



**HAL**  
open science

# Rôle de *Porphyromonas gingivalis* dans l'étiologie et la progression de l'athérosclérose

Guillaume Lallemand

► **To cite this version:**

Guillaume Lallemand. Rôle de *Porphyromonas gingivalis* dans l'étiologie et la progression de l'athérosclérose. *Sciences du Vivant [q-bio]*. 2022. hal-04042798

**HAL Id: hal-04042798**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-04042798>**

Submitted on 23 Mar 2023

**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.



**UNIVERSITÉ  
DE LORRAINE**

**BIBLIOTHÈQUES  
UNIVERSITAIRES**

## 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 bibliothèque : [ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr)  
(Cette adresse ne permet pas de contacter les auteurs)

## 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.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

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

ACADÉMIE DE NANCY-METZ  
UNIVERSITÉ DE LORRAINE  
FACULTÉ D'ODONTOLOGIE DE LORRAINE

Année 2022

N°12373C

---

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

par

**Guillaume LALLEMAND**

Né le 09 octobre 1996 à Saint-Avold (Moselle)

**Rôle de *Porphyromonas gingivalis* dans l'étiologie et la progression de l'athérosclérose.**

présentée et soutenue publiquement le 07 mars 2022

**Composition du jury :**

Président :

Pr. Marc ENGELS-DEUTSCH

Membres :

Dr. Kazutoyo YASUKAWA

Dr. David JOSEPH

Directeurs de thèse :

Pr. Marc ENGELS-DEUTSCH

Dr. Noura ZANNAD

ACADÉMIE DE NANCY-METZ  
UNIVERSITÉ DE LORRAINE  
FACULTÉ D'ODONTOLOGIE DE LORRAINE

Année 2022

N°12373C

---

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

par

**Guillaume LALLEMAND**

Né le 09 octobre 1996 à Saint-Avold (Moselle)

**Rôle de *Porphyromonas gingivalis* dans l'étiologie et la progression de l'athérosclérose.**

présentée et soutenue publiquement le 07 mars 2022

**Composition du jury :**

Président :

Pr. Marc ENGELS-DEUTSCH

Membres :

Dr. Kazutoyo YASUKAWA

Dr. David JOSEPH

Directeurs de thèse :

Pr. Marc ENGELS-DEUTSCH

Dr. Noura ZANNAD

*« Par délibération en date du 11 décembre 1972, la Faculté de Chirurgie Dentaire a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propre à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation. »*

Président : Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen : Professeur Jean-Marc MARTRETTE

Vice-Doyens : Dr Céline CLEMENT – Dr Rémy BALTHAZARD – Dr Anne-Sophie VAILLANT

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

Doyens Honoraires : Pr J. VADOT, Pr J.P. LOUIS

<b>Département odontologie pédiatrique</b> <b>Sous-section 56-01</b>	Mme	<u>JAGER Stéphanie</u>	Maître de conférences *
	M.	PREVOST Jacques	Maître de conférences
	Mme	HERNANDEZ Magali	Maître de conférences *
	M.	HAINOT Raphaël	Assistant
	Mme	HILT Léa	Assistante
	Mme	HOMBOURGER Morgane	Assistante
<b>Département orthopédie dento-faciale</b> <b>Sous-section 56-01</b>	M.	<u>VANDE VANNET Bart</u>	Professeur des universités *
	Mme	TRAN Maï-Linh	Assistante
<b>Département prévention, épidémiologie, économie de la santé, odontologie légale</b> <b>Sous-section 56-02</b>	Mme	<u>CLÉMENT Céline</u>	Maître de conférences *
	M.	BAUDET Alexandre	Maître de conférences associé*
	Mme	CAIONE Mariette	Assistante
	M.	VEYNACHTER Thomas	Assistant *
<b>Département parodontologie</b> <b>Sous-section 57-01</b>	Mme	<u>BISSON Catherine</u>	Professeur des universités *
	M.	JOSEPH David	Maître de conférences *
	Mme	BERBE Ludivine	Assistante
	Mme	VITALI Marine	Assistante
<b>Département chirurgie orale</b> <b>Sous-section 57-01</b>	Mme	<u>GUILLET-THIBAUT Julie</u>	Maître de conférences *
	M.	BRAVETTI Pierre	Maître de conférences
	Mme	KICHENBRAND Charlene	Maître de conférences *
	Mme	PHULPIN Bérengère	Maître de conférences *
	M.	CLERC Sébastien	Enseignant univ. – praticien attaché*
	Mme	DE VERBIZIER Charlotte	Assistante
<b>Département biologie orale</b> <b>Sous-section 57-01</b>	M.	<u>YASUKAWA Kazutoyo</u>	Maître de conférences *
	M.	MARTRETTE Jean-Marc	Professeur des universités *
	Mme	EGLOFF-JURAS Claire	Maître de conférences *
	M.	LOISON-ROBERT Ludwig	Maître de conférences *
<b>Département dentisterie restauratrice, endodontie</b> <b>Sous-section 58-01</b>	M.	<u>MORTIER Éric</u>	Professeur des universités *
	M.	ENGELS-DEUTSCH Marc	Professeur des universités *
	M.	AMORY Christophe	Maître de conférences
	M.	BALTHAZARD Rémy	Maître de conférences *
	M.	VINCENT Marin	Maître de conférences*
	M.	GIESS Renaud	Enseignant univ. – praticien attaché*
	Mme	DAVRIL Jeanne	Assistante *
	M.	GRABER Clément	Assistant
<b>Département prothèses</b> <b>Sous-section 58-01</b>	M.	<u>DE MARCH Pascal</u>	Maître de conférences
	Mme	CORNE Pascale	Maître de conférences *
	M.	SCHOUVER Jacques	Maître de conférences
	Mme	VAILLANT Anne-Sophie	Maître de conférences *
	M.	HIRTZ Pierre	Enseignant universitaire
	Mme	GERBER Caroline	Assistante *
	Mme	MOUGEL Armande	Assistante
	Mme	PRINTZ Elodie	Assistante
	M.	SYDA Paul-Marie	Assistant
	Mme	WILK Sabine	Assistante
	<b>Département fonction-dysfonction, imagerie, biomatériaux</b> <b>Sous-section 58-01</b>	Mme	<u>STRAZIELLE Catherine</u>
Mme		MOBY (STUTZMANN) Vanessa	Maître de conférences *
M.		SALOMON Jean-Pierre	Maître de conférences
Mme		JANTZEN-OSSOLA Caroline	Assistante associée

Souligné : responsable de département

\* temps plein

Mis à jour le 1<sup>er</sup> novembre 2021

*Je dédie ce travail à mon père. Merci pour tout, tout cela n'arrive pas par hasard  
j'espère que tu es fier de moi de là où tu es.*

*« Le fil n'est pas coupé bonhomme. »*

## REMERCIEMENTS

### À NOTRE PRÉSIDENT ET DIRECTEUR DE THÈSE

**Monsieur le Professeur Marc ENGELS-DEUTSCH**

Docteur en chirurgie dentaire

Docteur de l'université Louis Pasteur de Strasbourg en sciences odontologiques

Habilité à diriger des recherches

Professeur des universités – praticien hospitalier

*Vous nous faites l'honneur de diriger l'élaboration de ce travail et la présidence de notre jury de thèse et nous sommes reconnaissants de l'attention vous y avez porté. Nous vous témoignons toute notre gratitude pour votre patience, votre disponibilité, ainsi que l'étendue de vos connaissances et la qualité de vos enseignements.*

*Veillez croire en notre certaine considération, notre profond respect et nos remerciements les plus sincères.*



## **À NOTRE CODIRECTRICE DE THESE**

**Madame la Docteur Noura ZANNAD**

Docteur en cardiologie

Ancien Chef de clinique assistant - Centre Hospitalier Régional Universitaire de Tours

Praticien hospitalier Mercy – Metz – Cardiologie

*Puissiez-vous trouver ici le témoignage de notre profond respect et notre gratitude pour votre participation à la direction de ce travail. Nous vous remercions d'avoir permis l'aboutissement de notre mémoire par la richesse de vos connaissances et vos précieux conseils.*

*Soyez assurée de notre sincère reconnaissance.*

## **À NOTRE JUGE**

### **Monsieur le Docteur Kazutoyo YASUKAWA**

Docteur en chirurgie dentaire

Docteur de l'Université Paris Descartes, mention sciences de la vie et de la santé

Spécialiste qualifié en médecine bucco-dentaire

Maître de Conférences Universitaire – praticien hospitalier

Responsable du département de biologie orale

*Nous vous remercions d'avoir chaleureusement et spontanément accepté de siéger à notre jury de thèse. Nous vous sommes profondément reconnaissant pour votre pédagogie et votre bienveillance, tout au long de notre cursus.*

*Puissiez trouver par ces quelques mots l'expression de ma sincère considération.*

## **À NOTRE JUGE**

### **Monsieur le Docteur David JOSEPH**

Docteur en chirurgie dentaire

Docteur de l'université de Lorraine, mention sciences de la vie et de la santé

Maître de conférences – praticien hospitalier

*Nous vous remercions d'avoir accepté de siéger au sein de notre jury. Durant toutes nos années d'études cliniques nous avons été très touchés par votre sympathie et votre gentillesse. Veuillez trouver ici l'expression de toute notre gratitude.*

## AUTRES REMERCIEMENTS

**A ma mère**, qui sait que les discours ne sont pas habituellement mon fort. Je tenais à te remercier tout particulièrement par ces quelques mots, même s'ils ne suffiront sûrement pas et qu'il en faudrait davantage. Merci de m'avoir toujours tout offert et tout donner sans compter, de m'avoir mis dans les meilleures dispositions pour parvenir jusqu'ici et surtout de faire preuve de cette force intérieure et de ce courage depuis quelques années. Je me nourris de tes qualités. On a fait de certaines faiblesses une force ensemble, et je voulais te dire que je te serais éternellement reconnaissant.

**A mon papy, et mon parrain**, merci d'avoir toujours été présent sans compter.

**A Alexis**, mais plus particulièrement au proviseur du Charles-Jully pour t'avoir changé de classe et t'avoir glissé dans la mienne. Merci pour tous ces moments de rire à s'en donner des spasmes au bide. Merci d'avoir ce visage qui me fait avoir ce fichu sourire niais quand je le vois. Merci d'avoir tenté vainement de m'initier à tes hobbies : je parle du skate comme du BMX, mes parents t'en remercient encore. Merci pour tous ces voyages : de Ham à Amsterdam et Plymouth... Je ne sais quels mots dignement employer mais cette amitié dure maintenant depuis presque 10 années et rien n'a changé. J'ose espérer que ça va perdurer des décennies encore, et que tu ne changeras pas de métier, un kiné ça sert toujours. Je dirais que finalement : « Bah il est à nous. »

**A Julien**, que je remercie de m'avoir accompagné pendant toutes ces années. J'ai sûrement passé plus de temps dans ton ancien appart, ou dans ma voiture avec toi, que dans mon propre appartement. Que de belles aventures, de discussions stylistiques et d'embrouilles sur FIFA. J'ose espérer que tu me remercieras pour t'avoir fait découvrir la recette poulet sauce aigre douce, et pour toutes les fois où j'ai fait ta vaisselle. En tout cas, reste comme tu es, essaye juste d'un peu moins jouer à LOL et de te mettre à la bécane, et là on sera parfait..

**A Valentin**, mon petit bout d'homme. Merci d'avoir accepté de me suivre dans un tas d'aventures aussi farfelues que nous : l'idée de devenir bodybuildé à la salle de sport, nos années de corpo, notre année de gestion de la DSN digne de la présidence d'Aulas... Autant de moments où je retiendrai que l'on ne partage sûrement pas le même créneau horaire. Malgré cela, tu as égayé ces années en restant toi-même et pour ça je te remercie grandement.

Je finirai simplement par te dire que l'on restera toujours ami car j'ai perdu un salaire d'externe de D2 car Hamilton s'est vulgairement fait volé... mais je t'aime bien quand même.

**A Dabek**, le polonais le plus cool après Lewandowski. Merci pour nous avoir fait découvrir cette belle contrée qu'est Nancy, de m'avoir permis de faire de belles rencontres.... Je regrette seulement quelques-unes de tes absences car le diner se rallonge, tu as « tennis » ou parce que tu sors « à peine de la BU » mais quand tu étais là, c'était toujours un moment particulièrement agréable.

A tous les autres, et j'oublierai sûrement d'en citer quelques-uns ; Clément, Victor, Quentin Sibert, Tom, Bebel, Rémi, Umut....

## SOMMAIRE

### SOMMAIRE

### LISTE DES FIGURES

### LISTE DES TABLEAUX

### LISTE DES ABREVIATIONS

### INTRODUCTION

## 1. INTRODUCTION AUX MALADIES PARODONTALES

- 1.1. Définition
- 1.2. Pathogénie de la maladie parodontale
- 1.3. Anatomopathologie et immunologie des maladies parodontales
- 1.4. Classification des maladies parodontales

## 2. *PORPHYROMONAS GINGIVALIS*, PATHOGENE DECISIF DU MICROBIOTE ORAL

- 2.1. Aspects microbiologiques
- 2.2. Facteurs de virulence et de persistance du micro-organisme
- 2.3. Pathogénicité de *Porphyromonas gingivalis*

## 3. ATHEROSCLEROSE, LA GENESE DES MALADIES CARDIO-VASCULAIRES

- 3.1. Définition de l'athérosclérose
- 3.2. Facteurs de risque de l'athérosclérose
- 3.3. Physiopathologie de l'athérogenèse
- 3.4. Complications de l'athérosclérose
- 3.5. L'athérosclérose, un véritable enjeu de santé publique

## 4. INTERRELATION ENTRE MALADIES PARODONTALES ET ATHEROSCLEROSE : IMPLICATION DE *PORPHYROMONAS GINGIVALIS*

- 4.1. Relations entre maladies parodontales et maladies cardio-vasculaires
- 4.2. Arguments impliquant *Porphyromonas gingivalis* dans l'association significative entre maladies parodontales et athérosclérose
- 4.3. Hypothèse pathogénique directe : la bactériémie induite par *Porphyromonas gingivalis*
- 4.4. Hypothèse pathogénique du mécanisme indirect : réaction immuno-inflammatoire systémique induite par *Porphyromonas gingivalis*

### CONCLUSION

### BIBLIOGRAPHIE

### TABLE DES MATIERES

## LISTE DES FIGURES

<i>Figure 1 : représentation schématique des mécanismes pathogéniques associés aux maladies parodontales (Bouchard et coll., 2014)</i> .....	21
<i>Figure 2 : représentation schématique du mécanisme d'immunité innée face à l'initiation d'une gingivite (Bouchard et coll., 2014)</i> .....	23
<i>Figure 3 : représentation schématique du mécanisme d'immunité adaptative face à une lésion établie (Source : Bouchard et coll., 2014)</i> .....	25
<i>Figure 4 : cas cliniques de gingivites induites par la plaque (SFPIO, 2018)</i> .....	28
<i>Figure 5 : colonies de Porphyromonas gingivalis sur gélose au sang (Jean-Claude ROBERT, CIRM, 2012)</i> .....	33
<i>Figure 6 : mise en évidence de plaque dentaire supra-gingivale par révélateur de plaque (Arweiler et Netuschil, 2016)</i> .....	36
<i>Figure 7 : schéma de la chronologie de la colonisation et de la formation du biofilm dentaire (Kolenbrander, 2011)</i> .....	38
<i>Figure 8 : les complexes microbiens de Socransky (Socransky et coll., 1998)</i> .....	39
<i>Figure 9 : représentation schématique du stade initial théorique « pristine gingiva » et début d'accumulation de plaque dentaire (Bouchard et coll., 2014)</i> .....	40
<i>Figure 10 : représentation schématique du stade de lésion avancée ou parodontite avec une accumulation de plaque sous-gingivale composée essentiellement de bactéries Gram -. On observe la formation de poches parodontales associée à une perte osseuse, une perte du niveau d'attache des tissus mous. (Source : Bouchard et coll., 2014)</i> .....	41
<i>Figure 11 : représentation schématique de Porphyromonas gingivalis et de ses facteurs de virulence impliqués dans les phénomènes d'adhésion et de co-agrégation (Gerits et coll., 2017)</i> .....	43
<i>Figure 12 : représentation schématique du rôle des fimbriae dans les phénomènes d'adhésion et d'agrégation (Gerits et coll., 2017)</i> .....	44
<i>Figure 13 : Représentation schématique des domaines structuraux des trois gingipaïnes. Les couleurs indiquent les séquences hautement similaires d'après les études (Li et Collyer, 2011)</i> .....	46
<i>Figure 14 : représentation schématique d'un lipopolysaccharide (Mike JONES, 2010)</i> .....	47
<i>Figure 15 : représentation schématique des capacités d'adhérence et de co-agrégation de P.gingivalis (Bouchard et al, 2014)</i> .....	48
<i>Figure 16 : structure en épis de maïs au cœur d'un échantillon de plaque dentaire visible au microscope électronique à balayage (Equipe Microbiologie, CIRM, 2012)</i> .....	49
<i>Figure 17 : principales localisations de l'athéromatose chez l'Homme (Olivier MEILHAC, Inserm, 2018)</i> .....	57
<i>Figure 18 : représentation schématique des lipides sanguins</i> .....	60
<i>Figure 19 : Table d'indice de masse corporelle (IMC) (HAS, 2009)</i> .....	64
<i>Figure 20 : représentation schématique du développement de l'algorithme SCORE2 et exemple d'application sur des populations européennes (ECS, 2021)</i> .....	70
<i>Figure 21 : schéma chronologique de la physiopathologie de la lésion d'athérosclérose (CFP, 2011)</i> .....	72

<i>Figure 22 : représentation schématique d'une frontale d'une artère humaine (FFC, 2016).....</i>	<i>73</i>
<i>Figure 23 : représentation schématique de la captation des LDL et des monocytes au sein de l'intima (CNEMCV, 2010).....</i>	<i>81</i>
<i>Figure 24 : représentation schématique du stade fibrolipidique (CNEMCV, 2010).....</i>	<i>82</i>
<i>Figure 25 : coupes microscopiques avec grossissement grandissant d'une lésion d'athérosclérose évoluée (CFP, 2011).....</i>	<i>83</i>
<i>Figure 26 : représentation schématique du phénomène de remodelage (CNEMCV, 2010).....</i>	<i>83</i>
<i>Figure 27 : Aspect anatomopathologique d'une rupture de plaque d'athérosclérose (Laurent Feldman, Inserm, 2016).....</i>	<i>85</i>
<i>Figure 28 : leviers de promotion de la santé (Ministère des Solidarités et de la Santé, 2021).....</i>	<i>91</i>
<i>Figure 29 : leviers de la réduction du risque (Ministère des Solidarités et de la Santé, 2021).....</i>	<i>92</i>
<i>Figure 30 : Représentation schématique de la relation bidirectionnelle proposée entre le diabète et la parodontite.....</i>	<i>100</i>
<i>Figure 31 : représentation schématique du "cercle vicieux" entre obésité, diabète et maladies parodontales. L'obésité est une maladie inflammatoire chronique à bas grade conduisant à la production de cytokines telles que TNF- <math>\alpha</math> et IL-6 associées à une résistance à l'insuline qui favorise le diabète, celui-ci étant lui-même un facteur de risque des parodontites. On constate donc le développement d'un cercle vicieux (Nagasawa et coll., 2010).....</i>	<i>101</i>
<i>Figure 32 : représentation schématique des liens biologiques potentiels reliant parodontite et athérosclérose (Source : Tonetti et coll., 2013).....</i>	<i>108</i>
<i>Figure 33 : représentation schématique du processus d'autophagie utilisée par P.gingivalis pour s'internaliser dans les cellules endothéliales. La voie tracée en noir gras représente la voie principale utilisée par la bactérie tandis que les voies en rouge sont les mécanismes non prouvés à ce jour. (Rodrigues et coll., 2008). .....</i>	<i>111</i>
<i>Figure 34 : liaison du lipopolysaccharide à son récepteur LBP situé à la surface d'un macrophage (et coll.Mazgaen et Gurung, 2020).....</i>	<i>115</i>
<i>Figure 35 : représentation schématique du rôle de Porphyromonas gingivalis dans l'initiation du processus pathologique d'athérogenèse (Kebscull et coll., 2010) .....</i>	<i>118</i>
<i>Figure 36 : représentation schématique du rôle de P.gingivalis dans l'étape de formation de la plaque initiale d'athérome (Kebscull et coll., 2010).....</i>	<i>119</i>
<i>Figure 37 : représentation schématique du rôle de P.gingivalis dans l'étape de maturation de la plaque et ses éventuelles complications (Kebscull et coll., 2010) .....</i>	<i>120</i>

## LISTE DES TABLEAUX

<i>Tableau 1 : critères diagnostic des maladies gingivales d'après la nouvelle classification (SFPIO, 2018) .....</i>	<i>27</i>
<i>Tableau 2 : classification des parodontites selon les stades (Papapanou et coll., 2018) .....</i>	<i>30</i>
<i>Tableau 3 : classification des parodontites selon les grades (Papapanou et coll., 2018) .....</i>	<i>31</i>
<i>Tableau 4 : classification des autres pathologies affectant le parodonte (Papapanou et coll., 2018). .....</i>	<i>32</i>
<i>Tableau 5 : ensemble des différents phyla bactériens. Les noms en gras représentent les phyla majoritaires dans le microbiote buccal.....</i>	<i>37</i>
<i>Tableau 6 : Cibles thérapeutiques recommandées pour le cholestérol-LDL (LDL-C): principaux changements 2019 vs 2016 (ECS, EAS, 2019).....</i>	<i>61</i>
<i>Tableau 7 : facteurs de risque de l'athérosclérose. Ceux en communs avec les maladies parodontales sont marqués en gras. ....</i>	<i>97</i>



## LISTE DES ABREVIATIONS

- *A.a* : *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*
- *A.naeslundii* : *Actinomyces naeslundii*
- AAP : American Academy of Periodontology
- ACPA : Anti-Citrullinated Peptide Antibodies - anticorps anti-peptides citrullinés
- ADN : acide désoxyribonucléique
- AHA : American Heart Association
- APOE : Apolipoprotéine E
- AVC : accident vasculaire cérébral
- CFP : Collège français des pathologistes
- CIRM : centre international de recherche en microbiologie
- CML : cellule musculaire lisse
- CNEMCV : Collège National des Enseignants en Médecine et Chirurgie Vasculaire
- CRP : C Reactive Protein - protéine C réactive
- EAS : European Atherosclerosis Society
- EFP : European Federation of Periodontology – fédération européenne de parodontologie
- ESC : European Society of Cardiology
- FFP : Fédération Française de Cardiologie
- *F.nucleatum* : *Fusobacterium Nucleatum*
- HAS : Haute Autorité de Santé
- HDL : High Density Lipoprotein – lipoprotéine de haute densité
- HSP : Heat Shock Protein - protéine de choc thermique
- HTA : hypertension artérielle
- ICAM : InterCellular Adhesion Molecule – molécule d'adhésion intercellulaire
- IDM : infarctus du myocarde
- IL : Interleukine
- IMC : indice de masse corporelle
- INSERM : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale
- LDL : Low Density Lipoprotein – lipoprotéine de basse densité
- MCP : Monocyte Chemoattractant Protein-1
- MCSF : Macrophage colony-stimulating factor

- MCV : maladie cardio-vasculaire
- MMP : Matrix Metallo Proteinase - métalloprotéinase matricielle
- OMS : Organisation Mondiale de la Santé
- Ox-LDL : LDL oxydé
- PCR : Polymerization Chain Reaction – Réaction de polymérisation en chaîne
- ROS : Reactiv Oxygen Species – Espèces réactives de l’oxygène
- SAA : Serum Amyloïde A
- SFPIO : Société Française de Parodontologie et d’Implantologie Orale
- Sr1 : Sulfur River 1
- *T.denticola* : *Treponema denticola*
- TIMP : Tissue Inhibitor Metalloproteinase – inhibiteur tissulaire des métalloprotéinase
- *T.forsythia* : *Tannerella forsythia*
- TLR : Toll Like Receptor
- TNF : Tumor Necrosis Factor
- VCAM : Vascular Cell Adhesion Molecule
- vLDL : very Low Density Lipoprotein – Lipoprotéine de très basse densité

## INTRODUCTION

Depuis plusieurs décennies maintenant, il est établi une association épidémiologique significative entre les maladies parodontales, les maladies inflammatoires chroniques d'origine infectieuse et les maladies cardio-vasculaires. Ces dernières représentent la première cause de mortalité dans le monde et l'athérosclérose en est la principale étiologie. Indépendamment des facteurs de risques communs que partagent ces deux pathologies chroniques (âge, sexe, tabagisme, diabète), les processus infectieux et les réactions immuno-inflammatoires sont aujourd'hui reconnus dans l'initiation et la progression des plaques d'athérome. Des études historiques ont rapporté que les patients atteints de parodontite présentaient une inflammation locale et systémique. Aussi par ailleurs certaines études ont montré la présence d'ADN de bactéries parodontopathogènes (et principalement de *Porphyromonas gingivalis*) dans des plaques d'athérome impliquant le passage de ces micro-organismes dans la circulation sanguine. A l'heure actuelle, le rôle joué par *Porphyromonas gingivalis* (*P.gingivalis*) est considéré comme majeur dans les phénomènes associés, tels que sa capacité à perturber directement la fonction endothéliale, à induire une réponse inflammatoire locale et systémique soutenue provoquant la destruction tissulaire. Cependant, les mécanismes biologiques impliqués dans cette association sont encore hypothétiques et la puissance du lien est encore trop faible à ce jour pour poser des postulats.

