, Ramirez et al. 2014). Le traitement non chirurgical avec utilisation locale de minocycline diminue les niveaux de CRP, IL-6 au bout de 6 mois (Lockhart et al. 2012). Dans une étude de 2011, les niveaux de hsCRP et de stress oxydatif sont significativement diminués après 1 et 2 mois de traitement parodontal (Tamaki et al. 2011).

La CRP et le TNF- α voient leurs niveaux augmenter avec la sévérité de l'atteinte parodontale. Cependant, les études montrent qu'avec un traitement non chirurgical, ces niveaux diminuent significativement chez les patients présentant une parodontite chronique généralisée (Koppolu et al. 2013). Une étude de 2006 a montré que chez les patients atteints de parodontite avancée, nécessitant l'extraction de toutes les dents restantes, il y a une diminution significative des niveaux de CRP, PAI-1, fibrinogène, et du nombre de globules blancs 12 semaines après traitement (Taylor et al. 2006). Certaines études quant à elles montrent que le traitement parodontal à peu d'effet sur les niveaux de TNF- α et d'IL-1 β (Rose-Hill et al. 2011).

L'étude de Tonetti et al. en 2007 montre une augmentation significative des niveaux de CRP, IL-6, sélectine E, et du facteur Von Willebrand 24h après traitement, à cause de la réaction inflammatoire transitoire qui suit le traitement mécanique de la parodontite. Cependant, les niveaux de CRP diminuent 6 mois après le traitement (Tonetti et al. 2007).

La diminution des niveaux de hsCRP après traitement parodontal semble plus marquée chez les non fumeurs et chez ceux qui ont un indice de masse corporel inférieur à 25 (Lopez 2014). Une méta-analyse d'études s'intéressant à l'impact du traitement parodontal non chirurgical sur les niveaux sériques de CRP a montré des résultats significatifs sur la diminution de CRP après traitement (Freitas et al. 2012).

Chez les enfants, les niveaux de CRP, IL-6 et fibrinogènes diminuent significativement 180 jours après le traitement par détartrage/surfaçage (Bresolin et al. 2014).

L'étude de Vuletic et al. en 2008 a montré que 3 mois après extraction complète, les niveaux de SAA diminuent significativement par rapport aux concentrations observées avant le traitement (Vuletic et al. 2008).

6.6 Sur les molécules d'adhésion cellulaire circulantes

Les molécules d'adhésion cellulaire ICAM-1 et VCAM-1 sont reconnues comme facteurs de risques de maladies cardiovasculaires (Leong et al. 2014). L'étude de Gupta et al. montre que les niveaux de MCP-1 sont augmentés dans le fluide gingival, le sérum et dans la salive lors des infections parodontales. Les niveaux de MCP-1 sont fortement liés entre ces 3 fluides.

Après traitement parodontal, ils observent une diminution significative de MCP-1 dans les 3 fluides. Cela met en évidence un effet systémique du traitement parodontal (Gupta et al. 2013).

Le traitement non chirurgical de la parodontite permet une amélioration des signes cliniques de la parodontite (saignement au sondage, indice de plaque, profondeur des poches) et une diminution des niveaux sériques d'ICAM-1 au bout de 1 et de 3 mois (Yuan et al. 2013).

Une étude de 2007 montre que les niveaux de sélectine E sont significativement diminués après traitement parodontal non chirurgical chez les diabétiques, et que les niveaux de VCAM-1, ICAM-1 et PAI-1 ont tendance à être diminués eux aussi (Lalla et al. 2007).

Chez les sujets qui présentent une parodontite chronique et peu de facteurs de risques cardiovasculaires, les niveaux sériques d'ICAM-1 sont diminués 1 an après le traitement parodontal non chirurgical (Rose-Hill et al. 2011).

6.7 Sur les facteurs hémostatiques

Une étude a montré qu'après un traitement non chirurgical de la parodontite chronique, le nombre de plaquettes diminue significativement au bout de deux semaines. Des résultats identiques sont retrouvés après extraction de toutes les dents (Taylor et al. 2006, Banthia et al. 2013).

6.8 Sur les métalloprotéinases matricielles

Les patients qui présentent une parodontite ont un potentiel protéolytique augmenté. Certaines études montrent qu'après un traitement non chirurgical de la parodontite, les niveaux de MMP-8 (Gorska et Nedzi-Gora 2006) et MMP-9 sont significativement réduits 3 mois après le traitement. Les niveaux plasmatiques de MMP-8 et MMP-9 chez les patients traités reviennent au même niveau que chez les personnes en bonne santé. Cependant, il n'y a pas d'effet probant sur MMP-2, MMP-3 et TIMP-1 et TIMP-2 (Marcaccini et al. 2009). Le détartrage et le surfaçage radiculaire sont des traitements efficaces dans la réduction des concentrations salivaires de MMP-8 et MMP-9 (Gorska et Nedzi-Gora 2006, Tamaki et al. 2011).

Des traitements à base de tétracyclines, ainsi que leurs analogues chimiquement modifiés comme la doxycycline à dose subantimicrobienne (SDD) modulent l'activité des MMP ou réduisent la sévérité des maladies inflammatoires chez l'homme. L'étude de Payne et al montre une réduction des niveaux de MMP-9 chez les femmes post-ménopausées avec une parodontite chronique, après avoir reçu un traitement à base de SDD à prendre 2 fois par jour pendant 2 ans en plus du traitement parodontal. L'utilisation de SDD pourrait représenter une approche pharmaceutique intéressante du fait de son faible coût et de sa relative innocuité (Payne et al. 2011).

Conclusion

La comparaison des différentes études qui se sont intéressées aux liens entre la maladie parodontale et les maladies cardiovasculaires est difficile à réaliser. En effet, les paramètres utilisés pour définir la maladie parodontale diffèrent entre les études et sont observateur dépendant. Souvent, la parodontite est sous estimée, car par exemple, les auteurs utilisent fréquemment le nombre de dents résiduelles, qui sont souvent en bien meilleur état que les dents qui ont dû être extraites auparavant pour cause d'infections parodontales ou de caries.

Dans la plupart des cas, les échantillons étant de petite taille, ils ne permettent pas de tirer des conclusions significatives, et d'obtenir des résultats représentatifs d'une population générale. De plus, la durée des observations est souvent trop courte et sans suivi dans la durée après le traitement.

L'athérosclérose est une maladie dont le développement commence dès l'enfance, quant à la parodontite, elle apparaît de façon plus tardive, souvent chez l'adulte. Le traitement de cette dernière est nécessaire pour le parodonte, mais dans quelle mesure l'est-il pour l'athérogenèse puisque les changements irréversibles au niveau vasculaire sont souvent déjà présents ?