Dans ce travail de thèse, nous introduirons dans un premier temps les maladies parodontales et présenterons la bactérie *P. gingivalis*, parodontopathogène majeur de la flore orale. Ensuite, nous définirons l'athérosclérose, pathologie chronique à l'origine de la majorité des maladies cardio-vasculaires. Enfin, nous exposerons les arguments en faveur du lien entre *P. gingivalis*, l'athérosclérose et les mécanismes biologiques impliqués.

# 1. INTRODUCTION AUX MALADIES PARODONTALES

## 1.1. Définition

Les maladies parodontales se définissent en tant « qu'affections des tissus de soutien de la dent (gencive, cément, ligament alvéolo-dentaire, et os alvéolaire) d'origine microbienne, constituées de lésions inflammatoires sous la dépendance du système de défense de l'hôte entraînant une atteinte partielle ou complète de ses différentes structures » (Bouchard et coll., 2014).

Ces processus pathologiques peuvent atteindre :

- le parodonte dit superficiel (gencive) à l'origine de gingivites correspondant à une stricte inflammation de la gencive cliniquement décelable sans perte d'attache associée ;
- le parodonte dit profond (cément, ligament alvéolo-dentaire, et os alvéolaire) à l'origine de parodontites, correspondant non seulement à une atteinte du parodonte superficiel associée à une perte d'attache entraînant une lyse de l'os alvéolaire.

Les maladies parodontales résultent d'un déséquilibre entre les défenses immunitaires de l'hôte et les pathogènes bactériens. On dit que lorsque l'hôte est « permissif », c'est-à-dire que son système immunitaire n'est pas capable de se défendre face aux agressions bactériennes, les maladies parodontales se développent. On parle d'ailleurs aussi d'infections opportunistes. Les maladies parodontales se caractérisent par une rupture de l'homéostasie entre la flore bactérienne buccale et les défenses de l'hôte. Il en résulte une réponse inflammatoire inadaptée face au biofilm.

## 1.2. Pathogénie de la maladie parodontale

Il n'est plus à démontrer aujourd'hui que les maladies parodontales sont considérées comme des pathologies chroniques inflammatoires d'origine microbienne car : leur étiologie est microbienne ; les micro-organismes parodontopathogènes induisent une réponse immunitaire innée et adaptative ; les bactéries et leurs produits sont retrouvés dans les tissus atteints ; la destruction tissulaire est irréversible ; les signes cliniques de l'inflammation sont observés de façon constante.

Les gingivites sont des réactions inflammatoires du parodonte superficiel à une flore microbienne non spécifique complexe. Ces maladies sont réversibles et on observe un effet-dose : plus la quantité de plaque est importante, plus les signes cliniques associés sont sévères.

Il est aujourd'hui prouvé que la diminution de la quantité de plaque dentaire autour des dents par simple brossage assure une disparition des symptômes cliniques de l'inflammation.

Les parodontites sont quant à elles induites par une communauté bactérienne complexe et spécifique. Ces maladies induisent cliniquement un décollement des fibres de collagène de la surface cémentaire radiculaire et une migration apicale/destruction de l'épithélium de jonction. La perte d'attache conjonctive autour de la dent entraîne la lyse de la partie coronaire de l'os alvéolaire de support. Il convient donc de ne pas considérer les maladies parodontales comme des maladies osseuses mais comme des maladies du système d'attache de la dent, même si inéluctablement cette perte d'attache aura pour conséquence la lyse osseuse alvéolaire. La perte d'attache des tissus mous est considérée comme le signe cardinal des parodontites.

En résumé, la figure 1 représente les mécanismes pathogéniques associés aux maladies parodontales. Les maladies parodontales sont dites multifactorielles, elles dépendent notamment de la présence des bactéries parodontopathogènes qui sont nécessaires mais non suffisantes au développement de la maladie. Il paraît également nécessaire que des facteurs de risques soient présents et associés aux bactéries. L'image a, représente le statut de santé parodontale qui est un statut de pur équilibre ou homéostasie assuré par les défenses immunitaires. Le système immunitaire joue un rôle crucial dans le maintien de l'équilibre en cas d'augmentation de la charge bactérienne (image b) ou en présence de facteurs de risques locaux ou généraux (image c). On parle de lésion initiale.

En cas d'augmentation persistante de la charge bactérienne, le système immunitaire de l'hôte enclenche une réponse inflammatoire entraînant un déséquilibre mais sans rupture du système (image d). On parle de lésion établie, c'est la gingivite, réversible et sans perte d'attache. Ce même phénomène est observable en cas de surcharge de facteurs de risques (image e). Une alternance de réparation spontanée et de destruction nouvelle traduit une balance positive ou négative causant ou non le passage à la lésion avancée. En cas d'adaptation du système de défense, la maladie est verrouillée au stade de lésion établie. La parodontite, processus irréversible et avec perte d'attache, correspond à une incapacité du système immunitaire de jouer son rôle de défense. La rupture d'équilibre provient soit de l'augmentation disproportionnée de la charge bactérienne ou de la virulence des micro-organismes ainsi que l'augmentation des facteurs de risques à l'origine d'un débordement du système de défense (image f) ; soit de l'incapacité du système immunitaire d'assurer sa fonction, même en présence d'une charge bactérienne faible et en l'absence de facteurs de risques (infection opportuniste) (image g). C'est le cas notamment de l'immunodépression ou d'une neutropénie par exemple. Les conditions d'un déséquilibre profond sont alors réunies et contribuent à la destruction tissulaire. : c'est la lésion avancée (Bouchard et coll., 2014).

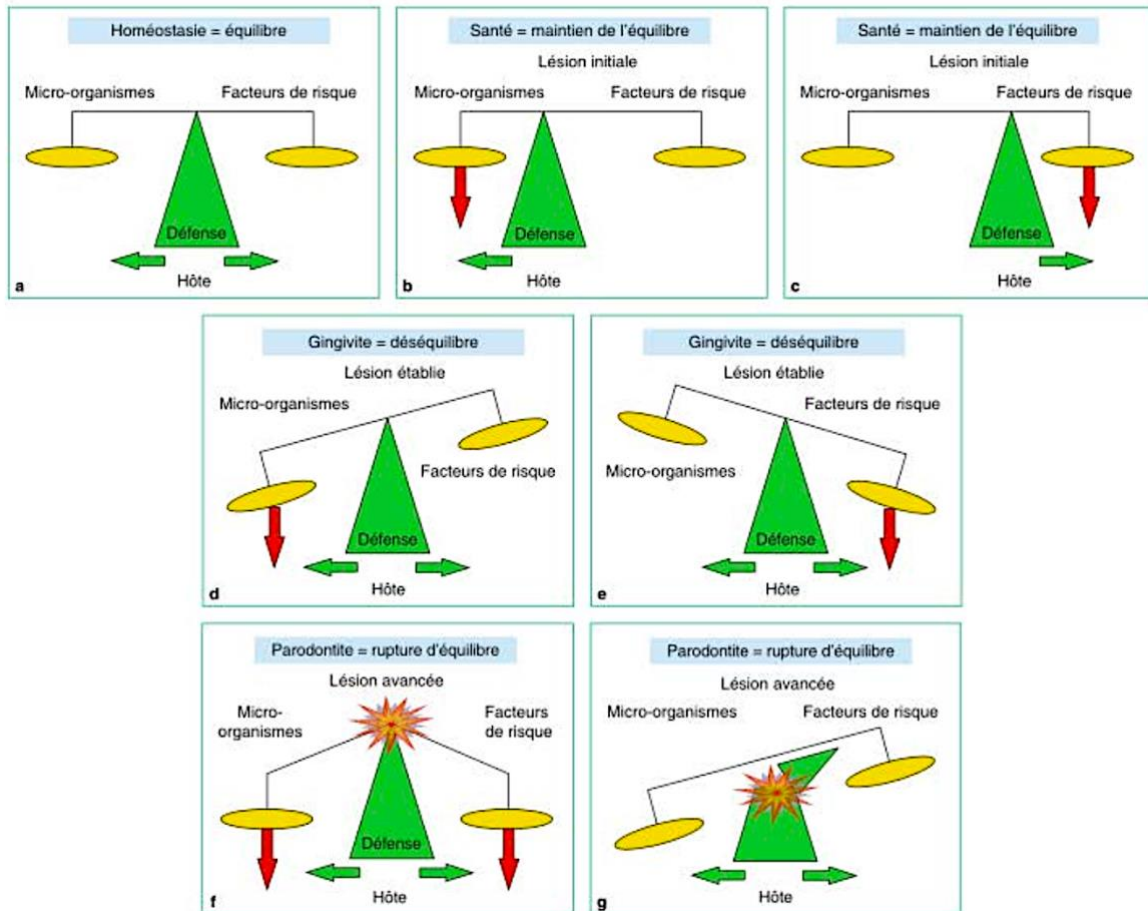


Figure 1 : représentation schématique des mécanismes pathogéniques associés aux maladies parodontales (Bouchard et coll., 2014)

### 1.3. Anatomopathologie et immunologie des maladies parodontales

En raison de l'inexistence d'un sulcus aseptique en dehors de la présence de *dente natalis* ou dans le cas de modèles expérimentaux, le sulcus est constamment colonisé par des communautés bactériennes dès l'apparition de la dent sur l'arcade. Ainsi, le système immunitaire inné est en état de veille pour maintenir une homéostasie et donc un état de santé parodontale. Au sein d'une gencive saine, on constate donc la circulation d'une faible quantité de leucocytes (surtout des polynucléaires neutrophiles) essentiellement localisés au niveau de l'épithélium de jonction, et quelques lymphocytes (essentiellement des lymphocytes T, les lymphocytes B et les plasmocytes pouvant être présents en très faible quantité). Les neutrophiles sont les garants de l'homéostasie grâce à leur capacité à phagocyter tout éventuel nouvel agresseur ayant pénétré les tissus.

En cas d'une augmentation de la charge bactérienne ou si un pathogène spécifique est détecté, les neutrophiles et les macrophages qui reconnaissent les motifs pathogènes PAMPs (*Pathogen Associated Molecular Patterns*) par les récepteurs PRRs (*Pattern Recognition Receptors*) vont alors relarguer des facteurs et médiateurs pro-inflammatoires (IL-1, IL-6, IL-8, TNF alpha). Il en résulte une activation de la réponse inflammatoire de l'hôte. Dans un même temps, les cellules endothéliales du plexus capillaire gingival régulent positivement l'expression des molécules d'adhésion leucocytaires. Ces dernières, Endothelial Leucocyte Adhesion Molecule-1 (ELAM-1) et Intercellular Adhesion Molecule-1 (ICAM-1), sont essentielles au déplacement, à la diapedèse et au recrutement des polynucléaires neutrophiles sur le site atteint. Les neutrophiles *in situ* sont ensuite attirés vers le front de plaque par un gradient chimiotactique auquel participent les molécules chémo-attractantes dont la concentration régule la migration (protéine C5a du complément, leucotriène, chimiokine IL-8). Les neutrophiles établissent un mur au contact du biofilm bactérien essentiellement composé des complexes jaune, vert, violet et orange à ce stade. L'adhésion des neutrophiles aux micro-organismes osponisés est suivie de la phagocytose de ces mêmes micro-organismes. Aussi, la détection des bactéries par le système immunitaire inné non spécifique entraîne l'activation du système du complément qui provoque la libération d'amines vaso-actives conduisant aux phénomènes vasculaires de l'inflammation (figure 2).



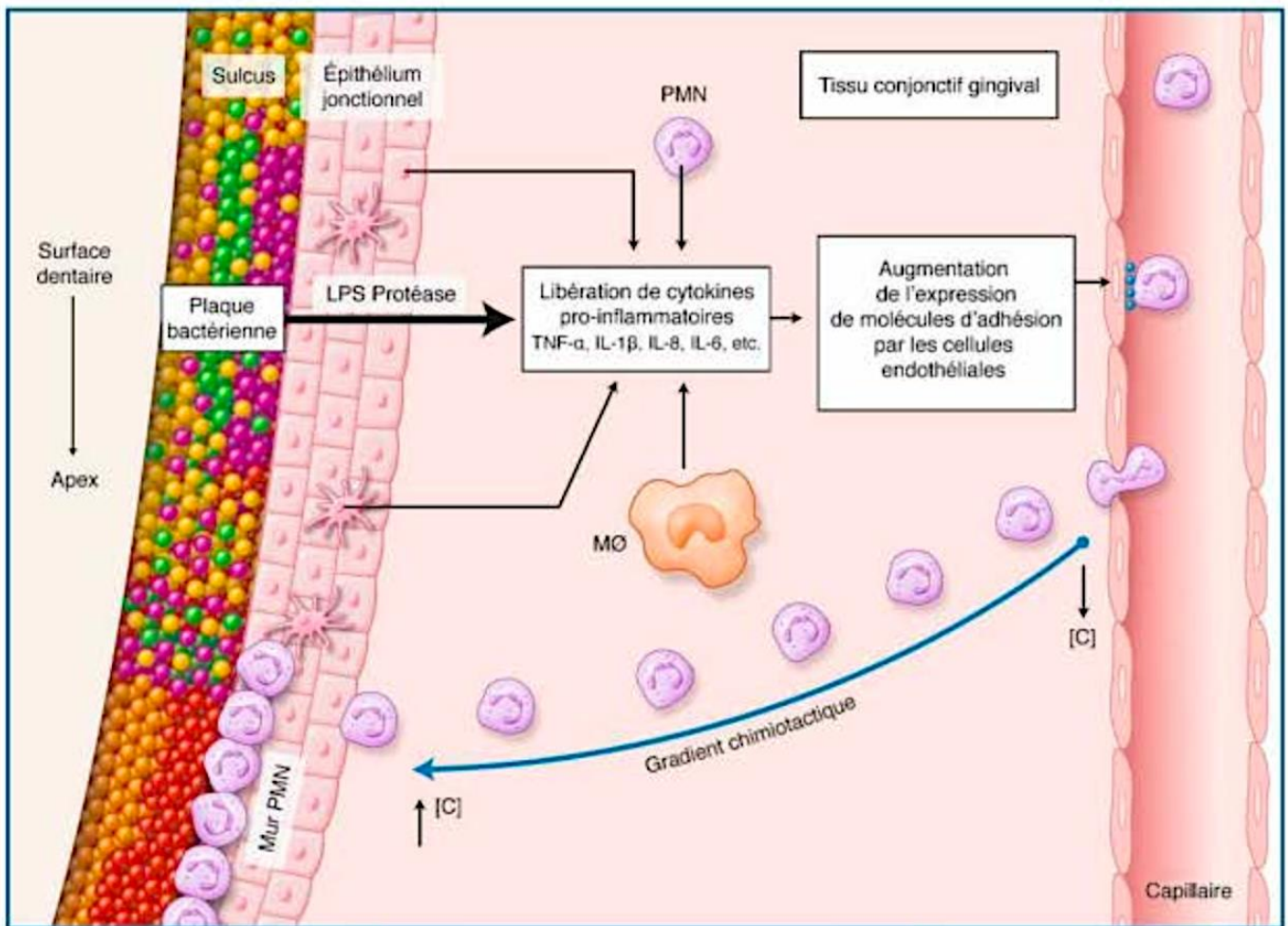
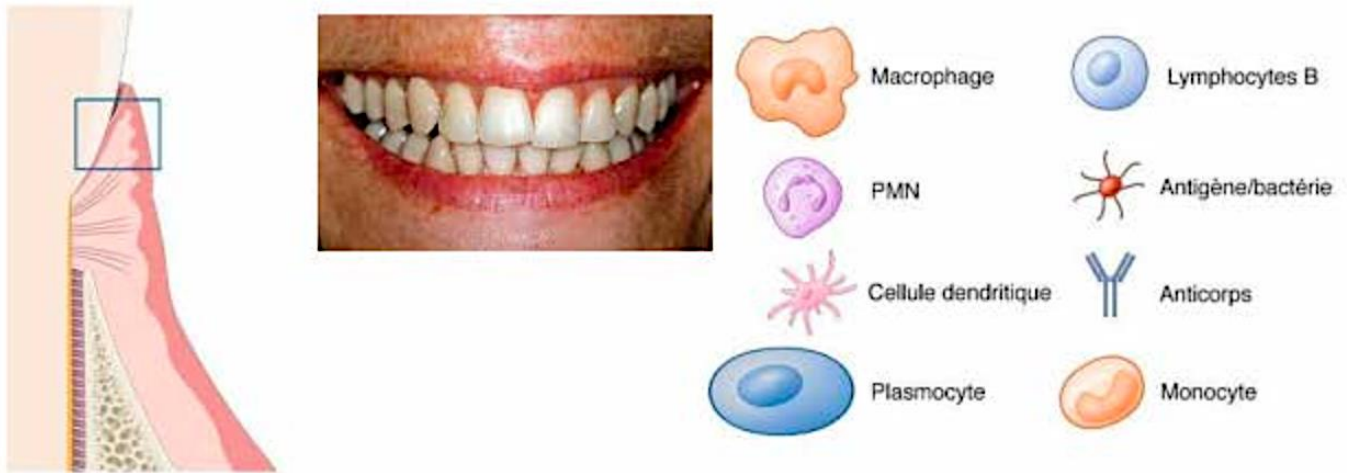


Figure 2 : représentation schématique du mécanisme d'immunité innée face à l'initiation d'une gingivite (Bouchard et coll., 2014)

A ce stade, on observe soit un retour à l'équilibre grâce au flux permanent de neutrophiles vers le front de plaque, soit si l'augmentation de la charge bactérienne persiste ou qu'elle se modifie qualitativement avec le recrutement des bactéries du complexe rouge, alors la présentation de l'antigène permet l'activation de la voie immunitaire adaptative. Il en résulte un infiltrat lymphocytaire et macrophagique important (l'infiltrat est essentiellement composé au départ de lymphocytes T).

Parallèlement, les monocytes circulants pénètrent le tissu conjonctif gingival où ils se transforment en macrophages. Ainsi, l'épithélium de jonction prolifère créant alors une fausse poche détectable cliniquement. Les antigènes sont pris en charge et traités par les cellules présentatrices d'antigène (CPA) : dans l'épithélium, par les cellules dendritiques et dans le tissu conjonctif gingival par les macrophages. Les CPA rejoignent les ganglions en empruntant la voie lymphatique afin de les stimuler et d'activer la réponse lymphocytaire spécifique. Les anticorps spécifiques de l'antigène bactérien sont alors synthétisés par les plasmocytes ganglionnaires et rejoignent le tissu conjonctif gingival par la voie sanguine. Une fois sur le site, les anticorps quittent la circulation sanguine pour rejoindre le front de plaque et participer à la neutralisation des agents pathogènes. C'est la réponse immunitaire humorale. La stimulation ganglionnaire entraîne la prolifération de lymphocytes B et T au sein du ganglion, puis sur leur transport sur le site par le réseau vasculaire. Il est reconnu qu'une fois la lésion établie, il est possible de retrouver parmi les leucocytes présents approximativement 55% de lymphocytes T, 33% de lymphocytes B et plasmocytes, et 8% de macrophages, ce qui démontre l'importance de l'immunité adaptative dans ces lésions (Bouchard et coll., 2014) (figure 3).

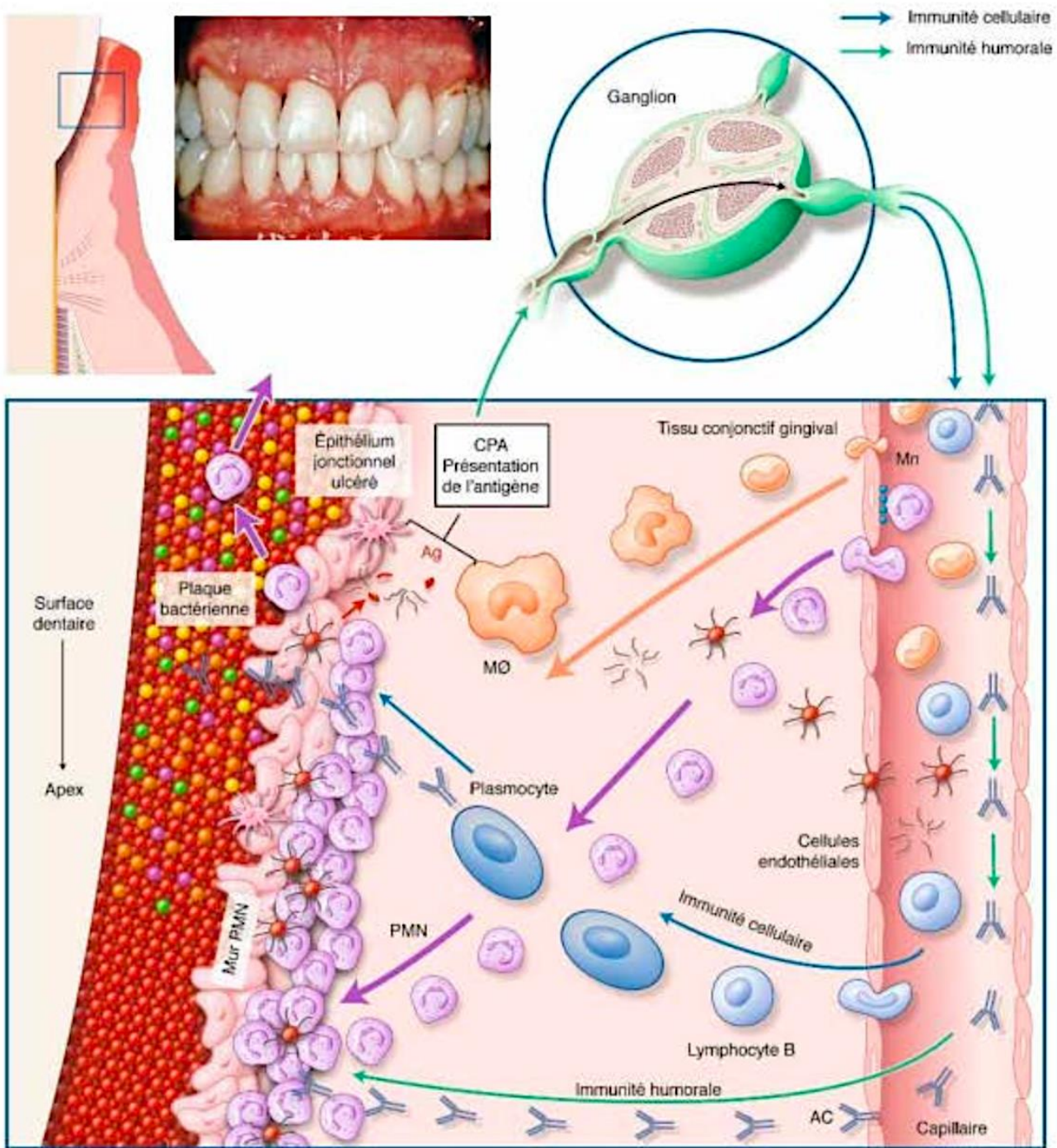


Figure 3 : représentation schématique du mécanisme d'immunité adaptative face à une lésion établie (Source : Bouchard et coll., 2014)

## 1.4. Classification des maladies parodontales

Historiquement, les maladies parodontales étaient classées selon la classification d'Armittage depuis 1999. Plus récemment, pour faciliter le diagnostic parodontal, le Workshop européen a défini une nouvelle classification parodontale à Chicago en 2017.

On distingue dès lors :

- la santé gingivale
- les maladies gingivales induites par la plaque
- les maladies gingivales non induites par la plaque
- les parodontites associées à une dysbiose orale
- les maladies parodontales nécrosantes
- les troubles et affections systémiques ayant un impact sur le parodonte

### 1.4.1. Santé parodontale

La santé parodontale est définie comme « l'absence d'inflammation cliniquement détectable ». Cet état de santé peut être observé sur un parodonte intact comme sur un parodonte réduit (exemple : cas de récession ou d'élongation coronaire) ou chez le patient avec des antécédents de parodontite ayant été traitée et stabilisée à ce jour. Sur un parodonte intact ou un parodonte réduit mais stable, la santé gingivale se définit cliniquement par l'absence d'érythème, d'œdème, de symptômes décrits par le patient, un saignement au sondage < 10 % et une profondeur de sondage ≤ 3 mm (SFPIO, 2018).

## 1.4.2. Maladies gingivales

- Maladies gingivales induites par la plaque

Les maladies gingivales induites par la plaque sont des pathologies affectant strictement le parodonte superficiel et dont le diagnostic est purement clinique. Elles se manifestent par des signes objectifs cardinaux (rougeur, chaleur, œdème, douleur) et/ou par des symptômes subjectifs (saignements spontanés ou lors du brossage, halitose, altération de la qualité de vie, douleurs, altération du goût, difficulté à s'alimenter ou aspect inflammatoire de la gencive) (figure 4).

Cliniquement, le consensus a défini des critères diagnostics clairs selon le type d'antécédents et le parodonte considéré (tableau 1). Le diagnostic s'effectue avec une sonde parodontale graduée sous une force de sondage de 20 à 25 grammes.

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

Tableau 1 : critères diagnostic des maladies gingivales d'après la nouvelle classification (SFPIO, 2018)





*Figure 4 : cas cliniques de gingivites induites par la plaque (SFPIO, 2018)*

Il existe potentiellement des facteurs de risque locaux (facteurs de rétention de plaque, sécheresse buccale) ou systémiques (tabac, hyperglycémie, nutrition, médicaments, hormones sexuelles stéroïdiennes, affections hématologiques) pouvant modifier ou réguler l'expression des maladies gingivales induites par la plaque.

- Maladies gingivales non induites par la plaque

Les affections gingivales dentaires non induites par la plaque englobent une variété d'affections qui ne sont pas causées par la plaque et ne disparaissent donc généralement pas même après l'élimination de la plaque. De telles lésions peuvent être des manifestations d'un état systémique et peuvent être localisées dans la cavité buccale. Bien que ces lésions ne soient pas causées par le biofilm de la plaque dentaire, la sévérité des manifestations cliniques dépend souvent de l'accumulation de plaque (Bellahsen, 2019).

Les maladies gingivales non induites par la plaque peuvent avoir différentes étiologies (Holmstrup et coll., 2018) :

- désordres génétiques développementaux
- infections spécifiques (bactérienne, virale, fongique)
- pathologies inflammatoires et auto-immunes (réactions d'hypersensibilité, maladies auto-immunes, lésions inflammatoires granulomateuses)
- processus réactionnels
- néoplasmes
- maladies endocriniennes, nutritionnelles et métaboliques
- lésions traumatiques (trauma physique, mécanique, ou lésion thermique)
- pigmentations gingivales

#### 1.4.3. Maladies parodontales

- Parodontites associées à une dysbiose orale

L'évolution de la nouvelle classification du consensus de 2018 concerne essentiellement les parodontites et leur classification. En effet, bien que l'ancienne classification d'Armitage de 1999 ait fourni un cadre largement exploitable pendant plus de 17 années, elle souffre de plusieurs lacunes et notamment d'un chevauchement important et d'un manque de distinction claire fondée sur la pathobiologie.

Le consensus de 2018 stipule qu'un cas de parodontite doit être défini selon 3 composants :

- l'identification du patient comme un cas de parodontite ;
- l'identification du type spécifique de parodontite
- la description des signes cliniques et autres éléments qui peuvent affecter le traitement, le pronostic et la santé buccale et générale.

Dès lors, la parodontite se définit selon un système de stades et de grades. Le stade dépend largement de la sévérité de la maladie et de la complexité de son traitement. Le grade donne des informations supplémentaires sur les aspects biologiques, la progression passée et future, le pronostic du traitement et le risque que la maladie ou son traitement affecte la santé du patient. Une nouveauté sur l'étendue de la maladie a été apportée : on parle de parodontite localisée quand moins de 30 % des dents (et non des sites) sont atteintes et de parodontite généralisée quand plus de 30 % des dents sont atteintes (Papapanou et coll., 2018) (tableaux 2 et 3).

Stade de la parodontite		Stade 1	Stade 2	Stade 3	Stade 4
Sévérité	Perte d'attache interdentaire	1 à 2 mm	3 à 4 mm	≥ 5 mm	≥ 5 mm
	Perte osseuse radiographique	Tiers coronaire (< 15%)	Tiers coronaire (15 à 33 %)	S'étendant du tiers ou de la moitié de la racine à plus	S'étendant du tiers ou de la moitié de la racine à plus
	Perte dentaire	Pas de perte dentaire due à la parodontite		Perte dentaire due à la parodontite ≤ 4 dents	Perte dentaire due à la parodontite ≥ 5 dents
Complexité	Locale	Profondeur de sondage maximum ≤ 4 mm perte osseuse surtout horizontale	Profondeur de sondage maximum ≤ 5 mm Perte osseuse surtout horizontale	En plus du stade 2 profondeur de sondage ≥ 6mm perte osseuse verticale ≥ 3mm Atteinte de la furcation de classe 2 et 3 Défaut crestal modéré	En plus du stade 3, besoin de réhabilitation complexe dû à une dysfonction masticatoire Un trauma occlusal secondaire (mobilité dentaire degré ≥2) Un défaut de crête sévère Une égression, migration Moins de 20 dents restantes (10 paires opposées)
Étendue et distribution	A ajouter au stade comme description	Pour chaque stade on ajoute : Localisée (< 30 % des dents atteintes), généralisée ou touchant molaires/ incisives			

Tableau 2 : classification des parodontites selon les stades (Papapanou et coll., 2018)



Grade de la parodontite			Grade A progression lente	Grade B progression modérée	Grade C progression rapide
Premier critère	Évidence directe de la progression	Alvéolyse radiographique ou perte d'attache clinique sur 5 an	Non	< 2 mm	≥ 2 mm
	Évidence indirecte de progression	% Alvéolyse /âge	< 0,25	0,25 à 1	> 1
		Ratio quantité de plaque/ destruction parodontale	Épais dépôt de biofilm avec faible niveau de destruction	Destruction en rapport avec les dépôts de biofilm	Destruction n'est pas en relation avec les dépôts de biofilm : le schéma clinique suggère des périodes de progression rapide et/ou de maladie à début précoce (modèle incisive/molaire, absence de réponse à la thérapie de contrôle bactérien standard
Facteurs modifiant le grade	Facteurs de risques	Tabac	Non fumeur	Fumeur < 10 cigarettes par jour	Fumeur ≥ 10 cigarettes/jour
		Diabète	Glycémie normale Pas de diagnostic de diabète	Diabète HbA1c < 7,0 %	Diabète ≥ 7,0 %

Tableau 3 : classification des parodontites selon les grades (Papapanou et coll., 2018)

- Maladies parodontales nécrosantes

Dans la classification de 1999, la gingivite ulcéro-nécrotique (GUN) et la parodontite ulcéro nécrotique (PUN) ont été incluses parmi les maladies parodontales nécrosantes. Des études ont suggéré qu'elles peuvent représenter différentes étapes de la même maladie, parce qu'elles ont une étiologie, des caractéristiques cliniques et un traitement similaire, et peuvent même évoluer vers des formes plus graves comme la stomatite nécrosante (NS). La terminologie « ulcératif » a par la suite été éliminée, car l'ulcération était considérée comme secondaire à la nécrose.

« La gingivite nécrotique est une atteinte inflammatoire aigue des tissus gingivaux caractérisée par la présence de nécroses ou d'ulcères dans la papille interdentaire, un saignement gingival et une douleur. D'autres symptômes sont associés comme la mauvaise haleine, des pseudomembranes, une lymphadenopathie régionale, de la fièvre et chez l'enfant une sialorrhée.

La parodontite nécrotique est une atteinte inflammatoire du parodonte caractérisée par la présence de nécroses ou d'ulcères dans la papille interdentaire, de saignement gingival, de mauvaise haleine, de douleur et de perte osseuse rapide. D'autres symptômes sont associés comme la formation de pseudo membrane, une lymphadenopathie et de la fièvre.

La stomatite nécrotique est une atteinte inflammatoire sévère du parodonte et de la cavité buccale dans laquelle la nécrose s'étend au-delà de la gencive. La dénudation de l'os peut apparaître à travers la muqueuse alvéolaire avec de larges zones d'ostéite et la formation de séquestre osseux. Elle apparaît typiquement chez des patients sévèrement compromis sur le plan général » (Papapanou et coll., 2018).

- Autres pathologies affectant le parodonte

Enfin le consensus met en place une troisième grande catégorie regroupant les autres pathologies affectant le parodonte.

Autres pathologies affectant le parodonte				
Maladies systémiques affectant les tissus parodontaux	Abcès parodontal et lésions endo-parodontales	Altérations mucogingivales	Forces traumatiques occlusales	Facteurs liés aux dents et à la prothèse

Tableau 4 : classification des autres pathologies affectant le parodonte (Papapanou et coll., 2018).

## 2. PORPHYROMONAS GINGIVALIS, PATHOGENE DECISIF DU MICROBIOTE ORAL

### 2.1. Aspects microbiologiques

#### 2.1.1. Classification et structure

*Porphyromonas gingivalis* (*P.gingivalis*) est une espèce bactérienne appartenant au genre *Porphyromonas* de la famille des *Porphyromonodaceae*. Cette bactérie est un coccobacille mesurant 0,5/1,2µm, anaérobie stricte encapsulée à Gram négatif, non mobile et non sporulante (Bostanci et Belibasakis, 2012; Bouchard et coll., 2014).

*Porphyromonas gingivalis* fait partie du groupe des Bactéries à Pigmentation Noire (BPN), elles-mêmes issues de la classe des *Bacteroides melaninogenicum* d'après les premiers travaux de Haffajee et Socransky (Haffajee et Socransky, 1994).

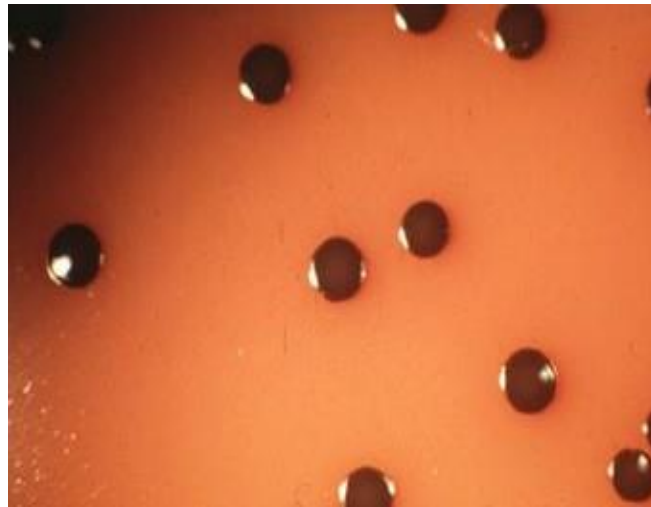


Figure 5 : colonies de *Porphyromonas Gingivalis* sur gélose au sang (Jean-Claude ROBERT, CIRN, 2012)

*P.gingivalis* possède la particularité d'être cultivable contrairement à de nombreuses autres bactéries de la flore buccale. Sa croissance en culture sur gélose au sang est dite lente (4 à 8 jours) et est optimale à une température d'environ 37°C. Après culture sur une gélose enrichie en hémine et en vitamine K, *P.gingivalis* forme des colonies de petites tailles, lisses et brillantes, de couleur brune à noire non fluorescentes sous lumière ultraviolette (figure 5).

Parmi les BPN, *P.gingivalis* est dite assacharolytique. En effet, *P.gingivalis* est incapable de se servir des glucides et utilise comme source d'énergie un métabolisme protéolytique de dégradation des peptides et acides aminés provenant des protéines contenues dans les tissus parodontaux (Robert, 2012)

*P.gingivalis* présente une grande diversité. Diverses études ont montré qu'il existe six sérotypes correspondant à des antigènes de la capsule, ainsi que cinq sérotypes selon les fimbriae et de nombreux types clonaux (Lee et coll., 1991; Ménard et Mouton, 1995; Laine et coll., 1997; Criton, 2007)

### 2.1.2. Mode de transmission et acquisition

La transmission et l'acquisition d'un agent pathogène dépendent de l'interrelation tripartite entre l'hôte, l'environnement et le micro-organisme considéré (Bouchard et coll., 2014).

Les facteurs de l'hôte déterminent la probabilité de transmission. On considère, au niveau de l'hôte, les risques d'exposition au micro-organisme pathogène, la possibilité de colonisation et donc le développement de l'infection. Les facteurs relatifs à l'hôte concernent la santé en générale, l'immunité, l'hygiène, l'alimentation et les comportements et/ou habitudes.

Concernant l'environnement, il existe des facteurs tels que la température, l'humidité, le taux d'oxygène qui déterminent la survie du micro-organisme en dehors de l'hôte.

Le micro-organisme possède quant à lui des facteurs propres comme sa pathogénicité, son pouvoir d'infectiosité et sa virulence, sa capacité de survie dans l'environnement et sa résistance vis-à-vis des défenses immunitaires ou des médicaments.

La transmission des micro-organismes pathogènes peut se faire selon deux modes : soit par contact direct soit par contact indirect ou par l'intermédiaire d'un agent véhiculant le pathogène.

Les bactéries parodontopathogènes dont *P.gingivalis* sont acquises majoritairement par transmission directe entre individus, via la salive, en particulier entre les membres d'une même famille (Bennani et coll., 2020).. Dans une revue de littérature, Van Winkelhoff et Boutaga ont démontré que la transmission horizontale de *P.gingivalis* d'une personne à une autre s'effectuait entre 30 à 75% (Van Winkelhoff et Boutaga, 2005). Le contact s'établit par la bouche, les mains ou par les organes sexuels.

*P.gingivalis* est retrouvé dans les sites atteints par la maladie parodontale, mais aussi dans la salive, les cryptes amygdaliennes et autres muqueuses buccales chez les patients atteints de parodontite (Socransky et coll., 1999). Bien que les mécanismes de transmission soient jusqu'au aujourd'hui peu étudiés, il est prouvé que *P.gingivalis* est principalement transmis par ce mécanisme de transmission horizontale.

De récentes études s'intéressent à une transmission verticale des parodontopathogènes. Une étude transversale observationnelle est parvenue à mettre en évidence la présence de séquences d'ADN de *P.gingivalis* dans des échantillons salivaires de nouveau-nés sans que les facteurs environnementaux aient pu induire cette transmission (Adhikari et coll., 2018). Néanmoins, ce mode de transmission reste peu documenté et les études suggèrent qu'il existe des facteurs de susceptibilité qui sont transmis de la mère à l'enfant mais il peut s'agir de facteurs génétiques, de comportements ou encore des bactéries elles-mêmes.

Le mode de transmission indirecte par voie aéroportée n'est pas exclu cependant *P.gingivalis* répond au stress oxydatif puisque exposé à l'air cette bactérie n'exprime plus aucun facteur de virulence (Meuric et coll., 2008).

### 2.1.3. Milieu et mode de vie : le microbiote oral

L'avènement des nouvelles technologies en microbiologie et l'accessibilité aux biofilms oraux ont permis de faire du microbiote oral une des communautés bactériennes les mieux connues du corps humain. On recense aujourd'hui plus de 700 taxons bactériens différents définis par leur phylotype, ce qui en fait aussi la communauté bactérienne la plus importante derrière le microbiote intestinal (HOMD, 2007). En plus de cette diversité bactérienne, la flore buccale contient d'autres entités biologiques comme des virus, des levures, des mycoplasmes ou des protozoaires, qui ont tous la particularité d'avoir une taille submillimétrique.

Le microbiote oral est spécifique à chaque individu. En effet, le microbiote est prédéterminé par des facteurs génétiques et phénotypiques puis se développe et évolue selon le style de vie unique, le régime alimentaire ou l'environnement.

Les bactéries qui composent le microbiote oral peuvent adopter deux modes de vie distincts en fonction de leur habitat, des propriétés écologiques et de la disponibilité en nutriments de la niche considérée :

- soit un état dit « planctonique » : c'est le cas des micro-organismes isolés dans les fluides oraux dont la salive et le fluide crévicaire. Pendant cette phase « planctonique », les bactéries n'ont aucun pouvoir pathogène, ne peuvent se multiplier et sont vouées à être éliminées par la déglutition (Arweiler et Netuschil, 2016).
- soit un état de biofilm : par définition, un biofilm est « un consortium structuré de bactéries, d'une ou plusieurs espèces, adhérant à une surface submergée ou soumis à un environnement aqueux. Ces bactéries sont enrobées dans une matrice autoproduite de polymères, constituée de polysaccharides, protéines, et d'ADN extracellulaire » (Marsh et Bradshaw, 1995). Cette habilité à se fixer et à se maintenir à une surface est une stratégie de survie fondamentale chez les bactéries. C'est Marsh PD qui, en 1991, a décrit en premier la plaque dentaire comme un biofilm bactérien.

La plaque dentaire est aujourd'hui reconnue comme une communauté microbienne hétérogène, adhérente aux surfaces dentaires et enrobée dans une matrice extracellulaire de polymères d'origine bactérienne et cellulaire. La plaque dentaire est à part entière un biofilm structurellement et fonctionnellement bien organisé. La composition bactérienne varie selon la localisation (supra ou sous-gingivale), l'hygiène du patient, et les facteurs de risques associés (figure 6).



Figure 6 : mise en évidence de plaque dentaire supra-gingivale par révélateur de plaque (Arweiler et Netuschil, 2016)

Au sein de la plaque dentaire, on évalue à plus de 6 milliards le nombre total de bactéries, dont plus de 700 espèces différentes regroupées en 11 *phyla* bactériens (Parahitiyawa et coll., 2010; Curtis et coll., 2011) (tableau 5). On y trouve une grande diversité de bactéries Gram – et Gram +, et une forte proportion d'espèces anaérobies. Très peu de bactéries sont anaérobies obligatoires, la plupart sont anaérobies facultatives avec deux genres majoritaires que sont *Streptococcus* et *Actinomyces*. Il existe une communauté de bactéries intracellulaires qui envahissent les cellules épithéliales gingivales et buccales. La plus connue de ces bactéries est *P.gingivalis* qui est un pathogène opportuniste à savoir qu'il peut se comporter soit comme un commensal, soit comme un pathogène selon l'évolution environnementale.

Phyla bactérien
<b><i>Actinobacteria</i></b>
<b><i>Bacteroidetes</i></b>
<b><i>Chlamydiae</i></b>
<i>Chlorobi</i>
<b><i>Chloroflexi</i></b>
<i>Cyanobacteria</i>
<i>Euryarchaeota</i>
<b><i>Firmicutes</i></b>
<b><i>Fusobacteria Gracilibacteria</i></b> <b>(GN02)</b>
<b><i>Proteobacteria</i></b>
<b><i>Sulfur River 1 (Sr1)</i></b>
<b><i>Saccharibacteria (TM7)</i></b>
<b><i>Spirochaetes</i></b>
<b><i>Synergistetes</i></b>
<i>WPS-2</i>

Tableau 5 : ensemble des différents phyla bactériens. Les noms en gras représentent les phyla majoritaires dans le microbiote buccal



On distingue deux types de plaque dentaire selon la localisation :

- la plaque supra-gingivale : adhérente aux surfaces dentaires visibles et composée essentiellement de bactéries aérobies responsables des lésions carieuses. Elle est colonisée rapidement par des bactéries pionnières aérobies ou anaérobies facultatives Gram + avec une activité saccharolytique dont *Streptococcus mitis* (*S.mitis*), *Streptococcus sanguis* (*S.sanguis*), et *Streptococcus mutans* (*S.mutans*), *Actinomyces sp*, *Lactobacillus sp*. et des levures comme *Candida sp*. L'élaboration du biofilm et la croissance en épaisseur, perpendiculairement à la surface dentaire, permettent la colonisation secondaire par les bactéries tardives à Gram - dont *P.gingivalis* (figure 7) ;
- la plaque sous-gingivale ou subgingivale : l'environnement particulier du sulcus ou sillon gingivo-dentaire semble propice au développement d'une communauté bactérienne localement plus diversifiée (Zijngel et coll., 2010). La plupart des bactéries qui colonisent cet espace sont des bactéries à Gram - anaérobies facultatives avec un métabolisme protéolytique, cependant la composition de la flore sous-gingivale varie selon que l'on considère la surface auxquelles les bactéries adhèrent (surface dure dentaire avec majoritairement des bactéries à Gram + ou surface molle muqueuse qui desquame avec des bactéries à Gram - davantage pathogène.)

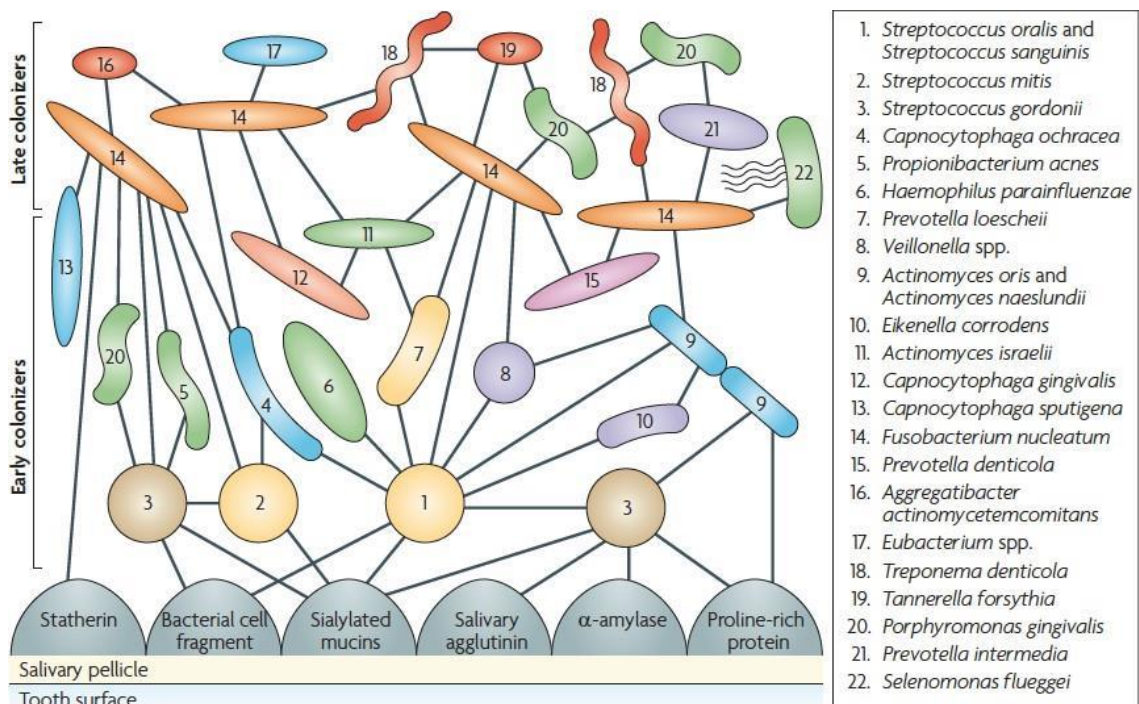


Figure 7 : schéma de la chronologie de la colonisation et de la formation du biofilm dentaire (Kolenbrander, 2011)



Nous n'avons pas affaire à une bactérie unique mais plutôt à une communauté bactérienne organisée en complexes microbiens (Socransky et coll., 1998). Tel est le postulat de Socransky, qui par des études fondées sur la détection des ADN bactériens de biofilms sous-gingivaux de patients atteints de parodontites, est parvenu à prouver qu'il existait des associations bactériennes. La comparaison entre des prélèvements de plaque dentaire chez des patients en bonne santé et des patients atteints de parodontites a permis de définir la notion de complexe et de classer les bactéries selon leurs facteurs de virulence communs et l'ordre chronologique dans lequel elles apparaissent. On retrouve ainsi les complexes rouge, orange, vert, bleu et violet qui permettent de distinguer une flore compatible d'une flore non compatible avec la santé parodontale (figure 8).