De nombreuses études ont montré une amélioration des paramètres cliniques, tant sur le plan parodontal que sur les marqueurs de l'inflammation systémique, après le traitement de la maladie parodontale mettant en avant la relation étroite entre la parodontite et l'état inflammatoire général. Cependant, un grand nombre d'études ne parviennent pas à démontrer de manière significative que la maladie parodontale a un effet sur l'inflammation systémique, sur la dégradation du profil lipidique, ou sur l'amélioration des marqueurs inflammatoires systémiques après le traitement de la parodontite.

A ce jour, on ignore toujours comment la parodontite contribue à l'initiation et/ou à la progression de l'athérosclérose, et si c'est le cas, dans quelle mesure (Kapellas et al. 2014).

L'association entre maladie parodontale et maladies cardiovasculaires ne fait aucun doute, mais le lien de causalité quant à lui est plus difficile à établir. Les propriétés d'invasion et de stimulation de la réponse immuno-inflammatoire de l'hôte par les bactéries parodontales pourraient conduire au développement de l'athérosclérose.

La parodontite semble être un facteur de risque modeste dans le développement et/ou la progression des maladies cardiovasculaires. Beaucoup de pistes sont explorées et le champ de recherche ne cesse de s'élargir avec la compréhension des phénomènes immuno-inflammatoires impliqués dans la pathogénie de la parodontite et de l'athérosclérose. D'autres études sont encore nécessaires pour élucider tous les mécanismes impliqués dans ces pathologies complexes.

Une meilleure connaissance des relations entre ces pathologies très répandues peut avoir des conséquences importantes en termes de santé publique. En effet, les maladies cardiovasculaires sont mieux prises en charge de nos jours, mais cela coûte très cher à la

société. Si la mortalité diminue, la morbidité, quant à elle, est en nette progression. Il apparaît alors essentiel d'en maîtriser les facteurs de risques, d'autant plus que le traitement de la maladie parodontale est peu onéreux et aisé à mettre en place.

Bibliographie

1. Abramson BL, Melvin RG. Cardiovascular Risk in Women: Focus on Hypertension. *Canadian Journal of Cardiology*. mai 2014;30(5):553-9.
2. ADF. Les maladies parodontales. 12 avr 2012 [cité 12 févr 2013]; Disponible sur: <http://www.adf.asso.fr/fr/component/content/article/52-france/presse-et-communication/fiches-pratiques/142-les-maladies-parodontales>
3. Akamatsu Y, Yamamoto T, Yamamoto K, Oseko F, Kanamura N, Imanishi J, et al. Porphyromonas gingivalis induces myocarditis and/or myocardial infarction in mice and IL-17A is involved in pathogenesis of these diseases. *Arch Oral Biol*. nov 2011;56(11):1290-8.
4. Albandar JM. Global risk factors and risk indicators for periodontal diseases. *Periodontol 2000*. 2002;29:177-206.
5. AlJehani YA. Risk factors of periodontal disease: review of the literature. *Int J Dent*. 2014;2014:182513.
6. Anagnostou F, Jazouli LI, Cohen N, Azogui-Lévy S. Maladies parodontales et état de santé général. *EMC - Traité de médecine AKOS*. janv 2011;6(2):1-6.
7. Ando-Suguimoto ES, da Silva MP, Kawamoto D, Chen C, DiRienzo JM, Mayer MPA. The cytolethal distending toxin of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* inhibits macrophage phagocytosis and subverts cytokine production. *Cytokine*. mars 2014;66(1):46-53.
8. Andrukhov O, Steiner I, Liu S, Bantleon HP, Moritz A, Rausch-Fan X. Different effects of *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide and TLR2 agonist Pam3CSK4 on the adhesion molecules expression in endothelial cells. *Odontology*. 29 déc 2013;
9. Ang MY, Dymock D, Tan JL, Thong MH, Tan QK, Wong GJ, et al. Genome Sequence of *Parvimonas micra* Strain A293, Isolated from an Abdominal Abscess from a Patient in the United Kingdom. *Genome Announc*. 26 déc 2013;1(6):e01025-13.
10. Armitage G. Periodontology/Oral Medicine: Periodontal infections and cardiovascular disease—how strong is the association? *Oral Diseases*. 2000;6(6):335-50.
11. Baaten BJB, Tinoco R, Chen AT, Bradley LM. Regulation of Antigen-Experienced T Cells: Lessons from the Quintessential Memory Marker CD44. *Front Immunol* [Internet]. 27 févr 2012 [cité 17 juill 2014];3. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3342067/>
12. Bahekar AA, Singh S, Saha S, Molnar J, Arora R. The prevalence and incidence of coronary heart disease is significantly increased in periodontitis: A meta-analysis. *American Heart Journal*. nov 2007;154(5):830-7.
13. Baltacıoğlu E, Akalin FA, Alver A, Değer O, Karabulut E. Protein carbonyl levels in serum and gingival crevicular fluid in patients with chronic periodontitis. *Arch Oral Biol*. août 2008;53(8):716-22.

14. Banthia R, Jain P, Banthia P, Belludi S, Parwani S, Jain A. Effect of phase I periodontal therapy on pro-coagulant state in chronic periodontitis patients - a clinical and haematological study. *Journal of the Irish Dental Association*. 8 sept 2013;59(4):183-8.
15. Bartold PM, Van Dyke TE. Periodontitis: a host-mediated disruption of microbial homeostasis. *Unlearning learned concepts. Periodontol* 2000. juin 2013;62(1):203-17.
16. Bartova J, Sommerova P, Lyuya-Mi Y, Mysak J, Prochazkova J, Duskova J, et al. Periodontitis as a Risk Factor of Atherosclerosis. *J Immunol Res*. 2014;2014:636893.
17. Bauters C. Item 128 : Athérome : épidémiologie et physiopathologie. Le malade poly-athéromateux. [Internet]. 2009 [cité 12 févr 2013]. Disponible sur: <http://sist.education.gov.mg/UMVFmiroir/campus-cours-c/cardiologie4/site/html/cours.pdf>
18. Belstrøm D, Damgaard C, Nielsen CH, Holmstrup P. Does a causal relation between cardiovascular disease and periodontitis exist? *Microbes Infect*. mai 2012;14(5):411-8.
19. Bengtsson T, Karlsson H, Gunnarsson P, Skoglund C, Elison C, Leanderson P, et al. The periodontal pathogen *Porphyromonas gingivalis* cleaves apoB-100 and increases the expression of apoM in LDL in whole blood leading to cell proliferation. *J Intern Med*. mai 2008;263(5):558-71.
20. Bercy P, Tenenbaum H. *Parodontologie, du diagnostic à la pratique*. DeBoeck & Larcier; 1996.
21. Besse B, Lellouche N, Attias D. *Cardiologie & Maladies Vasculaires*. Vernazobres-Gregg; 2005.
22. Bodet C, Chandad F, Grenier D. Pathogenic potential of *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola* and *Tannerella forsythia*, the red bacterial complex associated with periodontitis. *Pathol Biol*. mai 2007;55(3-4):154-62.
23. Bodet C, Chandad F, Grenier D. Inflammatory responses of a macrophage/epithelial cell co-culture model to mono and mixed infections with *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola*, and *Tannerella forsythia*. *Microbes Infect*. janv 2006;8(1):27-35.
24. Bourgeois D, Bouchard P, Mattout C. Epidemiology of periodontal status in dentate adults in France, 2002–2003. *Journal of Periodontal Research*. 2007;42(3):219-27.
25. Bresolin AC, Pronsatti MM, Pasqualotto LN, Nassar PO, Jorge AS, da Silva EAA, et al. Lipid profiles and inflammatory markers after periodontal treatment in children with congenital heart disease and at risk for atherosclerosis. *Vasc Health Risk Manag*. 2013;9:703-9.
26. Bresolin AC, Pronsatti MM, Pasqualotto LN, Nassar PO, Jorge AS, da Silva EAA, et al. Effectiveness of periodontal treatment on the improvement of inflammatory markers in children. *Archives of Oral Biology*. juin 2014;59(6):639-44.