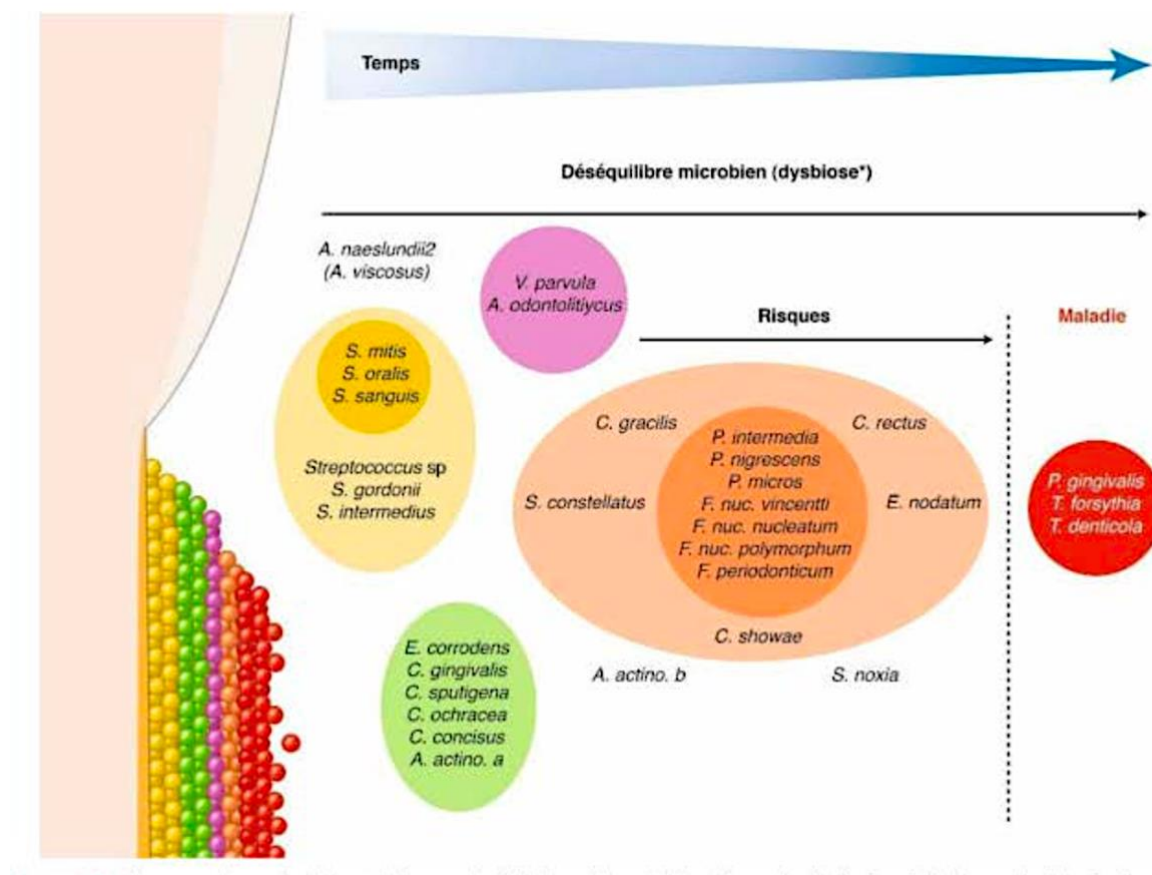


Figure 8 : les complexes microbiens de Socransky (Socransky et coll., 1998)

Cliniquement, les complexes jaune et vert sont associés à des profondeurs de sondage inférieures à 3 millimètres. Cet amas bactérien au cœur de la plaque dentaire est compatible avec l'état de référence appelé *pristine gingiva* défini par Denis Kinane et Jan Lindhe, qui correspond au contact initial d'un parodonte intact avec la plaque bactérienne (Lang et coll., 2008). Cependant, cette situation n'appartient à aucune réalité clinique. Le Workshop de Chicago a donné pour la première fois une définition de la santé parodontale qui correspond à un parodonte intact avec une profondeur de sondage inférieur à 3 millimètres et l'absence de perte d'attache clinique ainsi que l'absence de signes d'inflammation (saignement au sondage <10%) (EFP, 2017). Les complexes jaune, vert et bleu présentent une forte interrelation et constituent les colonisateurs précoces. Ainsi, la présence de ces 3 complexes peut également coïncider avec le début du stade de la lésion initiale ou « gencive macroscopiquement saine » qui apparaît 2 à 4 jours qui suivent le début de l'accumulation de la plaque et se manifestent par les premières réactions tissulaires et cellulaires discrètes (Page et Schroeder, 1976) (figure 9).

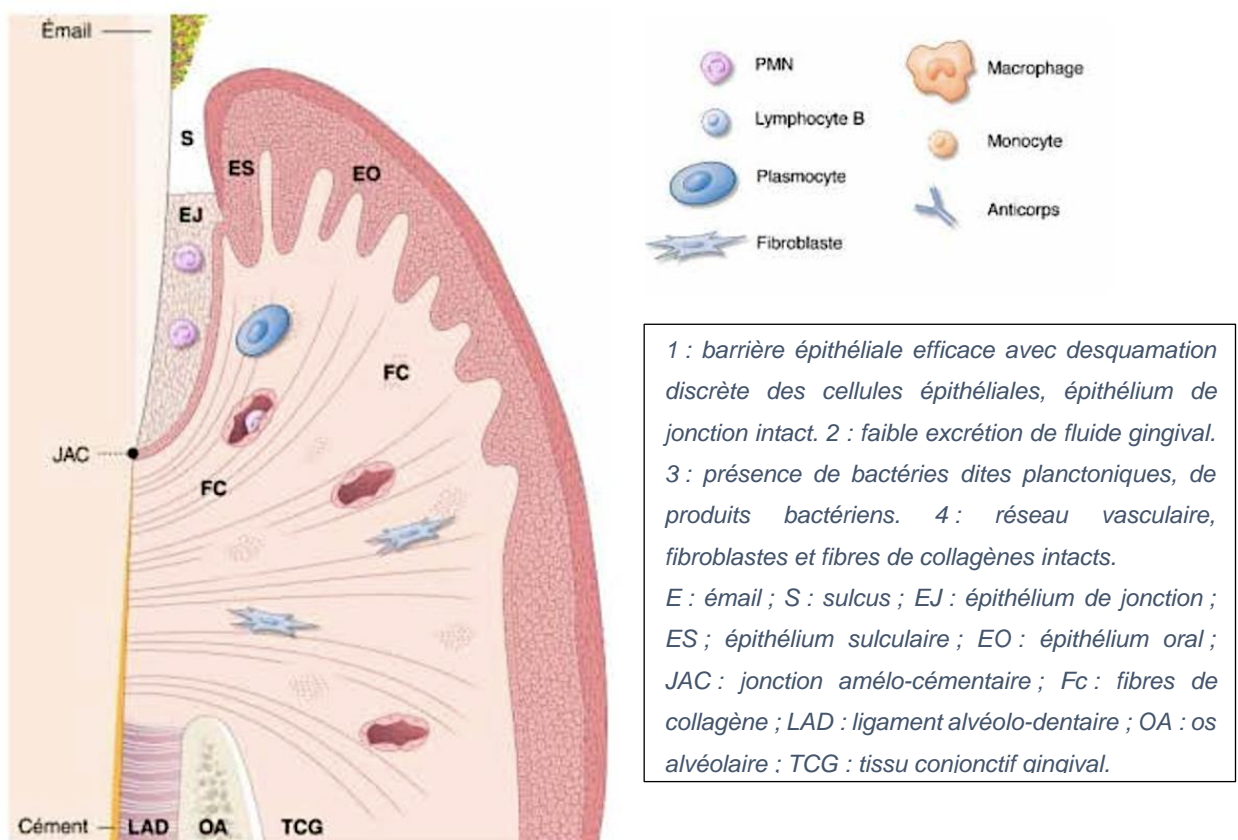


Figure 9 : représentation schématique du stade initial théorique « *pristine gingiva* » et début d'accumulation de plaque dentaire (Bouchard et coll., 2014)

Les complexes orange et rouge présentent une faible relation avec les autres complexes. Les complexes orange et plus particulièrement rouge sont étroitement liés à la profondeur des poches colonisées : les sites les plus profonds présentent tous l'association des trois pathogènes constituant le complexe rouge et *P.gingivalis*, s'il est retrouvé seul ou en association avec les deux autres membres, signe à lui seul des poches profondes. Les complexes orange et rouge sont interdépendants (Holt et Ebersole, 2005). En tant que colonisateurs dits secondaires ou tardifs, l'apparition des bactéries des complexes orange et rouge signent l'initiation de la maladie parodontale débutant par la lésion précoce appelée gingivite et se développant jusqu'au stade de lésion avancée appelée parodontite sans traitement (Page et Schroeder, 1976). La nouvelle classification parodontale de 2017 issue du Workshop de Chicago définit la maladie parodontale par les signes inflammatoires (indice de saignement supérieur à 10%) et la profondeur de poche supérieure ou égale à 3 millimètres validant une perte d'attache clinique locale ou généralisée (EFP, 2017) (figure 10).

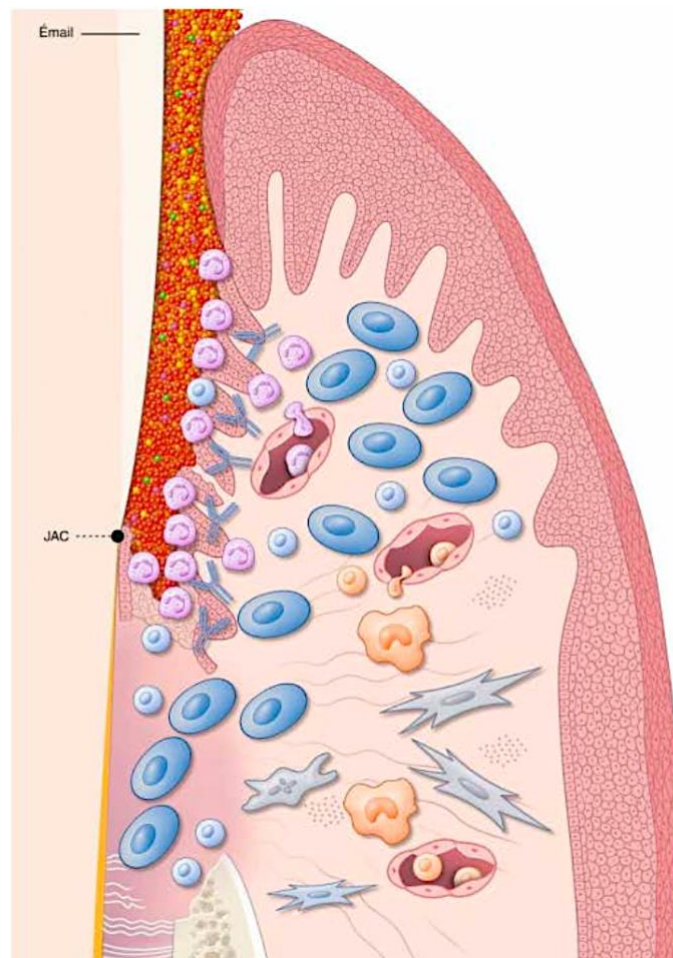


Figure 10 : représentation schématique du stade de lésion avancée ou parodontite avec une accumulation de plaque sous-gingivale composée essentiellement de bactéries Gram -. On observe la formation de poches parodontales associée à une perte osseuse, une perte du niveau d'attache des tissus mous. (Source : Bouchard et coll., 2014)

Il existe au sein même du microbiote buccal une situation de stabilité appelée « homéostasie » dans laquelle les micro-organismes cohabitent en équilibre avec leur environnement. Cet équilibre reste stable dans le temps et reflète une situation dynamique dans laquelle les cellules meurent et sont remplacées. Cette communauté, appelée « climax », peut être modifiée et devenir pathogène. L'une des conditions essentielles à l'apparition d'une communauté potentiellement pathogène concerne la capacité de certaines espèces, appelées agents pathogènes clés (« *keystone pathogens* »), de moduler la réponse de l'hôte de façon à échapper à la surveillance immunitaire et à faire pencher la balance de l'homéostasie vers la dysbiose. Les agents étiologiques majeurs considérés sont *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (Aa), *Tannerella forsythia* (*T.forsythia*), *Treponema denticola* (*T.denticola*) et *Porphyromonas gingivalis* (Abusleme et coll., 2013; Hajishengallis, 2015). Ces bactéries disposent de facteurs de virulence propres qui agissent communautairement et renforcent la virulence de l'ensemble de la communauté microbienne et induisent une réponse non résolutive et destructrice des tissus de l'hôte (Lamont et coll., 2018).

## **2.2. Facteurs de virulence et de persistance du micro-organisme**

### **2.2.1. Facteurs d'adhésion**

Une fois la bactérie transmise et acquise par l'hôte, l'étape d'adhésion est l'étape cruciale dans l'installation de la bactérie. Au niveau de la cavité buccale, les bactéries peuvent adhérer aux surfaces dentaires (émail, dentine, cément) recouvertes de protéines salivaires, sur des surfaces muqueuses épithéliales ou sur des bactéries déjà adhérentes aux surfaces précédemment citées.

Dans le répertoire des facteurs de virulence de *P.gingivalis*, plusieurs molécules ou structures sont essentielles aux interactions avec les autres micro-organismes comme avec les cellules de l'hôte. Il a été montré que *P.gingivalis* d'une part adhère à plusieurs supports dont les cellules hôtes et d'autre part envahissait les cellules et s'y multipliait (Holt et coll., 1999).

L'étape initiale dans la virulence et la persistance de *P.gingivalis* est son adhérence. Pour adhérer, *P.gingivalis* possède plusieurs composants tels que des *fimbriae*, des protéases, des hémagglutinines et des lipopolysaccharides (Gerits et coll., 2017) (figure 11).

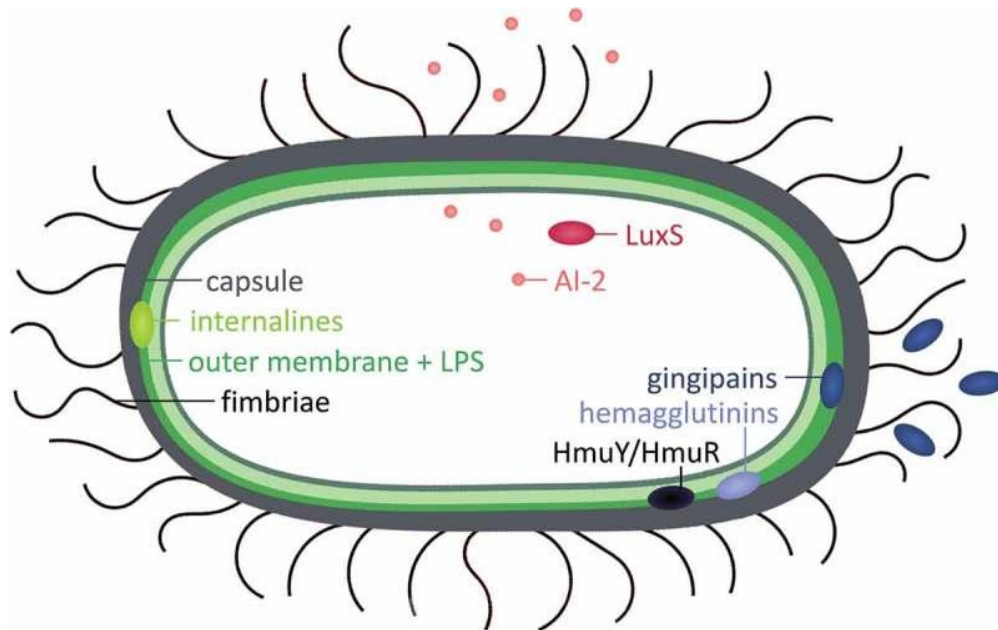


Figure 11 : représentation schématique de *Porphyromonas gingivalis* et de ses facteurs de virulence impliqués dans les phénomènes d'adhésion et de co-agrégation (Gerits et coll., 2017)

- *Fimbriae*

*P.gingivalis* est capable d'adhérer aux surfaces dentaires et muqueuses grâce à ses *fimbriae*. Il s'agit d'appendices protéiques présents à la surface de la bactérie. *P.gingivalis* exprime deux types distincts de *fimbriae* qui diffèrent par leur origine génétique et leur taille notamment : le « long *fimbria* » ou « *fimA* » encodé par le gène « *fimA* » avec six variations génotypiques différentes (du type I au type V et type Ib) et le « short *fimbria* » ou « *Mfa fimbria* » encodé par le gène « *mfa1* » (Nakagawa et coll., 2000; Enersen et coll., 2013). Le type II et le type IV sont les plus fréquemment retrouvés dans les échantillons de patients atteints de parodontite (Amano et coll., 2004; Missailidis et coll., 2004). Aussi, il a été prouvé que le type II est associé à une plus grande capacité d'adhérence aux cellules hôtes. Une diminution de l'activité du « long *fimbria* » résulte en une diminution de l'adhésion de *P.gingivalis* sur les cellules épithéliales et/ou les fibroblastes, ce qui démontre bien le rôle joué par le « long *fimbria* » sur l'adhésion initiale de *P.gingivalis* (Hamada et coll., 1994; Andrian et coll., 2006).



Par ailleurs, *fimA* est impliqué dans les phénomènes d'auto-agrégation (Kuboniwa et coll., 2009) et de co-agrégation de *P.gingivalis* avec *Actinomyces viscosus* (Goulbourne et Ellen, 1991), *Treponema denticola* (Hashimoto et coll., 2003), *Streptococcus gordonii* (Lamont et coll., 1993), et *Streptococcus oralis* (Maeda et coll., 2004). Quant au rôle du « short *fimbria* », il a été prouvé qu'il jouait un rôle dans la co-agrégation avec *Streptococcus gordonii* (Park et coll., 2005) mais des études essayent encore aujourd'hui de définir son rôle dans les phénomènes d'adhésion aux cellules hôtes et d'auto-agrégation (figure 12).

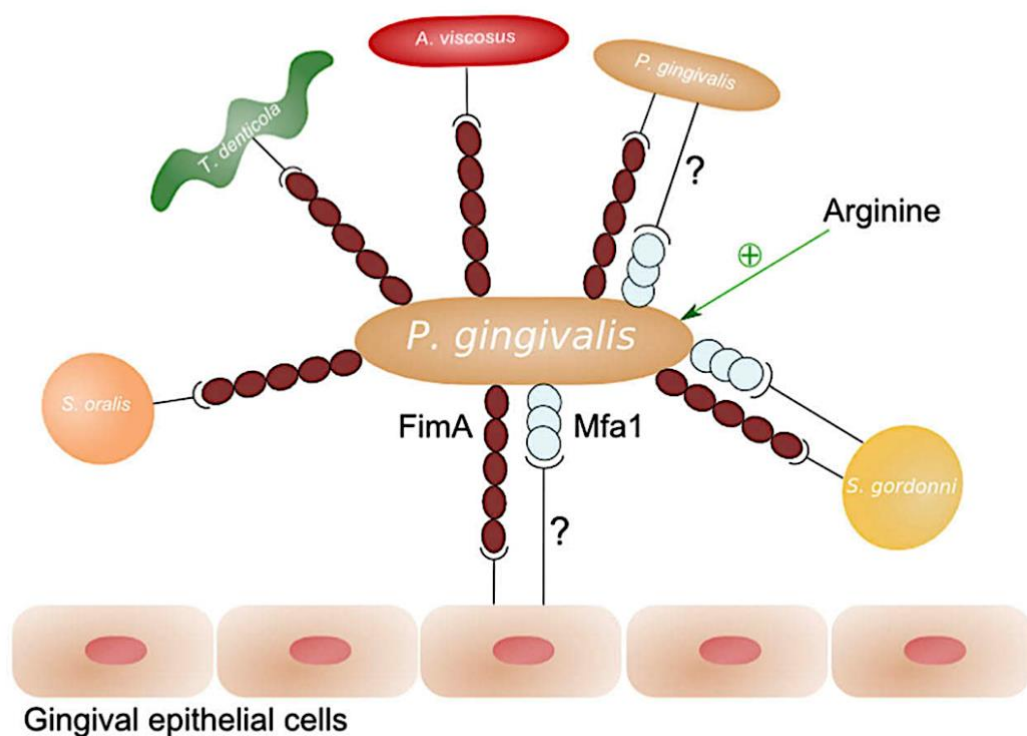


Figure 12 : représentation schématique du rôle des fimbriae dans les phénomènes d'adhésion et d'agrégation (Gerits et coll., 2017)

Les *fimbriae* de *P.gingivalis* peuvent aussi se fixer spécifiquement à des glycoprotéines salivaires, notamment les domaines de protéines riches en proline.

- Protéases ou gingipaïnes

*P.gingivalis* dispose également à sa surface de macromolécules, de la famille des peptidases C25, de type protéases à cystéine appelées gingipaïnes (Eichinger et coll., 1999). Ces dernières sont reconnues comme étant un facteur de virulence majeur de *P.gingivalis* puisqu'elles interviennent dans les phénomènes d'adhésion, de colonisation, d'invasion et d'évitement de la réponse immunitaire de l'hôte. On distingue alors les gingipaïnes spécifique Arginine (Arg-X) et les gingipaïnes spécifique Lysine (Lys-X). Il existe deux types de gingipaïne Arg-X dont un type appelé *rgpA* et un type appelé *rgpB*. *A contrario*, il n'existe qu'un type de gingipaïne Lys-X appelé *kgp*. Les gingipaïnes sont principalement localisées sur la membrane externe de *P.gingivalis*, excepté pour la souche HG66 qui possède la capacité de sécréter des formes solubles de gingipaïnes dans le milieu extra-cellulaire (Potempa et coll., 1995; Curtis et coll., 2001; Guo et coll., 2010).

Des études génomiques ont montré que les gingipaïnes sont codées individuellement par des locus spécifiques (*kgpA*, *rgpA* et *rgpB*) trouvés chez toutes les souches de *P.gingivalis*. La protéine encodée par le gène *rgpA* ou *kgp* consiste en un peptide signal ou propeptide, un profragment N-terminal, un domaine catalytique (Lys spécifique pour *kgp* et Arg spécifique pour *rgpA*) et une longue région C-terminale appelée HA (*haemagglutinin/adhesin*). Quant à elle, la protéine encodée par le gène *rgpB* possède un peptide signal, un pro-fragment N-terminal, un domaine catalytique Arg spécifique and et un domaine C-terminal réduit (figure 13) (Pavloff et coll., 1995; Okamoto et coll., 1996; Nakayama, 1997).

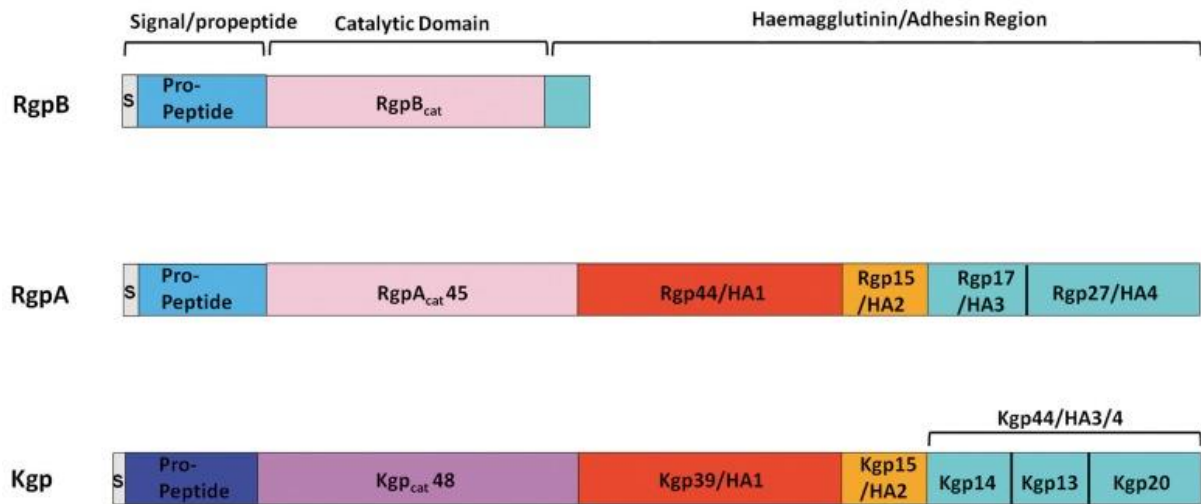


Figure 13 : Représentation schématique des domaines structuraux des trois gingipaïnes. Les couleurs indiquent les séquences hautement similaires d'après les études (Li et Collyer, 2011)

Bien que la fonction première des gingipaïnes n'est pas de participer à l'adhésion de la bactérie, elles sont complémentaires des facteurs de virulence dont les *fimbriae* et les hémagglutinines. C'est donc principalement les gingipaïnes *rgpA* et *kgp* qui participent à l'adhésion de *P.gingivalis* par leur domaine d'adhésion. Les gingipaïnes se lient à la laminine, à la fibronectine, aux cellules épithéliales et aux érythrocytes (Li et Collyer, 2011).

- Hémagglutinines

Les hémagglutinines sont des protéines de surface situées sur la membrane externe de la bactérie ayant une fonction d'adhérence aux cellules hôtes épithéliales ou endothéliales et d'agglutination aux érythrocytes. L'un des rôles majeurs des hémagglutinines est de permettre de se lier aux érythrocytes pour y capter l'hème et apporter le fer, nutriment essentiel à la survie de *P.gingivalis* (Lépine et Progulske-Fox, 1996). *P.gingivalis* possède 8 hémagglutinines différentes déterminées génétiquement par les gènes « *hag* » (*hagA* à *hagE*) (Progulske-Fox et coll., 1989, 1995; Nelson et coll., 2003). Les hémagglutinines *hagA*, *hagB* et *hagC* ont été décrites par plusieurs études comme étant les hémagglutinines les plus virulentes (Bélanger et coll., 2012; Connolly et coll., 2017). De plus, il est reconnu que l'hémagglutinine *hagA* est impliquée dans l'adhérence de *P.gingivalis* sur les cellules épithéliales et endothéliales (Bélanger et coll., 2012).



- Lipopolysaccharide (LPS)

Par définition, en tant que bactérie anaérobie à Gram -, *P.gingivalis* exprime des lipopolysaccharides (LPS) à sa surface membranaire. Même si la fonction principale du LPS est d'induire la réponse pro-inflammatoire, ces protéines de surface jouent un rôle primordial dans l'intégration de *P.gingivalis* au biofilm dentaire.

Typiquement, un lipopolysaccharide est constitué de 3 parties : une partie lipidique dit lipide A qui réalise l'attache à la membrane externe de la bactérie, une partie centrale ou corps composée d'un oligosaccharide, et une partie terminale constitué d'un polysaccharide antigène O (Dixon et Darveau, 2005; Bostanci et Belibasakis, 2012) (figure 14).

Des modifications génotypiques concernant l'activité du gène *galE* ont montré qu'une réduction de son activité entraînait une diminution de la longueur du lipopolysaccharide et que le LPS réduit qui en résultait provoquait une augmentation significative de l'adhésion de *P.gingivalis* au biofilm dentaire (Nakao et coll., 2006).

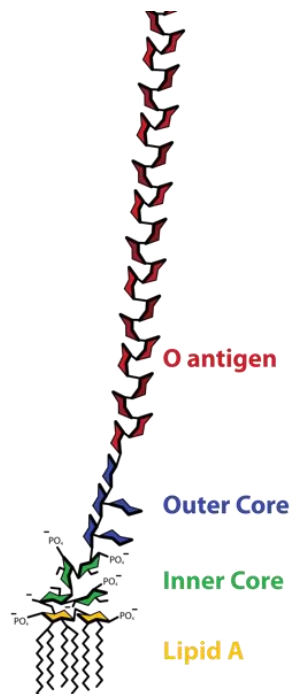


Figure 14 : représentation schématique d'un lipopolysaccharide (Mike JONES, 2010)

## 2.2.2. Facteurs de colonisation

- Phénomène de co-agrégation

Bien que *P.gingivalis* soit capable d'adhérer aux cellules épithéliales ou aux fibroblastes, cette bactérie est considérée comme un colonisateur tardif des poches parodontales et des sites gingivaux pathologiques. La co-agrégation est un phénomène qui a souvent été décrit chez *P.gingivalis* avec d'autres espèces bactériennes (figure 15). La co-agrégation est un mécanisme défini par la capacité d'une bactérie de servir de pont entre les surfaces dentaires et des espèces bactériennes non adhérentes : les formations en épis de maïs sont caractéristiques de ce phénomène (figure 16). Cette co-agrégation bactérienne inter-genre semble être la clé du développement d'un biofilm varié et complexe au sein des habitats de la cavité buccale, et apparaît comme une stratégie importante de la colonisation par les micro-organismes des sites gingivo-dentaires.

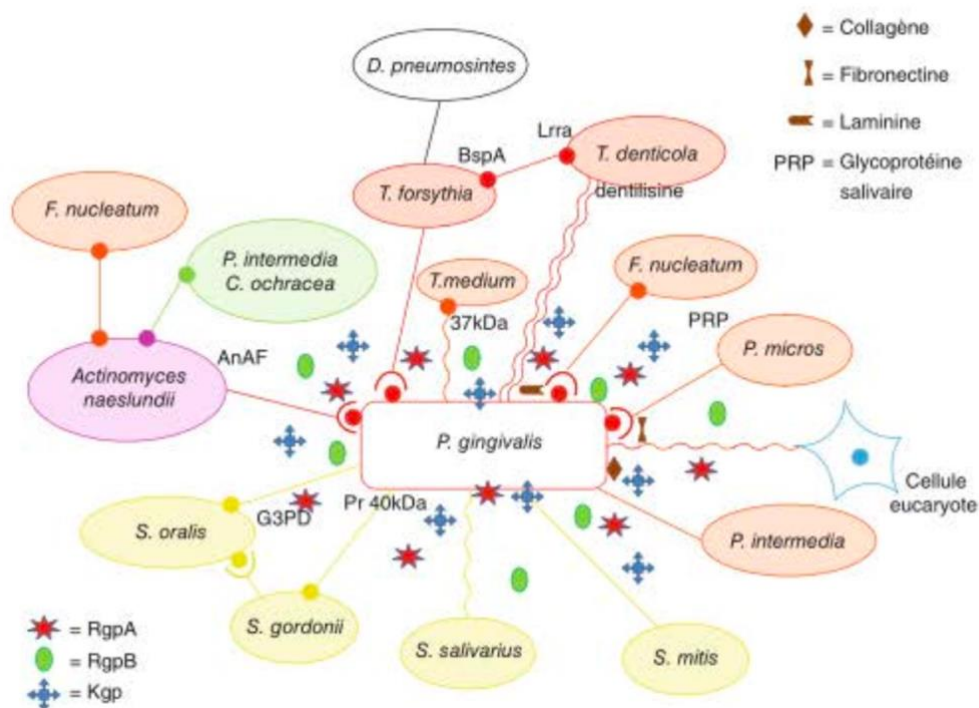


Figure 15 : représentation schématique des capacités d'adhérence et de co-agrégation de *P.gingivalis* (Bouchard et al, 2014)

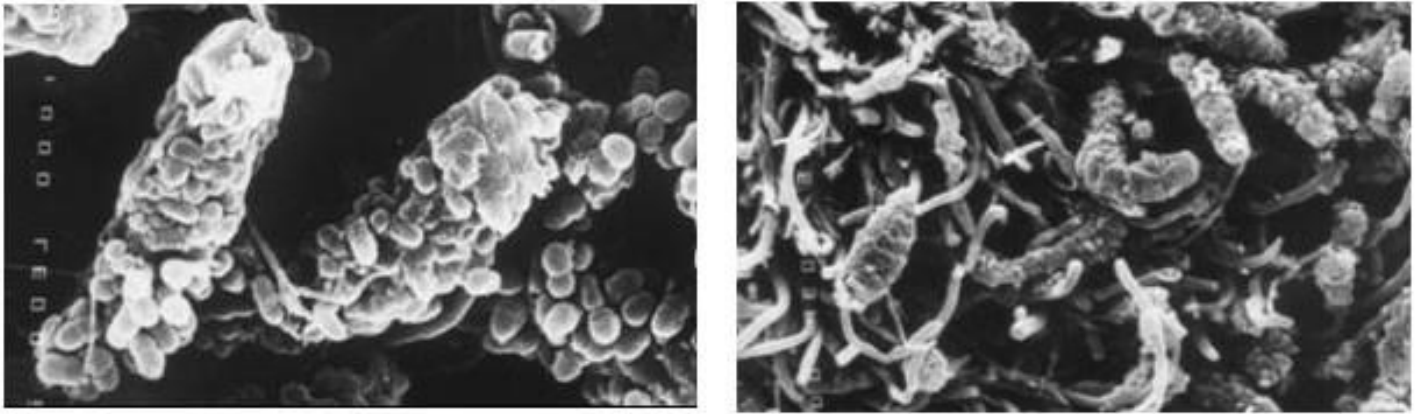


Figure 16 : structure en épis de maïs au cœur d'un échantillon de plaque dentaire visible au microscope électronique à balayage (Equipe Microbiologie, CIRM, 2012)

*P.gingivalis* peut notamment co-agrégier avec les bactéries du groupe streptocoques buccaux et *Fusobacterium nucleatum* (*F.nucleatum*). La plupart de ces liaisons sont thermosensibles et implique de nombreux ligands et récepteurs de surface incluant les *fimbriae* de *P.gingivalis*.

*P.gingivalis* co-agrégie préférentiellement à *Actinomyces Naeslundii* (*A.naeslundii*), premier colonisateur du biofilm dentaire (Li et coll., 2004). Cette interaction s'établit grâce à une molécule de type glycoprotéine AMAF. Cette dernière permet également les interactions avec d'autres bactéries comme *F.nucleatum* et *Capnocytophaga ochracea* (Bouchard et coll., 2014).

Aussi, cette capacité d'adhérence bactérienne hétérotypique permet à *P.gingivalis* de pouvoir être transporté par *T.denticola*, seule espèce mobile au sein du complexe rouge. Cela renforce alors le pouvoir colonisateur de *P.gingivalis*, capable de gagner de la profondeur au niveau des poches parodontales et d'atteindre des zones aux conditions anaérobies plus favorables à sa survie et à sa croissance. *P.gingivalis* et *T.denticola* interagissent par leurs *fimbriae*, les gingipaïnes et par l'intermédiaire d'une protéine appelée dentilisine, spécifique de *T.denticola* (Bouchard et coll., 2014).

- Modifications cellulaires et des protéines de surface de l'hôte

L'adhésion de *P.gingivalis* à la cellule hôte va contribuer à la modification des protéines de surface de l'hôte, mais aussi du cytosquelette et des complexes d'adhésion conduisant à une augmentation du flux calcique. En effet, l'activité des *fimbriae* va être augmentée par l'activité de l'arginine cystéine protéase (Bouchard et coll., 2014).

- Modifications du profil lipidique de la bactérie

Agnani et al ont montré que l'adhérence de *P.gingivalis* aux cellules épithéliales permettait à la bactérie de modifier son profil lipidique avec l'expression de nouveaux polypeptides. Ces derniers augmentent alors le pouvoir colonisateur de *P.gingivalis* (Agnani et coll., 2000).

### 2.2.3. Facteurs d'invasion

La virulence de *P.gingivalis* est renforcée par sa capacité à envahir les cellules épithéliales ou endothéliales et les fibroblastes, d'y survivre à l'intérieur et de s'y multiplier (Yilmaz, 2008). L'internalisation de la bactérie la protège définitivement des agressions extérieures et des mécanismes de défense humoraux. L'entrée de la bactérie parodontopathogène dans la cellule eucaryote non professionnelle de la phagocytose a été montrée pour les bactéries co-agrégées comme *P.gingivalis* et *F.nucleatum*. L'intégration serait à l'origine due à un mécanisme faisant intervenir le « long *fimbriae* » et les intégrines de la cellule hôte (Yilmaz et coll., 2002, 2003). Une fois internalisée, *P.gingivalis* entraîne une modification du cytosquelette de la cellule envahie par utilisation de l'actine, et la bactérie évite par ailleurs les lysosomes, inhibe l'apoptose de la cellule pour y survivre (Yilmaz et coll., 2008) ; en somme l'invasion constitue donc un réservoir de bactéries pathogènes qui pourrait être à l'origine des récurrences ou de la chronicité de la maladie parodontale.

#### 2.2.4. Facteurs de subversion/évitement de l'hôte

Dans la maladie parodontale, les bactéries induisent une réponse inflammatoire, laquelle est largement responsable des destructions tissulaires observées aux stades avancés de la pathologie. L'organisme induit cette réponse immuno-inflammatoire pour se défendre face aux agents pathogènes mais les bactéries du complexe rouge notamment possède des facteurs lui permettant d'échapper au contrôle voire d'inactiver certaines voies immuno-inflammatoires. On parle de subversion ou d'évitement de l'hôte.

- Subversion à l'immunité innée

L'immunité innée est la première ligne de défense de l'organisme face aux agents pathogènes. Elle agit de façon quasi immédiate après la reconnaissance des pathogènes par l'émission d'un signal danger spécifique ou non. L'immunité innée fait intervenir principalement des leucocytes circulants qui parviennent au site par diapédèse, ou des leucocytes faisant partie intégrante des tissus parodontaux. Parmi les leucocytes, les polynucléaires neutrophiles et les macrophages sont les plus actifs sur le terrain parodontal. Un infiltrat de neutrophiles se situe toujours dans le site parodontal infecté. L'infiltrat est principalement constitué de neutrophiles, de lymphocytes B et de plasmocytes. L'objectif des neutrophiles et des macrophages est d'éliminer les micro-organismes par phagocytose mais les bactéries parodontopathogènes comme *P.gingivalis* ont la capacité d'y échapper. *P.gingivalis* synthétise les gingipaïnes qui ont le pouvoir d'entraîner la dégranulation des neutrophiles les rendant inefficace et responsable de la libération extra-cellulaire de protéases, qui de façon synergique avec les protéases bactériennes, sont à l'origine de la destruction de la matrice extracellulaire tissulaire (Potempa et coll., 2000). Des études ont montré que les gingipaïnes pouvait cliver la liaison au formyl-méthionyl-leucyl-phenylalanine (FMLP) récepteur, conduisant à l'inactivation des neutrophiles et leur incapacité à reconnaître les pathogènes (Lala et coll., 1994). D'autres études ont prouvé que *P.gingivalis* pouvait par sa gingipaïne kgp parvenir à ralentir voire supprimer la migration des leucocytes au site infecté par la dégradation du récepteur C5a (C5aR) (Jagels et coll., 1996a, 1996b).

Les bactéries du complexe rouge comme *P.gingivalis* peuvent résister aux bêta-défensines produites par les cellules de l'hôte (Guo et coll., 2010).

Comme expliqué précédemment, *P.gingivalis* dispose de la capacité d'envahir les cellules et notamment les macrophages afin d'y survivre, de s'y multiplier et d'y détourner le fonctionnement. Cette invasion des cellules de défense immunitaire est un réel facteur de virulence déterminant de leur potentiel pathogénique, de leur prolifération et de leur survie à long terme.

Aussi, le lipopolysaccharide de *P.gingivalis* est considéré comme un motif pathogène reconnu par des récepteurs spécifiques des cellules immunitaires notamment les *Toll-Like Receptors* (TLR). Le LPS de *P.gingivalis* se lie spécifiquement au TLR4 et TLR2 et dispose de la capacité d'agir en puissant antagoniste ou agoniste léger de TLR4, conférant ainsi la faculté à *P.gingivalis* d'enrayer la réaction immunitaire et d'échapper à l'élimination.

- Inactivation de la voie du complément

Le système du complément est un ensemble de protéines qui jouent un rôle significatif dans l'immunité innée via 3 voies d'activation : la voie classique, la voie lectine et la voie alternative. La présence de bactéries au sein d'une poche parodontale peut activer le système du complément par la voie classique ou la voie alterne. L'activation de la protéine C3 varie selon la sévérité de l'atteinte parodontale et correspond au stade de la maladie. *P.gingivalis* dispose une activité protéolytique capable de dégrader les protéines C3, C4 et C5 mais aussi la possibilité d'inactiver le récepteur de la protéine C5a et C5b (Guo et coll., 2010).

- Inactivation de la cascade inflammatoire (cytokine, chémokines)

*P.gingivalis* dispose d'un arsenal de facteurs pour altérer la communication au sein du système immunitaire, avec notamment la capacité de déréguler la voie de signalisation des cytokines à l'origine de la cascade inflammatoire. *P.gingivalis* peut dégrader les cytokines pro-inflammatoires (notamment les interleukines (IL) IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6, IL-8 et IL-12 et TNF- $\alpha$ ) grâce aux gingipaïnes (Guo et coll., 2010). Cette dégradation résulte en une perturbation des réactions inflammatoires locales et une rupture du gradient de chémokines à proximité de la plaque sous-gingivale, avec pour conséquence une inhibition de l'afflux de leucocytes et donc l'installation des bactéries (Bouchard et coll., 2014).

- Subversion à l'immunité adaptative

Face à l'infection persistante, l'organisme répond plus tardivement par la réaction immunitaire dite adaptative. *P.gingivalis* semble engendrer une réaction de type Th2 qui se caractérise par la prolifération des lymphocytes B et leur différenciation en plasmocytes. Ces derniers vont alors produire des immunoglobulines, avec une proportion importante d'anticorps isotype IgG2 pour les infections à *P.gingivalis*. Ces immunoglobulines IgG2 sont principalement dirigées contre des polysaccharides (notamment le LPS de *P.gingivalis*) mais ne permettent pas une défense optimale contre ces antigènes et ainsi contre les bactéries qui les portent. De plus, les gingipaïnes de *P.gingivalis* ont la capacité de dégrader ces immunoglobulines, ce qui affaiblit cette voie de défense.

*P. gingivalis* agit directement sur la différenciation de la lignée T en augmentant l'expression d'IL-2 (Khalaf et Bengtsson, 2012). La fonction des lymphocytes T est également perturbée par la capacité des gingipaïnes à cliver les co-récepteurs CD4 et CD8 sur les lymphocytes (Kitamura et coll., 2002).

Finalement, *P.gingivalis* consolide sa survie par son internalisation et l'invasion des cellules eucaryotes notamment au sein des macrophages et des cellules dendritiques *Natural Killer* (NK).

### 2.2.5. Facteurs de destruction

Les bactéries du complexe rouge sont des bactéries dites asaccharolytiques et requièrent donc des peptides et des acides aminés, nutriments essentiels à leur survie et leur prolifération. Ainsi, les bactéries entrent en compétition pour les nutriments disponibles dans l'environnement de l'hôte.

Ce sont principalement les protéases de *P.gingivalis*, les gingipaïnes, qui subviennent aux besoins nutritionnels de la bactérie. Ces cystéines protéases dégradent les collagènes de types I et IV (respectivement composant les tissus conjonctifs et des membranes basales) et les protéines de la matrice extracellulaire comme le fibrinogène et la laminine. Les gingipaïnes sont responsables d'au moins 85% des activités protéolytiques extracellulaires et de 99% des activités amydotiques dites *trypsin-like* (Bouchard et coll., 2014).

*P.gingivalis* possède d'autres protéases à cystéine dont deux collagénases et une enzyme homologue de l'exotoxine SpeB de *S.pyogenes*. *P.gingivalis* aurait également dans son arsenal des protéases à sérine.

*P.gingivalis* possède également des enzymes responsables de la dégradation de molécules non protéiques comme la phospholipase A, les phosphatases alcaline et acide, les nucléases, la hyaluronidase, la chondroïtine sulfatase et l'héparinase. Aussi, nous avons vu précédemment que *P.gingivalis* exprime des hémagglutinines et possèdent des activités hémolytiques afin d'acquérir l'hémoglobine, source de fer essentielle à la survie et la croissance de la bactérie. *In vivo*, l'hémine est obtenue par protéolyse de l'hémoglobine et des protéines de transport de l'hème, notamment la transferrine, par les gingipaïnes.



## 2.3. Pathogénicité de *Porphyromonas gingivalis*

### 2.3.1. Au niveau de la sphère orale

*P.gingivalis* porte le statut de bactérie parodontopathogène majeur. Elle a été décrite à de nombreuses reprises comme l'espèce bactérienne principalement impliquée dans l'étiologie des parodontopathies (Byrne et coll., 2009; Hajishengallis et Lamont, 2012; Bugueno et coll., 2016).

Cette bactérie a été retrouvée dans 85,75% des échantillons de plaque sous-gingivale de patients atteints de parodontite chronique (Rafiei et coll., 2018).

L'ensemble des études s'accordent à dire que les taux sériques d'anticorps anti-*P.gingivalis* sont plus élevés chez les patients atteints de parodontite que chez les patients sains (Casarin et coll., 2010).

Par ailleurs, une méta-analyse a récemment mis en évidence les données actuelles sur le pouvoir cancérigène de *P.gingivalis* au niveau de la cavité buccale. Il semblerait que *P.gingivalis* puisse jouer différents rôles au sein du processus de transformation maligne dans le cas du carcinome épidermoïde (Lafuente Ibáñez de Mendoza et coll., 2020).

### 2.3.2. Au niveau systémique

Depuis plus d'une décennie maintenant, il a été prouvé que *P.gingivalis* avait un impact à distance de la cavité buccale. De nombreuses études épidémiologiques ont montré une association significative entre *P.gingivalis* et certaines maladies systémiques. Des études expérimentales ont alors été massivement développées sur des modèles murins et sont encore en cours pour essayer de déterminer les mécanismes à l'origine de cette association. Même si les mécanismes ne sont pas encore tous élucidés à ce jour, *P.gingivalis* serait une étiologie possible ou participerait à la progression de pathologies comme : l'athérosclérose et les maladies cardio-vasculaires, les maladies respiratoires, la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, la polyarthrite rhumatoïde ou encore des cancers de la sphère oro-faciale.

Pour les maladies respiratoires par exemple, le biofilm dentaire est considéré comme un réservoir de pathogènes oraux, environnement favorable sur lesquels peuvent se greffer des pathogènes respiratoires comme des pneumocoques. Ceux-ci vont ensuite se détacher, s'infiltrer dans les sécrétions orales et vont être aspirées pour se retrouver dans l'arbre respiratoire. Des bactéries parodontopathogènes comme celles du complexe rouge constituent de véritables réservoir de pathogènes oraux et respiratoires pouvant augmenter le risque de maladies respiratoires (Scannapieco, 1999)

Pour la plupart des autres associations, il s'agit essentiellement des bactéries du complexe rouge qui usent de leur pouvoir de virulence expliqués ci-dessus pour définir le lien rationnel biologique systémique. Les bactéries du complexe rouge dont *P.gingivalis* ont la capacité d'envahir certains types de cellules leur permettant d'être transportés par le sang vers des sites distants comme les zones articulaires, le cerveau ou encore les reins par exemple. Une fois ces sites atteints, les bactéries ont la capacité d'adhérer aux cellules de l'organe cible, de les envahir et de s'y multiplier. Parallèlement, les constituants bactériens dont le LPS, les endotoxines ou certaines molécules d'adhésion jouent des rôles spécifiques pro-inflammatoires développant une réaction immuno-inflammatoire exacerbée sur le site cible.

Aussi, la réaction immuno-inflammatoire engendrée localement au niveau parodontal peut induire une inflammation systémique bas grade pouvant initier certaines autres pathologies inflammatoires. Ainsi, on retiendra que la bactériémie directe imposée par le pouvoir invasif de *P.gingivalis* avec des constituants comme son LPS ou des gingipaïnes retrouvés dans des tissus cérébraux ou respiratoires, ou la réaction immuno-inflammatoire engendrée par l'infection parodontale sont les mécanismes privilégiés (Fiorillo et coll., 2019; Mei et coll., 2020).

D'autre part, dans l'association entre maladies parodontales et polyarthrite rhumatoïde, *P.gingivalis* jouerait un rôle spécifique par sa capacité à citrulliner une protéine bactérienne, l'énoïase, par des enzymes spécifiques propres à *P.gingivalis* appelées peptidyl-arginine-désiminases (PAD). L'énoïase possédant un homologue humain, il s'établit une réaction immunitaire croisée antigène-anticorps qui pourrait initier le développement de la polyarthrite rhumatoïde (Mangat et coll., 2010; de Smit et coll., 2011).

### 3. ATHEROSCLEROSE, LA GENESE DES MALADIES CARDIO-VASCULAIRES

#### 3.1. Définition de l'athérosclérose

La première définition non restrictive de l'athérosclérose fut établie par un groupe d'études officiant pour l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) dans les années 1950. Ils définissent cette pathologie telle « une association variable de remaniements de l'intima des artères (en tant que distinctes des artérioles) consistant en une accumulation focale de lipides, de glucides complexes, de sang et de produits sanguins, de tissu fibreux et de dépôts de calcium, le tout accompagné de modifications de la média » (OMS, 1957).

Le groupe d'étude a délibérément cherché « à différencier ce processus des remaniements artériolaires dus à hypertension, à l'épaississement diffus de l'intima, de la sclérose du type Mönckeberg et des modifications artérielles d'origine infectieuse ou allergique. » C'est pourquoi il est aujourd'hui convenu que cette définition ne concerne que les artères de gros et moyens calibres dont l'aorte, les artères coronaires, les artères carotides, les artères des membres inférieurs (figure 17).

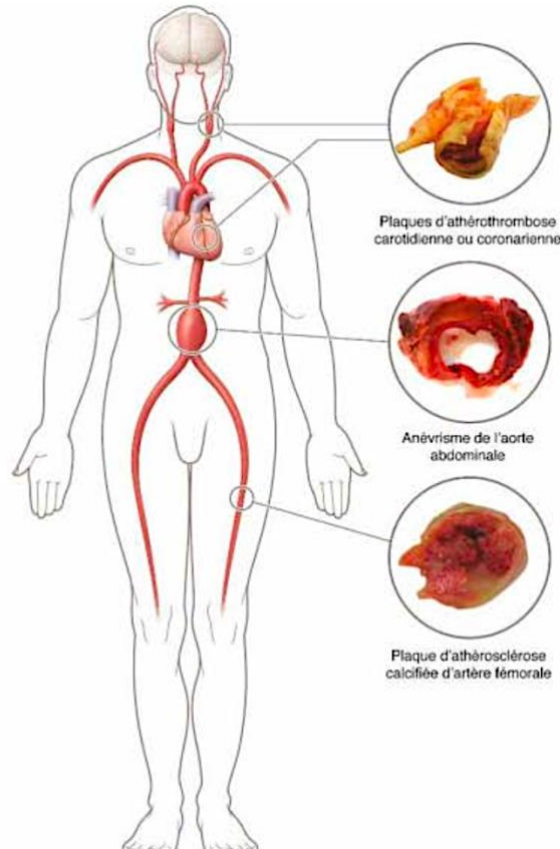


Figure 17 : principales localisations de l'athéromatose chez l'Homme (Olivier MEILHAC, Inserm, 2018)

Il convient également, d'un point de vue anatomopathologique, de différencier l'athérosclérose de l'artériosclérose qui est un processus physiologique, non causé par un phénomène lipidique, de vieillissement cellulaire des artères débutant dès la vie embryonnaire.