27. Brito LCW, DalBó S, Striechen TM, Farias JM, Olchanheski LR Jr, Mendes RT, et al. Experimental periodontitis promotes transient vascular inflammation and endothelial dysfunction. *Arch Oral Biol.* sept 2013;58(9):1187-98.
28. Bullon P, Cordero MD, Quiles JL, Morillo JM, del Carmen Ramirez-Tortosa M, Battino M. Mitochondrial dysfunction promoted by *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide as a possible link between cardiovascular disease and periodontitis. *Free Radic Biol Med.* 15 mai 2011;50(10):1336-43.
29. Bzowska M, Nogiec A, Skrzeczyńska-Moncznik J, Mickowska B, Guzik K, Pryjma J. Oxidized LDLs inhibit TLR-induced IL-10 production by monocytes: a new aspect of pathogen-accelerated atherosclerosis. *Inflammation.* août 2012;35(4):1567-84.
30. Caúla AL, Lira-Junior R, Tinoco EMB, Fischer RG. The effect of periodontal therapy on cardiovascular risk markers: a 6-month randomized clinical trial. *J Clin Periodontol.* 1 juill 2014;n/a - n/a.
31. Cekici A, Kantarci A, Hasturk H, Van Dyke TE. Inflammatory and immune pathways in the pathogenesis of periodontal disease. *Periodontology 2000.* 2014;64(1):57-80.
32. Chapple ILC, Genco R. Diabetes and periodontal diseases: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *Journal of Clinical Periodontology.* 2 avr 2013;40:S106-12.
33. Charon J, Bezzina-Moulierac M-E, Bonnaure-Mallet M, Chandad F, Denys K, Dubrunfaut N, et al. *Parodontie médicale, Innovations cliniques.* 2e édition. CdP; 2010.
34. Chaturvedi R, Gupta M, Jain A, Das T, Prashar S. Soluble CD40 ligand: a novel biomarker in the pathogenesis of periodontal disease. *Clin Oral Investig.* 5 mars 2014;
35. Chen H, Zheng P, Zhu H, Zhu J, Zhao L, El Mokhtari NE, et al. Platelet-activating factor levels of serum and gingival crevicular fluid in nonsmoking patients with periodontitis and/or coronary heart disease. *Clin Oral Investig.* déc 2010;14(6):629-36.
36. Dai S, Nishioka K, Yudoh K. Interleukin (IL) 18 stimulates osteoclast formation through synovial T cells in rheumatoid arthritis: comparison with IL1ss and tumour necrosis factor ? *Ann Rheum Dis.* nov 2004;63(11):1379-86.
37. D'Aiuto F, Orlandi M, Gunsolley JC. Evidence that periodontal treatment improves biomarkers and CVD outcomes. *Journal of Clinical Periodontology.* 2 avr 2013;40:S85-105.
38. Das S, Krithiga GSP, Gopalakrishnan S. Detection of human herpes viruses in patients with chronic and aggressive periodontitis and relationship between viruses and clinical parameters. *J Oral Maxillofac Pathol.* 2012;16(2):203-9.
39. Delbosc S, Alsac J-M, Journe C, Louedec L, Castier Y, Bonnaure-Mallet M, et al. *Porphyromonas gingivalis* participates in pathogenesis of human abdominal aortic aneurysm by neutrophil activation. Proof of concept in rats. *PLoS ONE.* 2011;6(4):e18679.

40. Deretic V. Autophagy in immunity and cell-autonomous defense against intracellular microbes. *Immunol Rev.* mars 2011;240(1):92-104.
41. Deretic V. Autophagy - an emerging immunological paradigm. *J Immunol.* 1 juill 2012;189(1):15-20.
42. DeStefano F, Anda RF, Kahn HS, Williamson DF, Russell CM. Dental disease and risk of coronary heart disease and mortality. *BMJ.* 13 mars 1993;306(6879):688-91.
43. Di Benedetto A, Gigante I, Colucci S, Grano M. Periodontal Disease: Linking the Primary Inflammation to Bone Loss. *Clin Dev Immunol* [Internet]. 2013;2013. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3676984/>
44. Dietmann A, Millonig A, Combes V, Couraud P-O, Kachlany SC, Grau GE. Effects of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* leukotoxin on endothelial cells. *Microb Pathog.* sept 2013;61-62:43-50.
45. Dietrich T, Sharma P, Walter C, Weston P, Beck J. The epidemiological evidence behind the association between periodontitis and incident atherosclerotic cardiovascular disease. *Journal of Clinical Periodontology.* 2 avr 2013;40:S70-84.
46. Dufour T, Svoboda J-M. Pathogénie bactérienne des parodontolyses. /data/traites/od1/23-40061/ [Internet]. 2005 [cité 30 avr 2014]; Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/en/article/29846>
47. Fentoğlu Ö, Köroğlu BK, Hiçyılmaz H, Sert T, Özdem M, Sütçü R, et al. Pro-inflammatory cytokine levels in association between periodontal disease and hyperlipidaemia. *Journal of Clinical Periodontology.* 1 janv 2011;38(1):8-16.
48. Ford PJ, Gemmell E, Chan A, Carter CL, Walker PJ, Bird PS, et al. Inflammation, heat shock proteins and periodontal pathogens in atherosclerosis: an immunohistologic study. *Oral Microbiol Immunol.* août 2006;21(4):206-11.
49. Franek E, Januszkiewicz-Caulier J, Błach A, Napora M, Jedyński K, Budlewski T, et al. Intima-media thickness and other markers of atherosclerosis in patients with type 2 diabetes and periodontal disease. *Kardiol Pol.* 2012;70(1):7-13.
50. Freitas COT de, Gomes-Filho IS, Naves RC, Nogueira Filho G da R, Cruz SS da, Santos CA de ST, et al. Influence of periodontal therapy on C-reactive protein level: a systematic review and meta-analysis. *J Appl Oral Sci.* févr 2012;20(1):1-8.
51. Friedewald VE, Kornman KS, Beck JD, Genco R, Goldfine A, Libby P, et al. The American Journal of Cardiology and Journal of Periodontology Editors' Consensus: Periodontitis and Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *The American Journal of Cardiology.* 1 juill 2009;104(1):59-68.
52. Friedlander AH, Mahler ME. Major depressive disorder. Psychopathology, medical management and dental implications. *J Am Dent Assoc.* mai 2001;132(5):629-38.

53. Ghizoni JS, Taveira LA de A, Garlet GP, Ghizoni MF, Pereira JR, Dionísio TJ, et al. Increased levels of Porphyromonas gingivalis are associated with ischemic and hemorrhagic cerebrovascular disease in humans: an in vivo study. *J Appl Oral Sci.* févr 2012;20(1):104-12.
54. Gita B, Sajja C, Padmanabhan P. Are lipid profiles true surrogate biomarkers of coronary heart disease in periodontitis patients?: A case-control study in a south Indian population. *J Indian Soc Periodontol.* janv 2012;16(1):32-6.
55. Górska R, Nędzi-Góra M. The effects of the initial treatment phase and of adjunctive low-dose doxycycline therapy on clinical parameters and MMP-8, MMP-9, and TIMP-1 levels in the saliva and peripheral blood of patients with chronic periodontitis. *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis.* déc 2006;54(6):419-26.
56. Goyal S, Gupta G, Thomas B, Bhat KM, Bhat GS. Stress and periodontal disease: The link and logic!! *Ind Psychiatry J.* 2013;22(1):4-11.
57. Grover HS, Luthra S. Molecular mechanisms involved in the bidirectional relationship between diabetes mellitus and periodontal disease. *J Indian Soc Periodontol.* 2013;17(3):292-301.
58. Gu Y, Lee H-M, Sorsa T, Salminen A, Ryan ME, Slepian MJ, et al. Non-antibacterial tetracyclines modulate mediators of periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease: a mechanistic link between local and systemic inflammation. *Pharmacol Res.* déc 2011;64(6):573-9.
59. Guentsch A, Hirsch C, Pfister W, Vincents B, Abrahamson M, Sroka A, et al. Cleavage of IgG1 in gingival crevicular fluid is associated with the presence of Porphyromonas gingivalis. *J Periodont Res.* août 2013;48(4):458-65.
60. Guentsch A, Puklo M, Preshaw PM, Glockmann E, Pfister W, Potempa J, et al. Neutrophils in chronic and aggressive periodontitis in interaction with Porphyromonas gingivalis and Aggregatibacter actinomycetemcomitans. *J Periodont Res.* juin 2009;44(3):368-77.
61. Gulati M, Anand V, Jain N, Anand B, Bahuguna R, Govila V, et al. Essentials of Periodontal Medicine in Preventive Medicine. *Int J Prev Med.* sept 2013;4(9):988-94.
62. Gupta M, Chaturvedi R, Jain A. Role of monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) as an immune-diagnostic biomarker in the pathogenesis of chronic periodontal disease. *Cytokine.* Jan 29, 2013b;
63. Gupta S, Gudapati R, Gaurav K, Bhise M. Emerging risk factors for cardiovascular diseases: Indian context. *Indian J Endocrinol Metab.* 2013a;17(5):806-14.
64. Haffajee AD, Socransky SS, Patel MR, Song X. Microbial complexes in supragingival plaque. *Oral Microbiology and Immunology.* 1 juin 2008;23(3):196-205.
65. Hafiane A, Genest J. HDL, Atherosclerosis, and Emerging Therapies. *Cholesterol.* 2013;2013:891403.

66. Hajishengallis G, Lamont R j. Beyond the red complex and into more complexity: the polymicrobial synergy and dysbiosis (PSD) model of periodontal disease etiology. *Molecular Oral Microbiology*. 2012;27(6):409-19.
67. Hajishengallis G. Immunomicrobial pathogenesis of periodontitis: keystones, pathobionts, and host response. *Trends in Immunology*. janv 2014;35(1):3-11.
68. Halvorsen B, Holm S, Yndestad A, Scholz H, Sagen EL, Nebb H, et al. Interleukin-10 increases reverse cholesterol transport in macrophages through its bidirectional interaction with liver X receptor α . *Biochemical and Biophysical Research Communications* [Internet]. [cité 22 juill 2014]; Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006291X14012509>
69. Han Y w., Wang X. Mobile Microbiome: Oral Bacteria in Extra-oral Infections and Inflammation. *Journal of Dental Research*. juin 2013;92(6):485-91.
70. Hernandez R, Allen NB, Liu K, Stamler J, Reid KJ, Zee PC, et al. Association of depressive symptoms, trait anxiety, and perceived stress with subclinical atherosclerosis: Results from the Chicago Healthy Aging Study (CHAS). *Preventive Medicine*. avr 2014;61:54-60.
71. Herpin D, Paillard F. Module 9 : Athérome : Epidémiologie et physiopathologie. Item 128. 2005.
72. Homma S, Troxclair DA, Zieske AW, Malcom GT, Strong JP. Histological Changes and Risk Factor Associations in Type 2 Atherosclerotic Lesions (Fatty Streaks) in Young Adults. *Atherosclerosis*. nov 2011;219(1):184-90.
73. Itabe H. Oxidized low-density lipoprotein as a biomarker of in vivo oxidative stress: from atherosclerosis to periodontitis. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*. 1 juill 2012;51(1):1-8.
74. Jaipersad AS, Lip GYH, Silverman S, Shantsila E. The Role of Monocytes in Angiogenesis and Atherosclerosis. *Journal of the American College of Cardiology*. 14 janv 2014;63(1):1-11.
75. Ji S, Choi Y. Innate immune response to oral bacteria and the immune evasive characteristics of periodontal pathogens. *J Periodontal Implant Sci*. févr 2013;43(1):3-11.
76. Jia R, Kurita-Ochiai T, Oguchi S, Yamamoto M. Periodontal Pathogen Accelerates Lipid Peroxidation and Atherosclerosis. *Journal of Dental Research*. mars 2013;92(3):247-52.
77. Jiao Y, Hasegawa M, Inohara N. Emerging roles of immunostimulatory oral bacteria in periodontitis development. *Trends in Microbiology*. mars 2014;22(3):157-63.
78. Johansson A, Eriksson M, Ahrén A-M, Boman K, Jansson J-H, Hallmans G, et al. Prevalence of systemic immunoreactivity to *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* leukotoxin in relation to the incidence of myocardial infarction. *BMC Infect Dis*. 2011;11:55.