La définition de l'athérosclérose fait aujourd'hui consensus et est reprise par les plus grandes associations de cardiologie comme la Fédération Française de Cardiologie ou l'*American Heart Association*.

L'athérosclérose est une maladie extrêmement fréquente, notamment dans les pays industrialisés, dont les répercussions cliniques sont très variables (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, embolie, thrombose, etc.) : il s'agit donc d'un problème majeur de santé publique. En tant que telle, il n'est pas possible de quantifier le nombre de personnes atteints d'athérosclérose mais il s'avère important d'évaluer ses retentissements dans la population par son implication dans les maladies cardio-vasculaires. Selon l'OMS, les maladies cardio-vasculaires sont responsables de plus de 31 % de la mortalité, constituant ainsi la première cause de décès au monde. En France, elles arrivent en seconde position après le cancer, avec près de 150 000 morts par an. L'athérosclérose est l'une des causes principales d'infarctus du myocarde (120 000 cas par an), d'accidents vasculaires cérébraux (150 000 victimes par an) (OMS, 2017).

### **3.2. Facteurs de risque de l'athérosclérose**

Les pathologies chroniques comme les maladies cardio-vasculaires ou les maladies parodontales sont des maladies dites multifactorielles, sous l'influence de plusieurs facteurs, modifiables ou non modifiables, acquis et innés, environnementaux et non environnementaux, appelés facteurs ou indicateurs de risque.

L'intérêt de déterminer ces facteurs de risque est, à l'échelle du malade, de pouvoir les contrôler voire les supprimer contribuant ainsi à la prévention ou au traitement de la maladie. A l'échelle épidémiologique, l'identification des facteurs de risque permet de définir les groupes à fort risque d'exposition et de proposer des politiques de santé publique.

Plusieurs facteurs de risque ont été identifiés et sont désormais reconnus comme responsables de l'augmentation de l'incidence de l'athérosclérose. D'autres sont encore en cours d'évaluation. Fréquemment associés, les différentes combinaisons possibles de ces facteurs montrent une augmentation exponentielle du risque d'athérosclérose et non pas une addition : c'est-à-dire que chaque facteur de risque augmente le risque provoqué par les autres et réciproquement.

### 3.2.1. Facteurs de risque modifiables

Les facteurs de risque dit modifiables sont ceux sur lesquels l'individu peut agir. Ils concernent ses habitudes de vie et son environnement.

- Tabagisme

Il s'agit du facteur de risque majeur des maladies cardio-vasculaires, en plus de son pouvoir cancérigène, quel que soit le type de tabagisme (actif ou passif) (Siasos et coll., 2014).

Plusieurs mécanismes sont à l'origine du pouvoir athérogène du tabagisme (Messner et Bernhard, 2014) :

- l'augmentation de la perméabilité de l'endothélium vasculaire aux lipoprotéines
- la nicotine favorise la stagnation des lipoprotéines au sein de la paroi vasculaire
- un rôle thrombotique par son effet de production de thromboxane A2 et une augmentation de l'agrégation des plaquettes
- la diminution de l'HDL cholestérol (bon cholestérol)

Les effets délétères du tabac sont liés à la quantité quotidienne de tabac consommée par jour, à l'âge de début et à la durée de l'exposition. C'est pourquoi l'évaluation de l'exposition au tabac s'établit en nombre de paquets/années (nombre de paquets consommés par jour multiplié par le nombre d'années de consommation). Le risque augmente de façon linéaire avec l'augmentation du nombre de paquets/année mais l'arrêt du tabac induit la diminution linéaire de ce même risque cardiovasculaire.

- Les dyslipidémies

Avec le tabagisme, c'est le deuxième facteur de risque le plus important pour les maladies cardio-vasculaires.

Le cholestérol est un lipide essentiel au bon fonctionnement de l'organisme, puisqu'il compose et maintient la membrane d'une grande partie des cellules de notre corps et participe à la synthèse de certaines hormones fondamentales. Fabriqué par le foie en majeure partie, le cholestérol est aussi apporté par les acides gras alimentaires. Deux principales molécules sont responsables du transport du cholestérol dans le sang : les lipoprotéines de faible densité (LDL-cholestérol) et les lipoprotéines de haute densité (HDL-cholestérol). Les triglycérides sont un autre type de lipides synthétisés par le foie ou apportés par l'alimentation (alcool ou aliments sucrés) (Fédération Française de Cardiologie, 2016a) (figure 18).

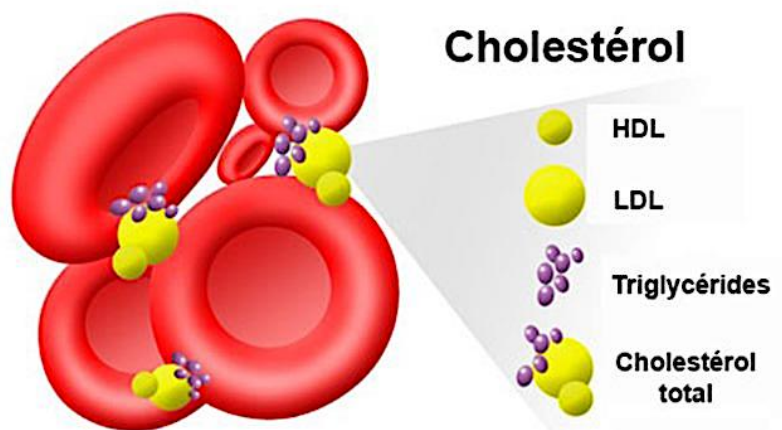


Figure 18 : représentation schématique des lipides sanguins

Le bilan lipidique individuel est obtenu à la suite d'un prélèvement sanguin réalisé à *jeun* et évalue le cholestérol total, le taux respectif de LDL, HDL et triglycérides dans le sang. Au niveau individuel, on considère qu'une augmentation du taux de LDL-cholestérol est délétère sur le plan cardiovasculaire (FERENCE et coll., 2017). La diminution du taux de HDL-cholestérol est aussi un facteur de risque indépendant de maladie cardiovasculaire. A l'inverse, l'élévation du HDL-cholestérol est protectrice.

Les travaux conjoints récents de l'ESC et de l'EAS en 2019 ont permis d'actualiser les recommandations concernant la prise en charge et les cibles thérapeutiques dans le traitement des dyslipidémies. Ainsi, il a été défini des catégories de patients selon le risque cardiovasculaire (de très élevé à faible) et la valeur cible de la concentration sanguine de LDL varie selon ces catégories (Mach et coll., 2020) (tableau 6).

Catégorie de risque	Valeurs cibles de LDL-C(début avec un LDL-C non traité)	
	2016	2019
Très élevé	<1,8 mmol/l ou diminution > 50% si LDL-C de 1,8 – 3,5 mmol/l	<1,4 mmol/l et diminution ≥ 50%
Élevé	<2,6 mmol/l ou diminution > 50% si LDL-C de 2,6 – 5,2 mmol/l	<1,8 mmol/l et diminution ≥ 50%
Modéré	<3,0 mmol/l	<2,6 mmol/l
Faible	<3,0 mmol/l	<3,0 mmol/l

Tableau 6 : Cibles thérapeutiques recommandées pour le cholestérol-LDL (LDL-C): principaux changements 2019 vs 2016 (ECS, EAS, 2019)

L'association entre dyslipidémie et athérosclérose suit une courbe exponentielle sans seuil et ce indépendamment du sexe ou du pays étudié. Cela a été démontré par plusieurs études épidémiologiques, dont celle de Framingham (Dawber et coll., 1957). L'hypertriglycéridémie ne constitue pas un facteur de risque en tant que tel car elle ne participe pas à la formation des lésions athéromateuses. Mais cette perturbation du bilan lipidique va potentialiser d'autres facteurs de risque comme l'obésité, l'hypertension artérielle (HTA) et diminuer le taux de HDL.

L'hypercholestérolémie est principalement causée par un déséquilibre des apports alimentaires, notamment un excès d'apports en acides gras saturés. On parle de dyslipidémie primaire. Pour autant, il existe une prédisposition génétique aux dyslipidémies chez des sujets jeunes présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote (1/1 000 000 individus) ou hétérozygote (1/500). Aussi, certaines dyslipidémies sont secondaires à une affection initiale comme une pathologie thyroïdienne ou rénale (Sanchez, 2017).

- L'hypertension artérielle (HTA)

L'hypertension artérielle est une pathologie chronique caractérisée par une pression artérielle anormalement élevée. Cette maladie touche 1 adulte sur 3 et seulement la moitié en a connaissance puisque cette maladie est silencieuse et se développe bien souvent sans symptômes. L'hypertension artérielle (HTA) se définit par une pression artérielle systolique (PAS) habituellement supérieure ou égale à 140 mmHg et/ou une pression artérielle diastolique (PAD) supérieure ou égale à 90 mmHg (Fédération française de Cardiologie, 2016b).

L'augmentation de la pression artérielle impacte principalement trois niveaux de l'organisme : cérébral (AVC, démence), cardiaque (insuffisance coronaire et cardiaque) et rénal. La pression artérielle augmentée participe au développement de l'athérosclérose car le flux sanguin turbulent, amené par une pression excessive, favorise la production de matrice extracellulaire et l'adhésion de monocytes circulant à la surface de l'endothélium.

- Le régime alimentaire

Après le tabac, le régime alimentaire est considéré comme le facteur de risque comportemental le plus important, surtout dans le déterminisme du risque coronaire. Le pouvoir athérogène du régime alimentaire agit sur la modification de plusieurs facteurs intimement liés aux nutriments ingérés tels que les lipides, la glycémie, l'hypertension artérielle. Le régime alimentaire est étroitement relié à d'autres facteurs de risques comme l'obésité ou le syndrome métabolique.

Dans l'alimentation quotidienne, c'est la consommation excessive d'acides gras saturés qui est athérogène puisqu'elle augmente le LDL-cholestérol. On retrouve principalement des acides gras saturés dans les graisses d'origine animale telles que le beurre, la crème fraîche, les fromages, les viandes, excepté celles issues des poissons. On les trouve également dans certaines huiles végétales tropicales (huile de palme, par exemple) et dans les produits alimentaires industriels fabriqués à partir de ces sources de gras comme les pâtisseries, les charcuteries ou les produits laitiers gras (ANSES, 2021). En cela, le régime méditerranéen (pauvre en acides gras saturés et riche en acides gras insaturés) est associé à un risque cardiovasculaire plus faible et à une espérance de vie plus longue.



Le régime alimentaire est sûrement le facteur modifiable prédominant dans la prévention et le traitement de l'athérosclérose. Puisque facilement accessible, la mise en place d'un régime alimentaire adapté, défini par une diététicienne, est une mesure majeure de prévention (Torres et coll., 2015).

- Le diabète

Le diagnostic du diabète est actuellement posé après une glycémie à jeun  $\geq$  à 7 mmol/l (1,26 g/l) à 2 reprises. On reconnaît aujourd'hui deux types permanents de diabète qui diffèrent par leur physiopathologie et le type de population qu'ils affectent ainsi qu'un type passager appelé diabète gestationnel chez les femmes enceintes.

Le diabète de type I ou insulino-dépendant est une pathologie auto-immune, touchant les individus dès le plus jeune âge, provenant d'une destruction auto-immune des cellules pancréatiques bêta des îlots de Langerhans qui produisent l'insuline. Le traitement consiste en une supplémentation quotidienne d'insuline.

Le diabète de type II ou non insulino-dépendant touche une population plus âgée et résulte d'une mauvaise utilisation de l'insuline. Causée par une alimentation déséquilibrée et des prédispositions génétiques, la physiopathologie repose sur une baisse progressive de sensibilité des cellules à l'insuline puis à une baisse de production d'insuline par épuisement cellulaire. Le diabète de type II est fréquemment associé à d'autres facteurs de risque (HTA, dyslipidémie, obésité androïde).

Peu importe le type, le diabète est un facteur de risque majeur cardio-vasculaire. En effet, cette pathologie modifie le profil lipidique du patient en augmentant les triglycérides et en diminuant les HDL, tout en favorisant l'oxydation des LDL qui adoptent un pouvoir beaucoup plus athérogène.

Un bon équilibre diabétique permet également de limiter les complications microangiopathiques et macroangiopathiques, ainsi que l'effet pro-agrégant plaquettaire. Il faut noter également que la glycation des apolipoprotéines circulantes et des protéines constituant la matrice extracellulaire constitue un effet délétère par rigidification vasculaire (Bodegard et coll., 2013).

- Surpoids, obésité et syndrome métabolique

Le surpoids et l'obésité sont des maladies chroniques dues à un déséquilibre énergétique entre apports et dépenses caloriques. Un excès d'apport d'origine alimentaire à la fois quantitatif et qualitatif (excès de graisses et de sucres) associé à d'autres facteurs qui favorisent la prise de poids et l'insuffisance des dépenses : niveau d'activité physique insuffisant, sédentarité, quantité insuffisante de sommeil, facteurs génétiques et non modifiables.

L'indice de masse corporelle (IMC) correspond au poids corporel en kilogrammes divisé par la taille en mètre au carré (kg/m<sup>2</sup>). L'IMC est prédictif du pourcentage de masse grasse corporelle et des risques pour la santé. Les normales sont de 20 à 25 chez l'homme et de 19 à 24 chez la femme. On parle de surpoids lorsque l'IMC est supérieur à 25 et d'obésité au-delà de 30. L'obésité est dite morbide pour des IMC supérieur à 40 (figure 19).

**Table d'indice de masse corporelle (IMC)**

L'indice de masse corporelle (IMC) permet d'estimer l'excès de masse grasse dans le corps et de définir la corpulence. Plus l'IMC augmente et plus les risques liés à l'obésité sont importants. Pour le calculer, il suffit de diviser le poids (en kg) par la taille (en mètres) au carré.  $IMC (kg/m^2) = poids (kg) / taille (m) \times taille (m)$

Taille (en mètres)	2,10	1,98	1,96	1,94	1,92	1,90	1,88	1,86	1,84	1,82	1,80	1,78	1,76	1,74	1,72	1,70	1,68	1,66	1,64	1,62	1,60	1,58	1,56	1,54	1,52	1,50																										
2,10	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14																									
2,08	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14																									
2,06	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14																									
2,04	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14																									
2,02	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15																									
2,00	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15																									
1,98	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15																									
1,96	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16																									
1,94	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16																									
1,92	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16																									
1,90	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17																									
1,88	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17																									
1,86	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17																									
1,84	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18																									
1,82	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18																									
1,80	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19																									
1,78	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19																									
1,76	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19																									
1,74	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20																									
1,72	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20																									
1,70	21	21	21	21	21	21	21	21	21	21	21	21	21	21	21	21	21	21	21	21	21	21	21	21	21	21	21																									
1,68	21	21	21	21	21	21	21	21	21	21	21	21	21	21	21	21	21	21	21	21	21	21	21	21	21	21	21																									
1,66	22	22	22	22	22	22	22	22	22	22	22	22	22	22	22	22	22	22	22	22	22	22	22	22	22	22	22																									
1,64	22	22	22	22	22	22	22	22	22	22	22	22	22	22	22	22	22	22	22	22	22	22	22	22	22	22	22																									
1,62	23	23	23	23	23	23	23	23	23	23	23	23	23	23	23	23	23	23	23	23	23	23	23	23	23	23	23																									
1,60	23	23	23	23	23	23	23	23	23	23	23	23	23	23	23	23	23	23	23	23	23	23	23	23	23	23	23																									
1,58	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24																									
1,56	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25																									
1,54	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25																									
1,52	26	26	26	26	26	26	26	26	26	26	26	26	26	26	26	26	26	26	26	26	26	26	26	26	26	26	26																									
1,50	27	27	27	27	27	27	27	27	27	27	27	27	27	27	27	27	27	27	27	27	27	27	27	27	27	27	27																									
	60	62	64	66	68	70	72	74	76	78	80	82	84	86	88	90	92	94	96	98	100	102	104	106	108	110	112	114	116	118	120	122	124	126	128	130	132	134	136	138	140	142	144	146	148	150	152	154	156	158	160	162

Classification de l'IMC <sup>1</sup>	
	IMC en kg/m <sup>2</sup>
Poids normal	18,5-24,9
Surpoids	25-29,9
Obésité classe I	30-34,9
Obésité classe II (sévère)	35-39,9
Obésité classe III (massive)	≥ 40

Figure 19 : Table d'indice de masse corporelle (IMC) (HAS, 2009)

Par ailleurs, cette obésité peut être de type gynoïde ou androïde. C'est la répartition androïde des graisses, avec l'augmentation de la masse grasse intra-abdominale, qui augmente le plus le risque cardiovasculaire. Elle est estimée par la mesure de la circonférence abdominale au niveau de l'ombilic (< 102 cm chez l'homme et < 88 cm chez la femme).

Selon une étude réalisée en 2012 par l'institut Roche, 32,3% des Français adultes de 18 ans et plus sont en surpoids ( $25 \leq \text{IMC} < 30 \text{ kg/m}^2$ ) et 15% présentent une obésité ( $\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ), soit une augmentation de 0,5% par rapport à l'étude de 2009 (ObÉpi et Inserm, 2012).

Le lien de causalité entre obésité et athérosclérose faisait appel à divers mécanismes dont la dysfonction endothéliale, la dysfonction lipidique, le déséquilibre des adipocytokines et l'activation de l'inflammasome, un complexe multiprotéique impliqué dans l'immunité innée exprimé au niveau des cellules granulocytaires. L'obésité est provoquée par un déséquilibre lipidique notamment en acides gras saturés et insaturés et l'obésité elle-même maintient ce déséquilibre. Or, les lipides étant au centre de l'athérogenèse, il en résulte que les apports excessifs de lipides saturés renforcent le pouvoir athérogène du LDL-cholestérol et sa quantité pathologique. Par ailleurs, l'obésité est définie comme une pathologie inflammatoire chronique à bras grade, et ce faisant, elle induit la production de molécules pro-inflammatoires et l'activation de l'inflammasome NLRP3 des macrophages infiltrant les tissus et la synthèse de l'IL-1 $\beta$ . L'activation de ces médiateurs pro-inflammatoires peut initier mais surtout entretenir la composante immuno-inflammatoire participant à l'athérogenèse (Amati et coll., 2007; Zheng et coll., 2013; Esser et coll., 2014).

Le syndrome métabolique est une pathologie chronique qui regroupe de façon synergique des facteurs de risque.

Il est défini par l'association d'au moins trois facteurs de risque parmi les suivants :

- tour de taille >102 cm chez l'homme et >88cm chez la femme ;
- triglycérides  $\geq 150 \text{ mg/dL}$  ;
- HDL-cholestérol < 40mg/dL chez l'homme et <50mg/dL chez la femme ;
- PA  $\geq 130 / \geq 85 \text{ mmHg}$  ;
- glycémie à jeun  $\geq 100 \text{ mg/dL}$ .

Les sujets avec une obésité abdominale associée à un syndrome métabolique présentent un profil athérogène pro-thrombotique et inflammatoire marqué, par multiplication des facteurs de risque qui se potentialisent (Grundy, 2002).

- Sédentarité

La pratique d'une activité sportive est un facteur important dans la prévention primaire des maladies cardiovasculaires et respiratoires. En effet, cela permet d'augmenter la capacité cardio-respiratoire et en prévention secondaire de renforcer le développement du phénomène de collatéralité. Ce dernier consiste en un processus de suppléance adaptatif en réponse à une obstruction circulatoire partielle ou totale. Il s'agit d'une anastomose entre des vaisseaux artériels ou veineux permettant d'assurer la perfusion cardiaque du territoire en aval. La circulation collatérale s'opère, dans un premier temps sur des anastomoses déjà présentes par la dilatation de vaisseaux de petite taille déjà existants, et puis dans un second temps grâce à un mécanisme d'angiogenèse à l'origine de nouveaux vaisseaux (Cardiologie Pratique, 2012). Des travaux récents ont permis de montrer que l'activité physique renforce ce phénomène par le renforcement de la voie fonctionnelle du monoxyde d'azote libéré par les contraintes de cisaillement du débit sanguin augmenté contre les parois vasculaires lors de l'activité physique (Schirmer et coll., 2015).

L'activité physique modifie certains autres facteurs de risque (maintien d'un poids normal, diminution de la consommation de tabac et modification du régime alimentaire). Par ailleurs, l'activité physique diminue le LDL-cholestérol, augmente le HDL-cholestérol, diminue la pression artérielle. Il faut aussi signaler que l'exercice physique va renforcer le métabolisme basal notamment dans le cadre du diabète où cela permet de lutter contre l'hyperglycémie et augmente la sensibilité des cellules à l'insuline.

Les recommandations actuelles de l'OMS concernant des adultes de 18 ans et plus sont de limiter le temps de sédentarité par une activité physique quelle qu'en soit l'intensité et de consacrer 150 à 300 minutes par semaine à une activité d'endurance d'intensité modérée ou pratiquer au moins 75 à 150 minutes d'activité d'endurance d'intensité soutenue (OMS, 2020).

- La consommation d'alcool

La consommation d'alcool est un facteur singulier. Les consommateurs modérés d'alcool, indépendamment du type d'alcool (10 à 30 g/j d'éthanol chez l'homme et 10 à 20 g/j chez la femme) voient leur risque de mortalité cardiovasculaire diminuer. Le lien entre la consommation d'alcool et la mortalité globale suit une courbe en U. Cette dernière suggère que les non-consommateurs d'alcool ont une mortalité supérieure à celle des consommateurs modérés. Les consommations importantes sont classiquement associées à une mortalité importante. L'alcool augmenterait le HDL-cholestérol protecteur et serait antiagrégant.

En revanche, la consommation excessive d'alcool est susceptible d'augmenter la pression artérielle, le poids et les triglycérides et le risque de cancer des voies aérodigestives. Cela en fait un facteur de risque d'athérosclérose.

- Stress et troubles psycho-sociaux

Le stress et les états psycho-sociaux sont des facteurs de risques indéniables des maladies cardiovasculaires (Steptoe et Kivimäki, 2012). En effet, un état dépressif ou de stress chronique peut causer des dommages irréversibles tels que des fissures endothéliales et le recrutement de macrophages et de médiateurs pro-inflammatoires. Ce mécanisme fait intervenir plusieurs variables dont l'inflammation, la fonction endothéliale et le système lipidique (Yao et coll., 2019).

Il semble que l'environnement professionnel le plus stressant soit celui qui impose des contraintes de productivité et de temps sur lesquels l'employé a peu de possibilité de décision. Ainsi, en France, le risque coronaire d'un employé non spécialisé est 4 fois supérieur à celui d'un chef d'entreprise. Les facteurs psychosociaux sont étroitement reliés avec d'autres facteurs comportementaux (tabac, consommation d'alcool et régime alimentaire).

- Infections virales (Cytomégalovirus, Herpès, Virus de l'Immunodéficience Humaine) et bactériennes (*Helicobacter Pylori*, *Clamidia pneumoniae*, maladies parodontales)

De nombreuses études ont rapporté la coexistence, chez les patients, des maladies cardiovasculaires et d'infections virales ou bactériennes. La réalité d'un lien causal fut d'abord discréditée par l'existence de facteurs de risques communs.

Cependant, de récentes études s'efforcent de prouver la validité d'une association significative entre infections virales ou bactériennes et l'initiation ou le développement de l'athérosclérose. Il semblerait que le pathogène considéré (virus ou bactérie) puisse initier ou aggraver le processus d'athérosclérose par deux mécanismes : soit directement par infection des cellules vasculaires et l'endothélium ; soit indirectement par le processus inflammatoire et ses signaux pro-inflammatoires engendrés par l'infection (Du et coll., 2018; Hemmat et coll., 2018; Hsue et Waters, 2019; Shah, 2019; Li et coll., 2020; Szwed et coll., 2021). Récemment, une étude multicentrique de type essai randomisé a montré que la vaccination contre le virus de la grippe après un épisode d'IDM diminue les risques de récurrence (Fröbert et coll., 2021). Cette étude permet d'appuyer la véracité du lien entre virus et maladies cardio-vasculaires.

### 3.2.2. Non modifiables

Les facteurs de risque non modifiables sont dits constitutionnels et sont prédéterminés génétiquement.

- Age

Les lésions d'athérosclérose apparaissent très précocement et s'aggravent avec l'âge. Elles intéressent chronologiquement les niveaux aortique, coronarien puis carotidien. Ce processus physiologique de vieillissement cellulaire est le principe même du facteur de risque causé par l'âge. Aussi, l'âge est un facteur de risque en ce qu'il reflète la durée d'exposition d'un individu aux autres facteurs de risque.