79. Johansson A. Aggregatibacter actinomycetemcomitans leukotoxin: a powerful tool with capacity to cause imbalance in the host inflammatory response. *Toxins (Basel)*. mars 2011;3(3):242-59.
80. Kalburgi V, Sravya L, Warad S, Vijayalaxmi K, Sejal P, Hazeil D. Role of Systemic Markers in Periodontal Diseases: A Possible Inflammatory Burden and Risk Factor for Cardiovascular Diseases? *Ann Med Health Sci Res*. 2014;4(3):388-92.
81. Kapellas K, Jamieson LM, Do LG, Bartold PM, Wang H, Maple-Brown LJ, et al. Associations between periodontal disease and cardiovascular surrogate measures among Indigenous Australians. *International Journal of Cardiology* [Internet]. [cité 1 avr 2014]; Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167527314003684>
82. Kesavalu L, Lucas AR, Verma RK, Liu L, Dai E, Sampson E, et al. Increased atherogenesis during Streptococcus mutans infection in ApoE-null mice. *J Dent Res*. mars 2012;91(3):255-60.
83. Kinane D, Bouchard P, Periodontology on behalf of group E of the EW on. Periodontal diseases and health: Consensus Report of the Sixth European Workshop on Periodontology. *Journal of Clinical Periodontology*. 2008;35:333-7.
84. Kinane DF, Chestnutt IG. Smoking and periodontal disease. *Crit Rev Oral Biol Med*. 2000;11(3):356-65.
85. Knoflach M, Kiechl S, Mayrl B, Kind M, Gaston JSH, van der Zee R, et al. T-cell reactivity against HSP60 relates to early but not advanced atherosclerosis. *Atherosclerosis*. déc 2007;195(2):333-8.
86. Koppolu P, Durvasula S, Palaparthi R, Rao M, Sagar V, Reddy SK, et al. Estimate of CRP and TNF-alpha level before and after periodontal therapy in cardiovascular disease patients. *Pan Afr Med J*. 2013;15:92.
87. Krychtiuk KA, Kastl SP, Speidl WS, Wojta J. Inflammation and coagulation in atherosclerosis: Hämostaseologie [Internet]. 17 sept 2013 [cité 20 sept 2013];33(4). Disponible sur: <http://www.schattauer.de/index.php?id=1214&doi=10.5482/HAMO-13-07-0039>
88. Kurita-Ochiai T, Yamamoto M. Periodontal Pathogens and Atherosclerosis: Implications of Inflammation and Oxidative Modification of LDL. *Biomed Res Int*. 2014;2014:595981.
89. Lalla E, Kaplan S, Yang J, Roth GA, Papapanou PN, Greenberg S. Effects of periodontal therapy on serum C-reactive protein, sE-selectin, and tumor necrosis factor-alpha secretion by peripheral blood-derived macrophages in diabetes. A pilot study. *J Periodont Res*. juin 2007;42(3):274-82.
90. Le Belleguy P. Influence des parodontites sur les maladies cardiovasculaires [Internet] [Thèse pour le diplôme d'état de docteur en chirurgie dentaire]. Nantes; 2003 [cité 11 déc 2012]. Disponible sur: <http://archive.bu.univ-nantes.fr/pollux/show.action?id=37a3f2da-6ca3-4963-ae37-c7b0578fca85>

91. Lee H-R, Jun H-K, Kim H-D, Lee S-H, Choi B-K. Fusobacterium nucleatum GroEL induces risk factors of atherosclerosis in human microvascular endothelial cells and ApoE^{-/-} mice. *Molecular Oral Microbiology*. avr 2012;27(2):109- 23.
92. Lemieux I, Pascot A, Prud'homme D, Alméras N, Bogaty P, Nadeau A, et al. Elevated C-Reactive Protein Another Component of the Atherothrombotic Profile of Abdominal Obesity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 6 janv 2001;21(6):961- 7.
93. Leong X-F, Ng C-Y, Badiah B, Das S. Association between hypertension and periodontitis: possible mechanisms. *ScientificWorldJournal*. 2014;2014:768237.
94. Léoni J. Physiopathologie de l'athérosclérose: mécanismes et prévention de l'athérombose. Besançon; 2001.
95. Li C, Lv Z, Shi Z, Zhu Y, Wu Y, Li L. Periodontal therapy for the management of cardiovascular disease in patients with chronic periodontitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 1996 [cité 20 mai 2014]. Disponible sur: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD009197/abstract>
96. Libby P, DiCarli M, Weissleder R. The vascular biology of atherosclerosis and imaging targets. *J Nucl Med*. 2010b;51 Suppl 1:33S - 37S.
97. Libby P, Okamoto Y, Rocha VZ, Folco E. Inflammation in atherosclerosis: transition from theory to practice. *Circ J*. 2010a;74(2):213- 20.
98. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*. 5 mars 2002;105(9):1135- 43.
99. Libby P. Inflammation in Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 9 janv 2012;32(9):2045- 51.
100. Libby P. Mechanisms of Acute Coronary Syndromes and Their Implications for Therapy. *New England Journal of Medicine*. 2013;368(21):2004- 13.
101. Liew A, Punnanithinont N, Lee Y-C, Yang J. Effect of non-surgical periodontal treatment on HbA1c: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Aust Dent J*. 1 sept 2013;58(3):350- 7.
102. Lim S, Quon MJ, Koh KK. Modulation of adiponectin as a potential therapeutic strategy. *Atherosclerosis*. avr 2014;233(2):721- 8.
103. Linden GJ, 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*. avr 2013;84(4 Suppl):S20- 3.
104. Lockhart PB, Bolger AF, Papapanou PN, Osinbowale O, Trevisan M, Levison ME, et al. Periodontal Disease and Atherosclerotic Vascular Disease: Does the Evidence Support an Independent Association? A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 22 mai 2012;125(20):2520- 44.

105. Løe H, Theilade E, Jensen SB. Experimental gingivitis in man. *J Periodontol.* juin 1965;36:177- 87.
106. López NJ, Chamorro A, Llancaqueo M. [Association between atherosclerosis and periodontitis]. *Rev Med Chil.* juin 2011;139(6):717- 24.
107. Lund Håheim L, Olsen I, Nafstad P, Schwarze P, Rønningen KS. Antibody levels to single bacteria or in combination evaluated against myocardial infarction. *J Clin Periodontol.* juin 2008;35(6):473- 8.
108. Marcaccini AM, Novaes AB, Meschiari CA, Souza SL, Palioto DB, Sorgi CA, et al. Circulating matrix metalloproteinase-8 (MMP-8) and MMP-9 are increased in chronic periodontal disease and decrease after non-surgical periodontal therapy. *Clin Chim Acta.* nov 2009;409(1-2):117- 22.
109. Mattila KJ, Nieminen MS, Valtonen VV, Rasi VP, Kesaniemi YA, Syrjala SL, et al. Association between dental health and acute myocardial infarction. *BMJ.* 25 mars 1989;298(6676):779- 81.
110. McMahan CA, Gidding SS, McGill Jr. HC. Coronary heart disease risk factors and atherosclerosis in young people. *Journal of Clinical Lipidology.* juin 2008;2(3):118- 26.
111. Misra S, Singh A, Singh N. Periodontal Infection As A Risk Factor For Atherosclerosis. *Indian Journal of Dental Sciences.* mars 2012;4(1):94- 6.
112. Mizutani K, Park K, Mima A, Katagiri S, King G I. Obesity-associated Gingival Vascular Inflammation and Insulin Resistance. *Journal of Dental Research.* juin 2014;93(6):596- 601.
113. Moura-Grec PG de, Marsicano JA, Carvalho CAP de, Sales-Peres SH de C. Obesity and periodontitis: systematic review and meta-analysis. *Cien Saude Colet.* juin 2014;19(6):1763- 72.
114. Murabito JM, Pencina MJ, Nam B, et al. Sibling cardiovascular disease as a risk factor for cardiovascular disease in middle-aged adults. *JAMA.* 28 déc 2005;294(24):3117- 23.
115. Mysak J, Podzimek S, Sommerova P, Lyuya-Mi Y, Bartova J, Janatova T, et al. *Porphyromonas gingivalis*: Major Periodontopathic Pathogen Overview. *J Immunol Res* [Internet]. 2014 [cité 23 avr 2014];2014. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3984870/>
116. Nakao R, Takashiba S, Kosono S, Yoshida M, Watanabe H, Ohnishi M, et al. Effect of *Porphyromonas gingivalis* outer membrane vesicles on gingipain-mediated detachment of cultured oral epithelial cells and immune responses. *Microbes Infect.* janv 2014;16(1):6- 16.
117. Nakashima Y, Kiyohara Y, Doi Y, Kubo M, Iida M, Sueishi K. Risk factors for coronary atherosclerosis in a general Japanese population: The Hisayama study. *Pathology - Research and Practice.* 15 oct 2009;205(10):700- 8.

118. Nassar H, Kantarci A, Van Dyke TE. Diabetic periodontitis: a model for activated innate immunity and impaired resolution of inflammation. *Periodontology* 2000. 2007;43(1):233- 44.
119. Olivieri F, Antonicelli R, Cardelli M, Marchegiani F, Cavallone L, Mocchegiani E, et al. Genetic polymorphisms of inflammatory cytokines and myocardial infarction in the elderly. *Mech Ageing Dev.* juin 2006;127(6):552- 9.
120. Packard RRS, Libby P. Inflammation in Atherosclerosis: From Vascular Biology to Biomarker Discovery and Risk Prediction. *Clinical Chemistry.* 1 janv 2008;54(1):24- 38.
121. Page RC, Schroeder HE. Pathogenesis of inflammatory periodontal disease. A summary of current work. *Lab Invest.* mars 1976;34(3):235- 49.
122. Palle AR, Reddy CSK, Shankar BS, Gelli V, Sudhakar J, Reddy KKM. Association between Obesity and Chronic Periodontitis: A Cross-sectional Study. *Journal of Contemporary Dental Practice.* 3 avr 2013;14(2):168- 73.
123. Papapanagiotou D, Nicu EA, Bizzarro S, Gerdes VEA, Meijers JC, Nieuwland R, et al. Periodontitis is associated with platelet activation. *Atherosclerosis.* févr 2009;202(2):605- 11.
124. Payne JB, Golub LM, Stoner JA, Lee H-M, Reinhardt RA, Sorsa T, et al. The effect of subantimicrobial-dose-doxycycline periodontal therapy on serum biomarkers of systemic inflammation: a randomized, double-masked, placebo-controlled clinical trial. *J Am Dent Assoc.* mars 2011;142(3):262- 73.
125. Persson GR, Persson RE. Cardiovascular disease and periodontitis: an update on the associations and risk. *Journal of Clinical Periodontology.* 1 sept 2008;35:362- 79.
126. Piconi S, Trabattoni D, Luraghi C, Perilli E, Borelli M, Pacci M, et al. Treatment of periodontal disease results in improvements in endothelial dysfunction and reduction of the carotid intima-media thickness. *FASEB J.* avr 2009;23(4):1196- 204.
127. Pihlstrom BL, Michalowicz BS, Johnson NW. Periodontal diseases. *Lancet.* 19 nov 2005;366(9499):1809- 20.
128. Pizzi C, Costa GM, Santarella L, Flacco ME, Capasso L, Bert F, et al. Depression symptoms and the progression of carotid intima-media thickness: A 5-year follow-up study. *Atherosclerosis.* avr 2014;233(2):530- 6.
129. Polak D, Shapira L, Weiss EI, Houry-Haddad Y. The role of coaggregation between *Porphyromonas gingivalis* and *Fusobacterium nucleatum* on the host response to mixed infection. *J Clin Periodontol.* juill 2012;39(7):617- 25.
130. Pussinen PJ, Jousilahti P, Alfthan G, Palosuo T, Asikainen S, Salomaa V. Antibodies to Periodontal Pathogens Are Associated With Coronary Heart Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 7 janv 2003;23(7):1250- 4.