En ce qui concerne le risque cardiovasculaire, il augmente avec l'âge, il est majoré chez l'homme.

- Sexe

L'homme a un risque d'athérosclérose beaucoup plus élevé que la femme : sur 100 infarctus, seulement 20 surviennent chez la femme.

Cette différence est due au rôle des oestrogènes naturels qui agissent sur le profil lipidique, la sensibilité à l'insuline et sur la pression artérielle. Cette « protection » disparaît 10 à 15 ans après la ménopause et explique l'âge plus tardif de survenue des complications de l'athérosclérose chez la femme.

- Antécédents familiaux / hérédité

Les antécédents familiaux de maladie cardiovasculaire qui ont touché un ou plusieurs parents du premier degré sont un facteur de risque d'autant plus important que l'âge de survenue des événements a été précoce dans la famille (père < 55 ans et mère < 65 ans). Ces antécédents familiaux sont facilement accessibles à l'interrogatoire. Ils reflètent cependant à la fois une susceptibilité génétique et les habitudes de vie familiale (alimentaire par exemple). Dans le cas des maladies cardiovasculaires, la susceptibilité génétique est multifactorielle. Elle implique de nombreux gènes et de nombreuses interactions gène-gène et gène –environnement dans la détermination du risque.

- Ethnie

L'ethnie est un facteur de risque dans la mesure où l'origine ethnique amène à une culture singulière qui définit les modes de vie, les comportements et habitudes (Morris et coll., 2018).

### 3.2.3. Notion de multiplicité du risque

Il est aujourd'hui reconnu que les différents facteurs de risques peuvent coexister, bon nombre d'entre eux sont interdépendants, et leur association potentialise le risque de maladie cardio-vasculaire. On dit que le risque est multiplié lorsque les facteurs de risque s'additionnent. Afin de pouvoir prédire le risque et ainsi prévenir tout évènement indésirable, les récents travaux de l'ECS et de l'EAS ont permis d'actualiser l'outil SCORE2 (systematic coronary risk estimation). Cet outil est un calculateur en ligne disponible en deux variantes : l'une pour les pays sous-développés où le risque de décès cardio-vasculaire est élevé et une autre dans les pays industrialisés où ce risque est moindre. Ce SCORE2 permet de fournir le risque absolu à 10 ans (en %) de survenue d'un évènement athérosclérotique fatal (y compris mort subite cardiaque). Pour se faire, il est nécessaire de renseigner, l'âge, les antécédents familiaux, le statut tabagique et diabétique, les mesures de pression artérielle et les concentrations sanguines en LDL et parfois HDL. Selon le pourcentage obtenu, le patient est classé parmi l'une des 4 catégories de risque : faible, modéré, élevé ou très élevé (SCORE2 working group and ESC Cardiovascular risk collaboration et al., 2021).

## SCORE2 risk prediction algorithms

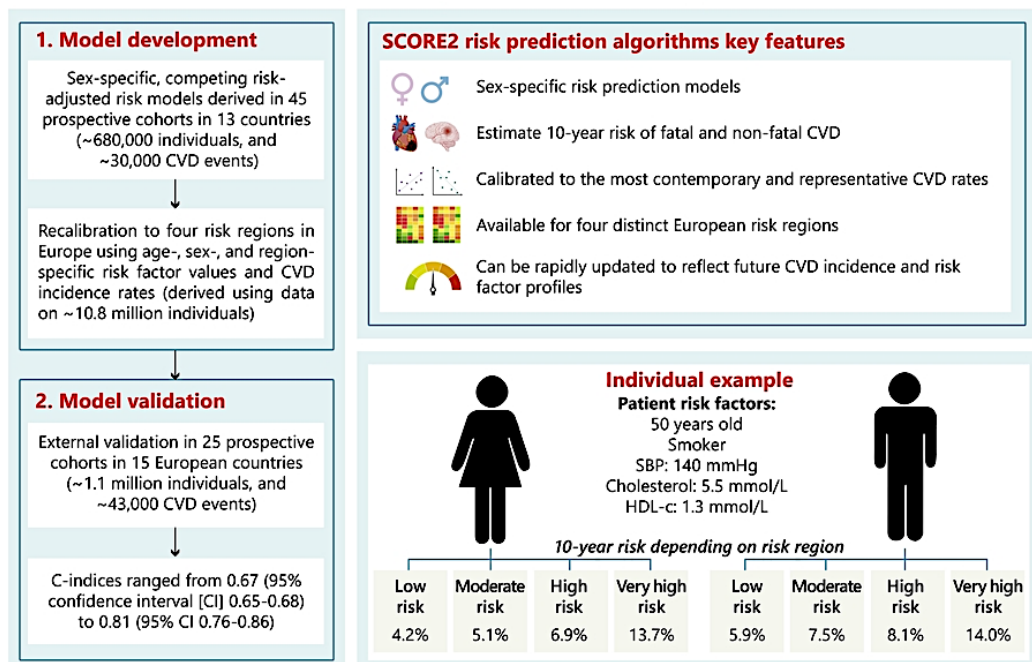


Figure 20 : représentation schématique du développement de l'algorithme SCORE2 et exemple d'application sur des populations européennes (ECS, 2021)



### 3.3. Physiopathologie de l'athérogenèse

Historiquement, trois grandes théories ont été élaborées pour tenter d'élucider le mécanisme à l'origine de l'athérogenèse (Capron, 1996) :

- La théorie de « l'agression » de Rudolph Virchow (1856) : l'athérosclérose ferait suite à une lésion de la paroi endothéliale qui permettrait une infiltration plasmatique appelée « insudation ». Les principaux agresseurs endothéliaux sont le tabac, l'hypertension artérielle, les désordres métaboliques ou certains virus.
- La théorie « thrombogénique » ou de « l'incrustation » de Von Rokitansky (1852) : la lésion athéroscléreuse succéderait à l'incorporation de plaquettes dans l'intima à partir d'un microthrombus et de lipides.
- La théorie de la multiplication des myocytes intimaux de Ross et Barken (1976) : l'athérogenèse s'établit par une prolifération de myocytes, intimaux ou originaires de la média par migration, d'une production de tissu conjonctif et d'une accumulation de lipides.

Actuellement, l'athérogenèse est considérée comme un mécanisme complexe faisant intervenir des éléments des trois hypothèses précédemment citées. On reconnaît aujourd'hui que l'athérosclérose est une réponse inflammatoire chronique de la paroi artérielle à une agression endothéliale initiale dont la progression serait entretenue par des interactions entre les lipoprotéines plasmatiques, les monocytes-macrophages, les lymphocytes T et les constituants de la paroi artérielle (figure 21).

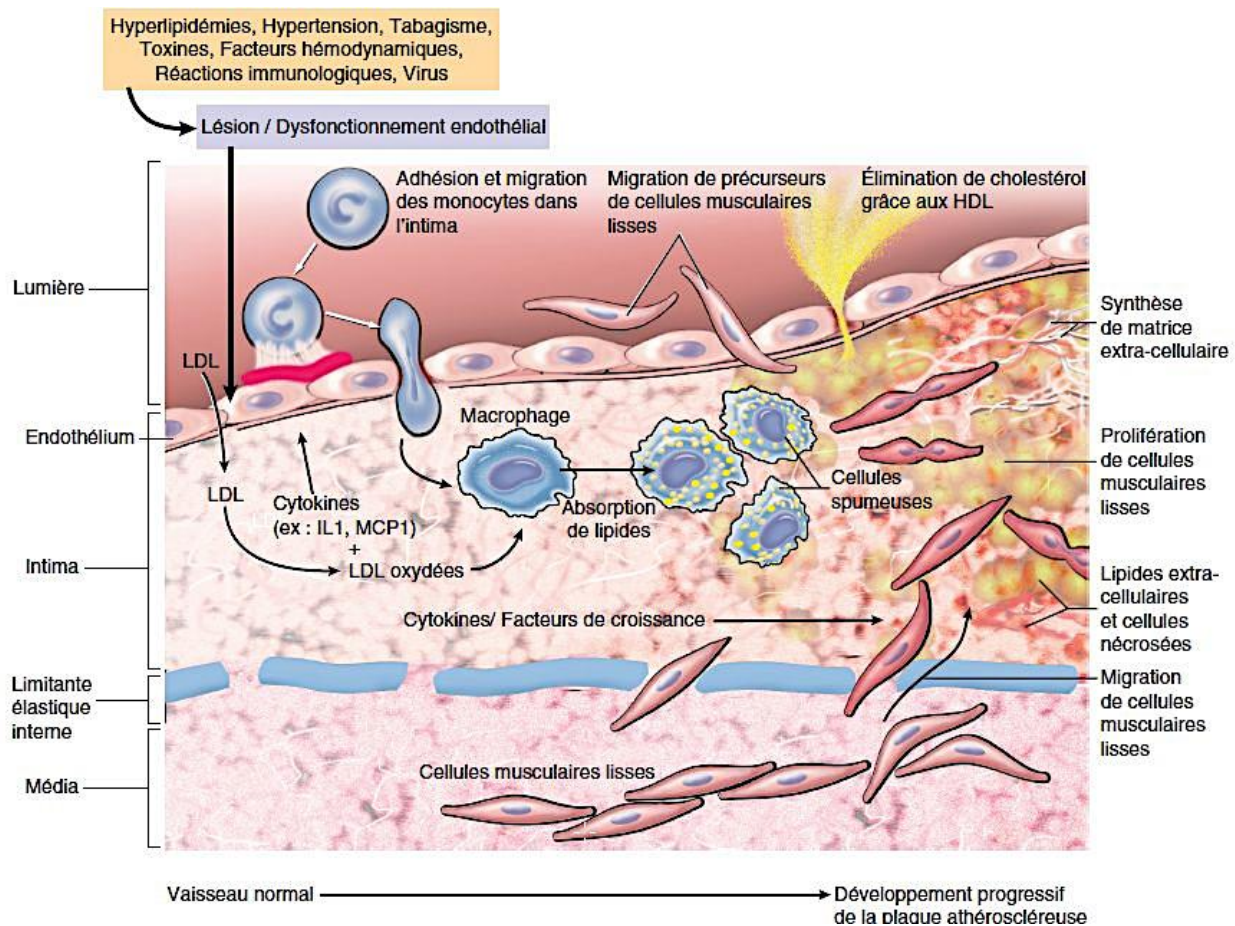


Figure 21 : schéma chronologique de la physiopathologie de la lésion d'athérosclérose (CFP, 2011)

Physiologiquement, une artère est constituée de trois couches successives (figure 22):

- une couche interne appelée intima : composée d'une lame basale et d'une monocouche de cellules endothéliales ou endothélium tapissant la lumière artérielle, au contact direct du sang et de ce qu'il transporte ;
- une couche intermédiaire appelée média : partie dite active ou vivante de l'artère considérée, elle est formée par une couche de cellules musculaires lisses capables de se contracter ou de se dilater. La média est séparée des deux autres couches par des lames élastiques (une interne et une externe) ;
- une couche externe appelée adventice : couche ayant pour fonction l'arrimage sur le tissu que traverse l'artère considérée.

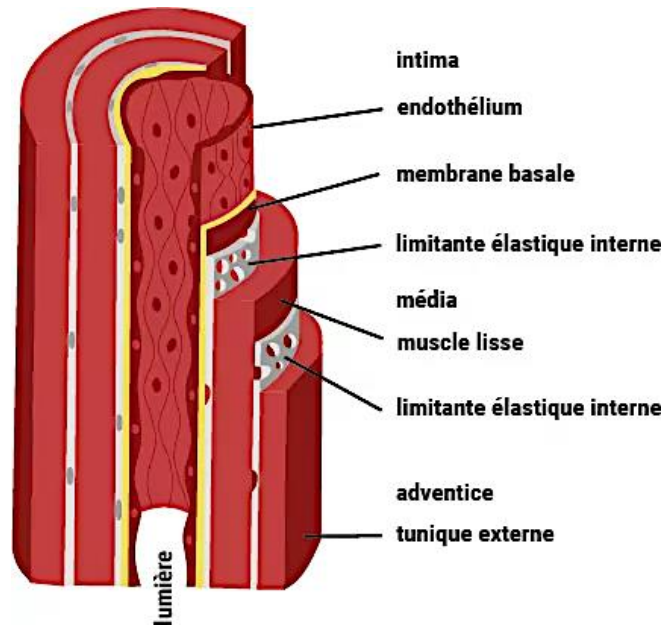


Figure 22 : représentation schématique d'une frontale d'une artère humaine (FFC, 2016)

### 3.3.1. Les différents protagonistes impliqués dans l'athérogenèse

- Les médiateurs pro-inflammatoires

Les médiateurs pro-inflammatoires désignent un ensemble de molécules synthétisées par les cellules de défense immunitaire activées pour faire face à une agression. Ils possèdent des rôles communs et certains rôles spécifiques.

- Interleukine 6 (IL-6)

L'interleukine-6 (IL-6) est produite majoritairement par les macrophages et les cellules dendritiques sur le site inflammatoire et par les cellules endothéliales. Elle induit localement l'activation des phagocytes et la modification de l'endothélium. Elle favorise le recrutement de monocytes sanguins vers les tissus et la production de protéines de la phase aiguë par les hépatocytes. Elle possède aussi 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 (Schenkein et Loos, 2013).

L'IL-6 est considéré comme le plus grand stimulateur de l'initiation de la synthèse des protéines de la phase aiguë par les hépatocytes. Elle participe à l'activation endothéliale, 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.

- Interleukine 8 (IL-8)

L'interleukine-8 est une cytokine avec un rôle chimiotactique prépondérant notamment vis-à-vis des polynucléaires neutrophiles. L'un de ses rôles est de permettre la transcytose des monocytes dans la couche intimale. Elle possède aussi des effets mitogéniques pour les CML permettant l'établissement de la coque fibreuse qui entoure le centre nécrotique au sein des plaques d'athérome.

- Interleukine 1 (IL-1)

L'interleukine 1 (IL-1) participe activement aux étapes clés de l'athérogenèse. D'après une étude sur un modèle in vitro, les effets pro-athérogène de l'IL-1 sont attribués à sa capacité à moduler des événements clés comme l'inflammation vasculaire, le chimiotactisme et l'adhésion des monocytes ou la rupture de la plaque (D'Aiuto et coll., 2013). Associé à TNF- $\alpha$ , elle perturbe le métabolisme lipidique en inhibant la lipoprotéine lipase. L'IL-1 $\beta$  et le TNF- $\alpha$  augmentent les niveaux d'acides gras libres, les triglycérides et les niveaux de LDL ce qui favorise le passage de ces molécules dans la couche intimale et la formation de la plaque d'athérome (Bresolin et coll., 2013; Di Benedetto et coll., 2013; Sandi et coll., 2014).

- TNF- $\alpha$

Cette cytokine est produite par les macrophages, les cellules dendritiques résidentes et les mastocytes. Le TNF- $\alpha$  stimule l'expression de molécules d'adhérence et la production de chimiokines dans le mur vasculaire pour permettre le recrutement des leucocytes vers le foyer inflammatoire. Une étude a montré que chez les souris déficientes en TNF- $\alpha$ , les lésions sont plus petites et il y a une baisse de l'expression d'ICAM-1, VCAM-1 et MCP-1. Cette étude justifie donc la participation de TNF- $\alpha$  au développement de la plaque d'athérome en augmentant la réponse inflammatoire.

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

Toutes les conditions qui augmentent l'IL-1 $\beta$  et le TNF- $\alpha$  dans le sérum peuvent conduire à une hyperlipidémie.

- Les protéines de la phase aigüe

Les protéines de la phase aiguë sont produites par les cellules hépatocytaires du foie après un stimuli inflammatoire. Elles exercent diverses fonctions telles que l'activation du système du complément, la neutralisation des bactéries pathogènes, et la stimulation de la réparation/régénération de nombreux tissus. Parmi les protéines de la phase aiguë, les plus étudiées sont la CRP, le fibrinogène, la SAA et le PAI-1 (D'Aiuto et coll., 2013).

- La protéine C-réactive (CRP)

La protéine C-réactive (CRP) est particulièrement intéressante et mérite un intérêt particulier. La CRP est un réactif de phase aiguë qui est principalement produit dans le foie en réponse à une variété de cytokines inflammatoires telles que l'IL-6 ou TNF- $\alpha$ . D'autres cellules comme les adipocytes et les cellules musculaires lisses peuvent aussi synthétiser de la CRP.

Pertinentes pour les maladies parodontales et leur impact putatif sur les maladies cardio-vasculaires, la concentration sérique de CRP a été proposée comme un marqueur de risque de MCV. La CRP sert donc de marqueur de l'inflammation systémique dans diverses conditions (Abd et coll., 2011). Cependant, la validité des mesures de la CRP sérique en tant que facteur prédictif du risque d'athérosclérose, et même son rôle pathologique dans le développement ou la progression de la maladie, est controversée (Yang et coll., 2021).

La CRP, découverte à l'origine en raison de sa capacité à se lier à la phosphorylcholine sur le C-polysaccharide pneumococcique, peut se lier aux LDL modifiées, aux vLDL et au facteur d'activation plaquettaire (PAF). Elle peut se fixer aux récepteurs présents à la surface des monocytes et des neutrophiles (D'Aiuto et coll., 2013; Schenkein et Loos, 2013).

La CRP active le système du complément et est présente dans les plaques d'athérome. Ainsi, elle possède des propriétés l'impliquant comme ayant un rôle direct dans les réponses inflammatoires accompagnant la formation des lésions d'athérosclérose. Cependant, la preuve d'un rôle définitif de la CRP dans la pathogenèse de l'athérosclérose semble faire défaut (Ridker, 2009).

- Amyloïde sérique A

L'amyloïde sérique A (SAA) est une protéine de la phase aiguë de l'inflammation synthétisée par les hépatocytes sous le contrôle de cytokines dont principalement IL-1. Elle est utilisée comme marqueur systémique inflammatoire mais elle est reconnue comme étant moins sensible que la CRP. Elle joue un rôle sur la dyslipidémie en affectant la composition des HDL ainsi que leur fonction. Les concentrations de SAA sont corrélées au développement de l'athérosclérose et sont considérées comme prédictive de futurs événements cardiovasculaires.

- Les métalloprotéases matricielles (MMP)

Les métalloprotéases matricielles (MMP) sont des endopeptidases zinc dépendantes. Elles jouent un rôle dans la fonction de remodelage de la matrice du tissu conjonctif. Leur activité est régulée par les inhibiteurs tissulaires des métalloprotéinases (TIMP) et habituellement un équilibre homéostatique s'effectue entre MMP et TIMP.

Les MMP-2, MMP-3, MMP-8 et MMP-9 semblent être 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 coll., 2011).

- Les médiateurs pro-thrombotiques

- Le fibrinogène ou facteur I

Un taux de fibrinogène élevé est un indicateur d'une inflammation systémique et est considéré comme un marqueur de risque d'athérosclérose. Le fibrinogène ou facteur I est une protéine produite par les hépatocytes, elle circule dans le plasma sanguin et a pour rôle de participer aux étapes de coagulation en se transformant en fibrine. Le fibrinogène entraîne une augmentation de la viscosité du sang et donc un stress de cisaillement sur la barrière endothéliale qui peut favoriser l'activation des cellules endothéliales et l'agrégation plaquettaire en cas de taux élevés circulants. Le fibrinogène interagit avec les récepteurs cellulaires des intégrines CD11b/CD18 et CD11c/CD18 pour stimuler la production de cytokines pro-inflammatoires ou via la voie TLR4 pour induire la synthèse MCP-1, MIP-1 $\alpha$  et  $\beta$ , IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ , MMP-1, et MMP-9. Le fibrinogène et ses produits de dégradation peuvent soit être localement retrouvés dans les plaques d'athérome soit être circulants dans le compartiment sanguin et participer à la flambée inflammatoire qui initie ou favorise le développement de l'athérogenèse (Davalos et Akassoglou, 2012). Aussi, il a été démontré que le fibrinogène facilitait l'accumulation de LDL dans le sous-endothélium et le transfert du cholestérol des plaquettes vers les monocytes/macrophages (Bresolin et coll., 2014).

- Autres facteurs pro-thrombotiques

D'autres facteurs pro-thrombotiques et hémostatiques ont également été impliqués dans le lien entre la parodontite et maladies cardio-vasculaires. Le facteur d'activation plaquettaire (PAF) est un dérivé acétylé produit par de nombreuses cellules. La synthèse du PAF repose sur l'activation de la phospholipase A2 par le TNF- $\alpha$ . Le PAF est considéré comme un composé chimiotactique pour les neutrophiles et les macrophages, et il induit la dilatation des vaisseaux et leur perméabilité afin de faciliter le recrutement des leucocytes, leur agrégation ainsi que la sécrétion de granules et la production de radicaux libres par les leucocytes. Il stimule également la contraction des CML. Par l'ensemble de ses capacités, ce composé participe activement à la physiopathologie de l'athérosclérose.

- Le LDL-cholestérol ou « mauvais cholestérol »

Le cholestérol, notamment le LDL-cholestérol est un maillon majeur de la chaîne physiopathologique de l'athérogenèse. Ainsi, des concentrations sériques élevées de cholestérol total circulant ou en particulier de sous-ensembles de lipides sériques, notamment LDL, vLDL et triglycérides, sont considérées comme pro-athérogènes. Les LDL, qui s'immiscent librement dans la couche intinale des vaisseaux sanguins, peuvent être modifiées de plusieurs manières, notamment par des mécanismes oxydatifs ou protéolytiques, afin d'être reconnaissables par des récepteurs cellulaires sur les monocytes. Ainsi, les macrophages de l'environnement sous-endothélial peuvent s'engorger de lipides oxydés pour devenir des cellules spumeuses au cours des premiers stades de la formation de la plaque d'athérome.

L'activation des macrophages, avec libération de médiateurs inflammatoires, peut stimuler les cellules endothéliales à libérer des cytokines chimiotactiques telles que MCP-1 et à réguler positivement les récepteurs de la surface cellulaire impliqués dans le recrutement ultérieur des monocytes dans les lésions athéromateuses.



- Les espèces réactives de l'oxygène (ROS)

En effet, comme explicité dans la physiopathologie de l'athérosclérose, l'oxydation des LDL via des espèces réactives de l'oxygène (ROS) est une condition préalable à l'absorption du cholestérol par les macrophages et à la formation de cellules spumeuses (Stoll et Bendszus, 2006; Itabe, 2009), mais cette oxydation entraîne dans le même temps plusieurs effets pro-athérogènes supplémentaires (Verhoye et coll., 2009).

Les effets directs comprennent l'induction de l'activation cellulaire et de l'apoptose par interaction avec le récepteur des lipoprotéines de basse densité oxydées de type lectine (LOX-1) (Li et coll., 2002a; Ma et coll., 2006). Les effets indirects sont exercés par la régulation négative de l'expression de l'oxyde nitrique synthase endothéliale (eNOS), ce qui entraîne une augmentation de la production de ROS, une oxydation continue des LDL et le maintien de la dysfonction endothéliale (Victor et coll., 2009). L'ox-LDL inhibe également la différenciation et induit l'apoptose (Li et coll., 2002a; Ma et coll., 2006) des cellules progénitrices endothéliales (EPC), une sous-population de cellules souches dérivées de la moelle osseuse qui participe à la réparation vasculaire (Friedrich et coll., 2006; Wassmann et coll., 2006; Zenovich et Taylor, 2008). De faibles niveaux d'EPC dans le sang périphérique ont été trouvés dans des états de mauvaise santé vasculaire (Werner et coll., 2007) et étaient prédictifs d'issues cardiovasculaires négatives (Werner et coll., 2005).

Enfin, il a été établi que l'ox-LDL régule positivement les chimiokines pro-athérogènes et les molécules d'adhésion via la voie CD40/CD40L (Li et coll., 2003) et déclenche la sécrétion d'IL-6, de TNF- $\alpha$  et de CRP (Hulthe et Fagerberg, 2002).

- Les protéines de choc thermique (Heat-Shock Protein HSP)

Les HSP humaines font partie de la famille des protéines « chaperons » et sont classées selon leur masse moléculaire. Elles ont pour rôle essentiel le maintien de l'homéostasie et la dégradation des protéines dénaturées. Les tissus humains stressés, tels que ceux situés sur un site d'inflammation, exprimeront des HSP qui à leur tour sont soumis à une régulation rétro-active par le système immunitaire de l'hôte.

Par exemple, des lymphocytes T réactifs avec HSP peuvent être trouvés dans la circulation et dans des lésions athéroscléreuses, et des anticorps réactifs anti-HSP peuvent être détectés dans le sérum de patients atteints d'athérosclérose. De plus, les HSP peuvent interagir directement avec les TLR et ainsi induire une cascade inflammatoire par les macrophages et les cellules endothéliales.