131. Pussinen PJ, Nyssönen K, Alftan G, Salonen R, Laukkanen JA, Salonen JT. Serum antibody levels to *Actinobacillus actinomycetemcomitans* predict the risk for coronary heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* avr 2005;25(4):833- 8.
132. Ramírez J, Parra B, Gutierrez S, Arce R, Jaramillo A, Ariza Y, et al. Biomarkers of cardiovascular disease are increased in untreated chronic periodontitis: a case control study. *Aust Dent J.* 1 mars 2014;59(1):29- 36.
133. Rath SK, Mukherjee M, Kaushik R, Sen S, Kumar M. Periodontal pathogens in atheromatous plaque. *Indian J Pathol Microbiol.* juin 2014;57(2):259- 64.
134. Reshma AP, Arunachalam R, Pillai JK, Kurra SB, Varkey VK, Prince MJ. Chromogranin A: Novel biomarker between periodontal disease and psychosocial stress. *J Indian Soc Periodontol.* 2013;17(2):214- 8.
135. Reyes L, Herrera D, Kozarov E, Roldá S, Progulske-Fox A. Periodontal bacterial invasion and infection: contribution to atherosclerotic pathology. *J Periodontol.* avr 2013;84(4 Suppl):S30- 50.
136. Riccioni G, Sblendorio V. Atherosclerosis: from biology to pharmacological treatment. *J Geriatr Cardiol.* sept 2012;9(3):305- 17.
137. Rizzo M, Cappello F, Marfil R, Nibali L, Marino Gammazza A, Rappa F, et al. Heat-shock protein 60 kDa and atherogenic dyslipidemia in patients with untreated mild periodontitis: a pilot study. *Cell Stress Chaperones.* mai 2012;17(3):399- 407.
138. Roberts AC, Porter KE. Cellular and molecular mechanisms of endothelial dysfunction in diabetes. *Diabetes and Vascular Disease Research.* 3 sept 2013;1479164113500680.
139. Rocha VZ, Folco EJ, Sukhova G, Shimizu K, Gotsman I, Vernon AH, et al. Interferon- γ , a Th1 Cytokine, Regulates Fat Inflammation A Role for Adaptive Immunity in Obesity. *Circulation Research.* 29 août 2008;103(5):467- 76.
140. Rose-Hill S, Ford P, Leishman S, Do H, Palmer J, Heng N, et al. Improved periodontal health and cardiovascular risk. *Australian Dental Journal.* 1 déc 2011;56(4):352- 7.
141. Rosenfeld ME. Inflammation and atherosclerosis: direct versus indirect mechanisms. *Current Opinion in Pharmacology.* avr 2013;13(2):154- 60.
142. Ross R. Atherosclerosis — An Inflammatory Disease. *New England Journal of Medicine.* 1999;340(2):115- 26.
143. Rudijanto A. The role of vascular smooth muscle cells on the pathogenesis of atherosclerosis. *Acta Med Indones.* juin 2007;39(2):86- 93.
144. Rufail ML, Schenkein HA, Koertge TE, Best AM, Barbour SE, Tew JG, et al. Atherogenic lipoprotein parameters in patients with aggressive periodontitis. *Journal of Periodontal Research.* 1 déc 2007;42(6):495- 502.

145. Sabio JM, Vargas-Hitos JA, Martinez-Bordonado J, Navarrete-Navarrete N, Díaz-Chamorro A, Olvera-Porcel C, et al. Relationship between homocysteine levels and hypertension in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 1 avr 2014;
146. Sadeghi R, Adnani N, Erfanifar A, Gachkar L, Maghsoomi Z. Premature Coronary Heart Disease and Traditional Risk Factors-Can We Do Better? *Int Cardiovasc Res J*. juin 2013;7(2):46- 50.
147. Sakurai-Komada N, Iso H, Koike KA, Ikeda A, Umesawa M, Ikehara S, et al. Association between *Chlamydia pneumoniae* infection and risk of coronary heart disease for Japanese: the JPHC study. *Atherosclerosis*. avr 2014;233(2):338- 42.
148. Sandi RM, Pol KG, Basavaraj P, Khuller N, Singh S. Association of Serum Cholesterol, Triglyceride, High and Low Density Lipoprotein (HDL and LDL) Levels in Chronic Periodontitis Subjects with Risk for Cardiovascular Disease (CVD): A Cross Sectional Study. *J Clin Diagn Res*. janv 2014;8(1):214- 6.
149. Schenkein HA, Loos BG. Inflammatory mechanisms linking periodontal diseases to cardiovascular diseases. *J Periodontol*. avr 2013;84(4 Suppl):S51- 69.
150. Seidemann SB, Lighthouse JK, Greif DM. Development and pathologies of the arterial wall. *Cell Mol Life Sci*. 2013;1- 23.
151. Shaddox L m., Wiedey J, Calderon N I., Magnusson I, Bimstein E, Bidwell J a., et al. Local Inflammatory Markers and Systemic Endotoxin in Aggressive Periodontitis. *Journal of Dental Research*. sept 2011;90(9):1140- 4.
152. Silness J, Løe H. Periodontal disease in pregnancy.II. Correlation between oral hygiene and periodontal condition. *Acta Odontol Scand*. févr 1964;22:121- 35.
153. Simpson TC, Needleman I, Wild SH, Moles DR, Mills EJ. Treatment of periodontal disease for glycaemic control in people with diabetes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(5):CD004714.
154. Socransky S, Haffajee A. Periodontal microbial ecology. *Periodontology 2000*. juin 2005;38(1):135- 87.
155. Socransky S s., Haffajee A d., Cugini M a., Smith C, Kent RL. Microbial complexes in subgingival plaque. *Journal of Clinical Periodontology*. 1998;25(2):134- 44.
156. Soory M. A role for non-antimicrobial actions of tetracyclines in combating oxidative stress in periodontal and metabolic diseases: a literature review. *Open Dent J*. 2008;2:5- 12.
157. Stein JM, Said Yekta S, Kleines M, Ok D, Kasaj A, Reichert S, et al. Failure to detect an association between aggressive periodontitis and the prevalence of herpesviruses. *J Clin Periodontol*. janv 2013;40(1):1- 7.

158. Straka M, Kazar J, Pijak MR, Gasparovic J, Wsolova L, Mongiellova V. The importance of the presence of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* in sulcus gingivalis of patients with cardiovascular diseases. *Med Sci Monit.* 1 nov 2011;17(11):CR646- 9.
159. Suzuki Y, Tada-Oikawa S, Ichihara G, Yabata M, Izuoka K, Suzuki M, et al. Zinc oxide nanoparticles induce migration and adhesion of monocytes to endothelial cells and accelerate foam cell formation. *Toxicology and Applied Pharmacology* [Internet]. [cité 5 mai 2014]; Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0041008X14001501>
160. Swaminathan V, Prakasam S, Puri V, Srinivasan M. Role of salivary epithelial toll-like receptors 2 and 4 in modulating innate immune responses in chronic periodontitis. *J Periodont Res.* 1 déc 2013;48(6):757- 65.
161. Tabari ZA, Azadmehr A, Tabrizi MAA, Hamissi J, Ghaedi FB. Salivary soluble receptor activator of nuclear factor kappa B ligand/osteoprotegerin ratio in periodontal disease and health. *J Periodontal Implant Sci.* oct 2013;43(5):227- 32.
162. Tamaki N, Tomofuji T, Ekuni D, Yamanaka R, Morita M. Periodontal treatment decreases plasma oxidized LDL level and oxidative stress. *Clin Oral Investig.* déc 2011;15(6):953- 8.
163. Tang K, Lin M, Wu Y, Yan F. Alterations of serum lipid and inflammatory cytokine profiles in patients with coronary heart disease and chronic periodontitis: a pilot study. *J Int Med Res.* 2011;39(1):238- 48.
164. Taylor BA, Tofler GH, Carey HMR, Morel-Kopp M-C, Philcox S, Carter TR, et al. Full-mouth tooth extraction lowers systemic inflammatory and thrombotic markers of cardiovascular risk. *J Dent Res.* janv 2006;85(1):74- 8.
165. Terheyden H, Stadlinger B, Sanz M, Garbe AI, Meyle J. Inflammatory reaction - communication of cells. *Clin Oral Implants Res.* avr 2014;25(4):399- 407.
166. Tonetti MS, D'Aiuto F, Nibali L, Donald A, Storry C, Parkar M, et al. Treatment of periodontitis and endothelial function. *N Engl J Med.* 1 mars 2007;356(9):911- 20.
167. Tonetti MS, Van Dyke TE, Working group 1 of the joint EFP/AAP workshop. Periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *J Clin Periodontol.* avr 2013;40 Suppl 14:S24- 9.
168. Tuomainen AM, Jauhiainen M, Kovanen PT, Metso J, Paju S, Pussinen PJ. *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* induces MMP-9 expression and proatherogenic lipoprotein profile in apoE-deficient mice. *Microbial Pathogenesis.* févr 2008;44(2):111- 7.
169. Underner M, Maes I, Urban T, Meurice J-C. Effets du tabac sur la maladie parodontale. *Revue des Maladies Respiratoires.* déc 2009;26(10):1057- 73.

170. USEPA. Third National Health and Nutrition Examination Survey (Nhanes III) [Internet]. [cité 24 févr 2014]. Disponible sur: <http://cfpub.epa.gov/ncea/cfm/recordisplay.cfm?deid=2825>
171. Vaishnava P, Narayan R, Fuster V. Understanding systemic inflammation, oral hygiene, and cardiovascular disease. *Am J Med.* nov 2011;124(11):997- 9.
172. Van der Vorst EPC, Keijbeck AA, de Winther MPJ, Donners MMPC. A disintegrin and metalloproteases: molecular scissors in angiogenesis, inflammation and atherosclerosis. *Atherosclerosis.* oct 2012;224(2):302- 8.
173. Vidal F, Figueredo CMS, Cordovil I, Fischer RG. Higher prevalence of periodontitis in patients with refractory arterial hypertension: a case-control study. *Oral Dis.* sept 2011;17(6):560- 3.
174. Wald DS, Law M, Morris JK. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis. *BMJ.* 23 nov 2002;325(7374):1202.
175. Williams MWY, Guiffre AK, Fletcher JP. Platelets and smooth muscle cells affecting the differentiation of monocytes. *PLoS ONE.* 2014;9(2):e88172.
176. Wu J, Lin X, Xie H. OxyR is involved in coordinate regulation of expression of fimA and sod genes in *Porphyromonas gingivalis*. *FEMS Microbiol Lett.* mai 2008;282(2):188- 95.
177. Yuan T, Zhang Y, Zhou Y, Wang F, Wang F. [Effect of non-surgical periodontal therapy on level of serum soluble intercellular adhesion molecule-1 and glycated hemoglobin A1c in patients with type 2 diabetes and chronic periodontitis]. *Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi.* août 2013;31(4):415- 9, 424.
178. Yucel-Lindberg T, Båge T. Inflammatory mediators in the pathogenesis of periodontitis. *Expert Rev Mol Med.* 2013;15:e7.
179. Zhang Q, Chen B, Yan F, Guo J, Zhu X, Ma S, et al. Interleukin-10 Inhibits Bone Resorption: A Potential Therapeutic Strategy in Periodontitis and Other Bone Loss Diseases. *Biomed Res Int.* 2014;2014:284836.
180. Définitions : athérome - Dictionnaire de français Larousse [Internet]. [cité 25 oct 2013]. Disponible sur: <http://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/ath%C3%A9rome/6093>
181. NHANES - National Health and Nutrition Examination Survey Homepage [Internet]. [cité 16 janv 2014]. Disponible sur: <http://www.cdc.gov/nchs/nhanes.htm>

GUILLAUME Cédric : Parodontite et athérosclérose : mécanismes biologiques.

Nancy : 2014 - 86 pages 12 figures 1 tableau -181 références

Th. Chir.-Dent. : 2014

Mots clés :

- Parodontite
- Athérosclérose
- Maladies cardiovasculaires

GUILLAUME Cédric : Parodontite et athérosclérose : mécanismes biologiques.

Nancy 2014

Résumé :

La parodontite et l'athérosclérose sont deux pathologies très fréquentes dans les pays développés. Ces deux maladies qui a priori sont très différentes, partagent néanmoins des facteurs de risque et des mécanismes immuno-inflammatoires communs. La maladie parodontale est une inflammation locale de la cavité orale qui peut avoir des conséquences sur l'état général de l'individu et les maladies cardiovasculaires représentent la majeure partie des causes de décès dans les pays industrialisés. La forte prévalence d'évènement cardiovasculaire chez des individus présentant un mauvais état parodontal nous interroge quant au lien de causalité qui peut exister entre ces pathologies.

Jury :

PR C.STRAZIELLE	Professeur des Universités	Président
<u>DR C.BISSON</u>	Maître de Conférences	Directeur de thèse
DR J.GUILLET-THIBAUT	Maître de Conférences	Juge
DR A.LAFON	Docteur en Chirurgie Dentaire	Juge

Adresse de l'auteur :

Cédric GUILLAUME
48 rue Chamilly
71150 FONTAINES

Jury : Président : C. STRAZIELLE – Professeur des Universités
 Juges : C. BISSON – Maître de Conférences des Universités
 J.GUILLET-THIBAUT – Maître de Conférences des Universités
 A.LAFON - Docteur en Chirurgie Dentaire

Thèse pour obtenir le diplôme D'Etat de Docteur en Chirurgie Dentaire

Présentée par: **Monsieur GUILLAUME Cédric**

né(e) à: **LIEGE (Belgique)**

le **18 avril 1987**

et ayant pour titre : « **Parodontite et athérosclérose : mécanismes biologiques** ».

Le Président du jury



C.STRAZIELLE

Le Doyen
de la Faculté d'Odontologie

J.M. MARTRETTE

Autorise à soutenir et imprimer la thèse

6651

NANCY, le

19 SEP. 2014

Le Président de l'Université de Lorraine

Pour le Président et par délégation
Le Vice-Président


P. MUTZENHARDT

Martial DELIGNON