### 3.3.2. Initiation de la lésion

Le concept central de l'initiation de l'athérogenèse est la dysfonction endothéliale. Cette dernière résulte d'un déséquilibre dans la production de facteurs vasodilatateurs et vasoconstricteurs à l'origine d'une vasoconstriction active et d'une activation endothéliale qui se manifeste par la diminution de génération d'oxyde nitrique (NO) et la surexpression de molécules de surface d'adhésion. La dysfonction endothéliale résulte physiologiquement du vieillissement artériel mais peut être accéléré par les facteurs de risque cités précédemment comme le tabagisme, la dyslipidémie ou encore le diabète et l'obésité. Ainsi, des taux élevés de lipoprotéines de faible densité (LDL-cholestérol) associés à une lésion endothéliale à l'origine d'un dysfonctionnement sont responsables de l'accumulation de lipides dans l'intima, la couche vasculaire interne. La présence de radicaux libres ou espèces réactives de l'oxygène (ROS) au sein de l'intima entraîne l'oxydation de ces mêmes lipides. Du fait de cette dysfonction endothéliale initiale, la production de cytokines pro-inflammatoires, comme les interleukines 1 et 6 (IL-1 et IL-6) et le *Tumor Necrosis Factor alpha* (TNF $\alpha$ ) par les monocytes circulants les lymphocytes ou les cellules endothéliales, stimule l'expression de molécules d'adhésion telles que *InterCellular Adhesion Molecule-1* (ICAM-1), *Vascular Adhesion Molecule-1* (VCAM-1), E sélectine et la P sélectine, qui facilitent le recrutement et l'adhésion des monocytes circulants et des plaquettes. Sous l'influence de divers facteurs dont *Monocyte Chemoattractant Protein-1* (MCP-1) et *Monocyte Colony Stimulating Factor* (M-CSF), les monocytes se transforment en macrophages et phagocytent les LDL-oxydés circulant dans l'intima grâce à des récepteurs spécifiques appelés « scavengers ». On dénomme alors ensuite ces cellules des « cellules spumeuses » (figure 23).

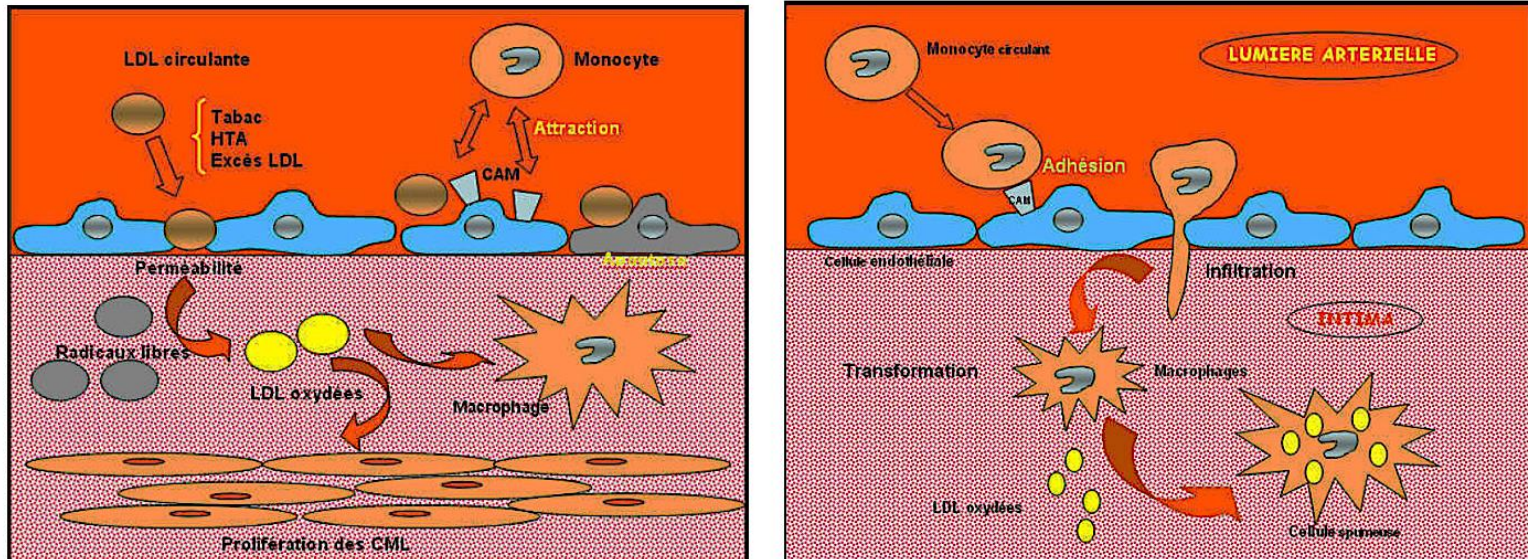


Figure 23 : représentation schématique de la captation des LDL et des monocytes au sein de l'intima (CNEMCV, 2010)

Les cellules spumeuses s'accumulent dans l'intima, s'organisent en amas dans le sous-endothélium pour donner les stries lipidiques.

Initialement intracellulaires, les LDL modifiés se retrouvent au cœur même de l'intima lorsque les cellules spumeuses nécrosent et déversent leur contenu. Les LDL oxydés s'accumulent dans l'espace sous-endothélial et forment un amas appelé centre lipidique. On considère à ce moment ce stade encore réversible.

### 3.3.3. Constitution de la lésion pathologique : la plaque d'athérosclérose

Les plaques les plus avancées correspondent à une tentative de cicatrisation par les cellules musculaires lisses qui migrent de la média vers le cœur lipidique et nécrotique pour l'entourer et modifient leur phénotype en état dédifférencié « sécrétant ». À l'état dédifférencié, les cellules musculaires lisses synthétisent des facteurs de croissance et des protéines de la matrice extracellulaire (collagène, élastine, protéoglycanes) pour créer la chape fibreuse qui enveloppe dès lors le cœur lipidique. On appelle ce stade le stade fibro-lipidique (figure 24).

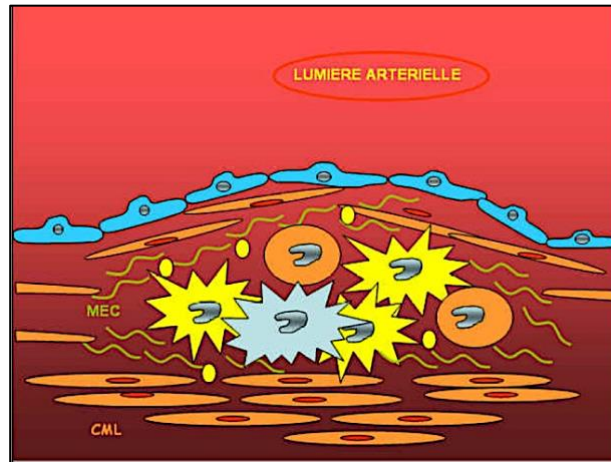


Figure 24 : représentation schématique du stade fibrolipidique (CNEMCV, 2010)

### 3.4. Complications de l'athérosclérose

Les plaques d'athérosclérose peuvent évoluer de deux manières : soit de façon aiguë soit de façon chronique. Bien souvent, les lésions initiales d'athérosclérose ont une évolution progressive sur de nombreuses années, pouvant parfois être compliquées par un accident aigu. La persistance des facteurs de risque initiateurs et le maintien d'un état inflammatoire chronique concourent à la progression de la lésion. Cependant, ces mêmes lésions peuvent voir leur progression stoppée voire régressée en cas d'arrêt des facteurs initiateurs et d'instauration d'un traitement.

#### 3.4.1. Évolution progressive

- Progression lente de la lésion

La lésion fibrolipidique initialement constituée se densifie progressivement. Plusieurs lésions focales peuvent alors confluer et former un aspect « pavé » au centre de l'artère considérée. Une telle progression est due à l'augmentation de la composante lipidique et de la matrice extracellulaire. On parle de plaque d'athérosclérose non compliquée peu ou modérément sténosante. Au cours de son évolution, la plaque peut se calcifier par l'incrustation de sels calcaires à l'origine d'une rigidification de la paroi artérielle.



Les plaques très évoluées peuvent aussi résulter de l'incorporation de matériel thrombotique formé lors d'un épisode aigu sans manifestation clinique (figure 25).

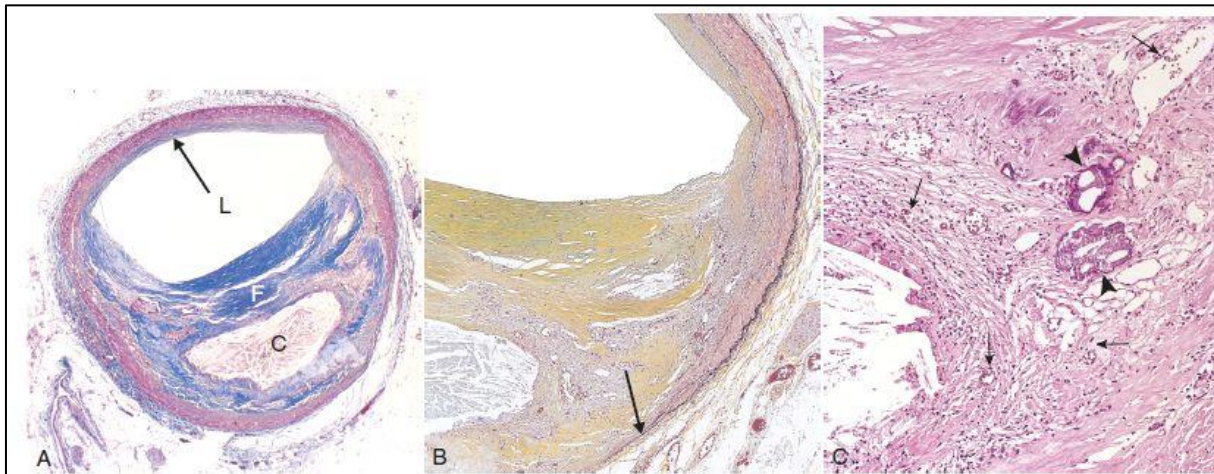


Figure 25 : coupes microscopiques avec grossissement grandissant d'une lésion d'athérosclérose évoluée (CFP, 2011)

A. Vue d'ensemble montrant la coque fibreuse (F) et le centre lipidique et nécrotique (C). La lumière (L) est modérément sténosée. Noter qu'un segment de la paroi artérielle reste intact (flèche) conférant à la lésion un aspect excentré. Le collagène est coloré en bleu sur ce trichrome de Masson.

B. Photographie d'un plus fort grossissement de la plaque vue en A, après coloration des fibres élastiques (en noir), soulignant que les limitantes élastiques interne et externe sont détruites et que la média est amincie en regard de zone où la plaque est d'épaisseur maximale (flèche).

C. Photographie à un plus fort grossissement de la jonction entre la coque fibreuse et le centre nécrotique, montrant des cellules inflammatoires éparses, des calcifications (pointes de flèches) et des néovaisseaux (flèches)

L'augmentation de la taille de la lésion va entraîner une sténose de la lumière artérielle. En réponse à ce phénomène, l'artère dispose d'une capacité de remodelage qui consiste en une adaptation compensatrice du diamètre de l'artère. L'artère peut augmenter son diamètre pour limiter le retentissement de la lésion athérosclérotique grandissante, mais elle peut aussi adopter un remodelage restrictif de son diamètre (figure 26).

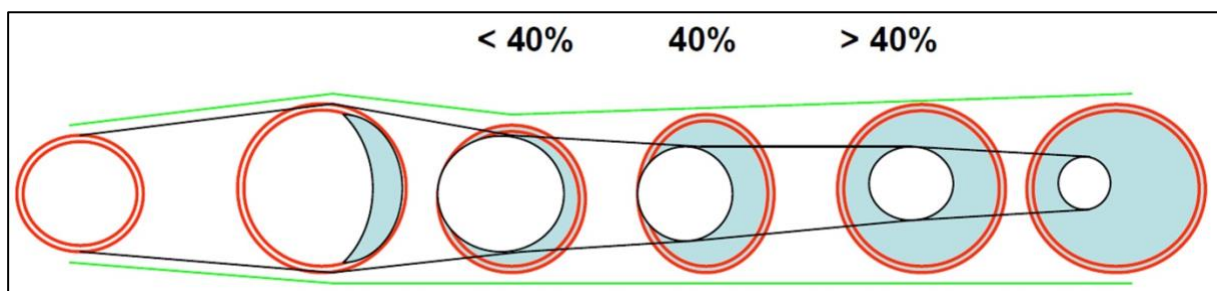


Figure 26 : représentation schématique du phénomène de remodelage (CNEMCV, 2010)

Bien souvent, ces lésions d'évolution lente restent asymptomatiques. On considère, sur le plan hémodynamique, qu'une lésion est significative à partir d'une réduction de 70 % du diamètre en comparaison au segment sain adjacent.

- Régression

La régression des lésions a été observée lors des étapes initiales chez l'animal. Cette régression de la plaque d'athérome est historiquement un postulat théorique idéal et provient d'études effectuées sur le modèle animal (Weber et coll., 1989). Récemment, des mesures lors d'échographies coronaires ont permis d'observer la régression de plaques d'athérosclérose dans 52,7% d'une cohorte (Noble et Tardif, 2010). Bien que les mécanismes à l'origine de la régression soient encore étudiés à ce jour, il est envisagé plusieurs voies possibles : une approche dite médicamenteuse grâce à l'avènement de la classe des statines ou l'inhibition de l'acyl coenzyme A : cholesteryl-acyltransferase (ACAT) ; ou une voie purement biologique avec la modification de l'équilibre lipidémique et l'efflux des cellules spumeuses et la phagocytose des débris du centre nécrotique par les cellules de défense. L'ensemble de ces hypothèses sont avancées mais ne sont à ce jour pas prouvées et sont à l'étude sur des essais expérimentaux chez l'Homme.

### 3.4.2. Accident aigu : plaque d'athérosclérose compliquée

- Érosion, ulcération et rupture de plaque

La plaque peut subir des phénomènes d'érosion qui entraînent une destruction partielle du revêtement de la plaque (endothélium et chape fibreuse). Peu à peu, la profondeur croissante de la brèche érosive amène à une ulcération voire à une rupture locale de la plaque, qui met en contact le sang circulant et le centre lipidique et nécrotique. Cette ulcération ou rupture peut se produire soit au centre d'une plaque non calcifiée soit à la périphérie d'une plaque calcifiée (figure 27).

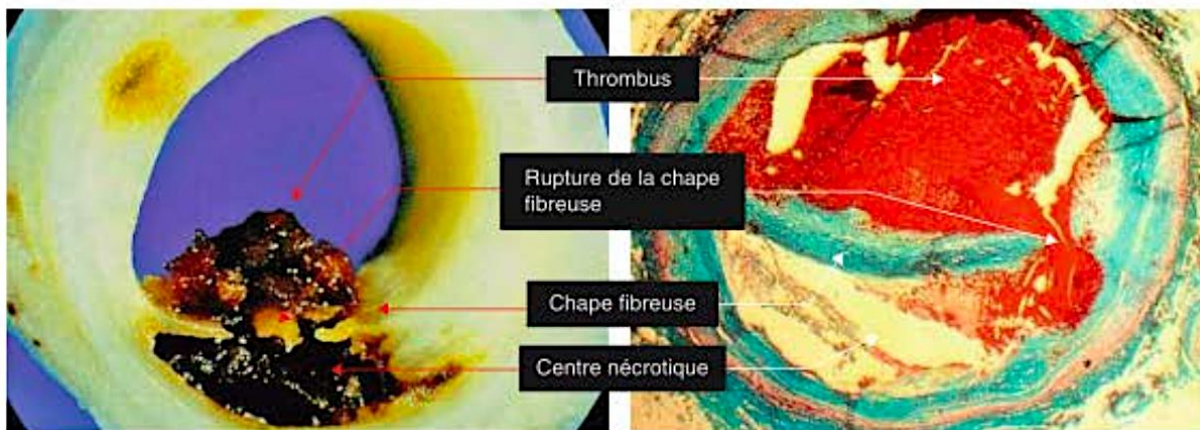


Figure 27 : Aspect anatomopathologique d'une rupture de plaque d'athérosclérose (Laurent Feldman, Inserm, 2016)

C'est ici qu'interviennent les métalloprotéases matricielles. Ces dernières agissent par dégradation de la matrice extracellulaire associée à une diminution de la production de collagène. Ainsi, l'activation des MMP réduit la quantité de cellules musculaires lisses et a pour conséquence l'affaiblissement de la chape fibreuse bordant le centre nécrotique donc la résistance du vaisseau considéré avec à terme la rupture de plaque.

- Hémorragie intra-plaque et hématome

Le sang circulant, notamment avec une pression élevée chez les patients atteints d'hypertension artérielle, peut s'immiscer dans une brèche au sein de la plaque et causer une augmentation sensible du volume de la lésion d'athérosclérose. L'hémorragie intra-plaque peut être primaire ou secondaire à une rupture de plaque déjà existante. Le caractère hémorragique des plaques est un facteur important de leur vulnérabilité (Michel et coll., 2011, 2012).

Un autre mécanisme physiopathologique existant est représenté par la rupture de néo-vaisseaux intra-plaque à l'origine d'un hématome.

- Thrombus et athérombose

La dysfonction endothéliale, induite indirectement par l'inflammation systémique, mène à la création d'un état dit pro-thrombotique avec la production de thrombine, l'augmentation des médiateurs pro-inflammatoires et pro-thrombotiques et le recrutement de plaquettes et leur agrégation finale à l'origine d'un thrombus associé à la plaque d'athérome, ce que l'on appelle l'athérombose (Schenkein et Loos, 2013).

Les mécanismes de coagulation et de fibrinolyse sont intimement associés au statut inflammatoire vasculaire et jouent un rôle majeur dans les processus de maturation de la plaque d'athérome et surtout dans l'avènement des complications de la plaque (Davalos et Akassoglou, 2012; Popović et coll., 2012).

Une érosion endothéliale ou une rupture complète de plaque entraînent l'adhésion et l'agrégation des plaquettes circulantes dans le sang. Les étapes de l'hémostase primaire et secondaire se mettent en place pour former un thrombus blanc. Ce dernier peut s'intégrer à la plaque ou se détacher en embolie. Le thrombus est d'abord plaquettaire puis fibrino-cruorique.

On distingue deux types de thrombus :

- thrombus mural pour des vaisseaux avec un diamètre élevé et avec une vitesse de circulation sanguine rapide ;
- thrombus oblitérant pour les vaisseaux avec un diamètre réduit.

- Embolies

À la suite d'une rupture de plaque, le contenu athéromateux peut être libéré et on parle d'embolies « athéromateux » ou de syndrome des embolies cholestéroliques. Des embolies fibrino-cruoriques peuvent également être libérées et se disséminer en aval du site d'obstruction. Ces embolies ont des conséquences ischémiques sur les tissus et organes situés en aval du site vascularisé par l'artère considérée.



### 3.4.3. Considérations cliniques

Les manifestations cliniques en rapport avec la présence d'une plaque athéroscléreuse sont très inconstantes et les corrélations imprécises, ce qui rend difficile la prévision des manifestations cliniques en fonction de la taille et de l'évolution d'une plaque.

Les plaques d'athérosclérose non compliquées d'évolution lente sont bien souvent asymptomatiques. Dès lors que 70% du diamètre est obstrué par la ou les plaques d'athérosclérose, une symptomatologie apparaît à l'effort, de type angor de poitrine d'effort, claudication intermittente.

Les plaques d'athérosclérose compliquées sont à l'origine d'une symptomatologie paroxystique et d'accidents cliniques suivant la localisation et le type de complication :

- angor ;
- ischémie aigue par oblitération quasi-totale de la lumière ;
- anévrisme par dilatation du vaisseau considéré avec perte du parallélisme des parois.

Une classification selon la topographie a été mise à jour :

- athérosclérose aortique

L'atteinte principale se situe au niveau de l'aorte sous-diaphragmatique (ou aorte abdominale). Cette atteinte peut être associée à un syndrome du carrefour aortique associant une insuffisance circulatoire des membres inférieurs (responsable d'une claudication intermittente et d'une cyanose des téguments avec abolition des pouls fémoraux) et d'une impuissance sexuelle d'installation progressive.

- athérosclérose périphérique

C'est l'athérosclérose des artères viscérales, des collatérales de l'aorte et des artères des membres inférieurs. Les conséquences sont en relation directe avec la topographie de l'atteinte artérielle :

- ⇒ coronaires : angine de poitrine et infarctus du myocarde ;
- ⇒ carotides et polygone de Willis : accident vasculaire cérébral ;
- ⇒ artères rénales : hypertension artérielle secondaire ;
- ⇒ artères des membres (membres inférieurs surtout) : claudication intermittente et gangrène sèche ;
- ⇒ artères mésentériques : syndrome d'angor intestinal.

### **3.5. L'athérosclérose, un véritable enjeu de santé publique**

#### 3.5.1. Données épidémiologiques

L'athérosclérose est dans la majeure partie des cas d'évolution lente, insidieuse et asymptomatique. Son épidémiologie porte alors essentiellement sur les manifestations cliniques (accident vasculaire cérébral, cardiopathie ischémique, claudication intermittente, mortalité).

- Mortalité

Les maladies cardiovasculaires sont la première cause de mortalité dans le monde. On estime à 17,7 millions le nombre de décès imputables aux maladies cardiovasculaires, soit 31% de la mortalité mondiale totale. Parmi ces décès, on estime que 7,4 millions sont dus à une cardiopathie coronarienne et 6,7 millions à un AVC (chiffres 2015) (OMS, 2017).

Les taux de mortalité varient suivant les pays et le sexe. Ils sont les plus élevés en Europe de l'Est et en Russie, intermédiaires en Europe du Nord et en Amérique du Nord ; ils sont le plus bas en Europe du Sud et au Japon. En France, les maladies cardio-vasculaires arrivent en deuxième position après le cancer, avec près de 150000 morts par an. Dans les études de cohortes limitées aux pays occidentaux les taux de mortalité étaient plus élevés pour les hommes que pour les femmes, en particulier chez le sujet jeune. En 2001, les chiffres de l'OMS sur la population mondiale ne montrent aucune différence significative concernant les décès par cardiopathie ischémique, les taux étaient d'environ 13 % pour les deux sexes. Les taux de mortalité par accident vasculaire cérébral étaient plus élevés chez la femme que chez l'homme. Ces pathologies représentent la première cause de mortalité chez la femme et la deuxième chez l'homme. Elles apparaissent plus tôt chez l'homme que chez la femme et constituent près de 15 % de la mortalité prématurée. Cette différence concerne essentiellement les cardiopathies ischémiques ; les accidents vasculaires cérébraux surviennent principalement chez les sujets âgés (OMS, 2003).

- Morbidité

La morbidité semble plus difficile à analyser que la mortalité ; la définition des « états pathologiques » diffère selon les études et le plus souvent les données des études recensent les manifestations cliniques des accidents aigus comme l'infarctus du myocarde, l'accident vasculaire cérébral ou la claudication intermittente.

- Incidence

On définit par incidence le nombre de nouveau cas d'une pathologie définie pour une période donnée. Le taux d'incidence permet d'évaluer la fréquence et la vitesse d'apparition de la pathologie dans une population donnée. On rapproche du taux d'incidence le taux d'attaque qui se définit par le nombre de cas présentant la pathologie pour une période donnée rapportée à la population à risque.

On retrouve pour l'incidence et les taux d'attaque le même gradient nord/sud et est/ouest que pour les taux de mortalité ; dans le registre MONICA les taux d'événements coronariens étaient à 210/100000 à Barcelone, à 274/100000 en France et à 777/100000 à Belfast (période 1985-1995) (Amouyel). On estime à environ 140 000 par an le nombre de nouveaux cas d'AVC en France, soit 1 AVC toutes les 4 minutes.

Pour la population française, l'incidence des cardiopathies ischémiques est de l'ordre de 120000 à 130000 nouveaux cas par an. Dans l'étude de Framingham l'incidence de la claudication intermittente était de 3,6 ‰ par an pour les hommes et 1,6 ‰ par an pour les femmes (Dawber et coll., 1957).

- Prévalence

La prévalence est un indicateur épidémiologique transversal défini comme le nombre de patients atteints par une pathologie donnée à un moment T défini. Il semble quasiment impossible d'évaluer la prévalence de manifestations cliniques telles que des infarctus ou des AVC tant les accidents sont soudains et non prévisibles. Il est cependant reconnu que la prévalence de l'athérosclérose symptomatique augmenterait progressivement dans les pays occidentaux.

La prévalence de la claudication intermittente d'origine vasculaire est de l'ordre de 2 à 4 % dans la population générale. On considère que près deux fois plus de sujets présentent la maladie. Ces chiffres augmentent très nettement avec l'âge (Collège des Enseignants en Médecine vasculaire et Chirurgie vasculaire, 2010).

### 3.5.2. Mesures de santé publique

Occupant la première place des causes de mortalité en France, les maladies cardiovasculaires dont l'athérosclérose constituent un enjeu majeur de santé publique. En tant que tel, les professionnels de la santé interagissent avec le ministère de la solidarité et de la santé pour mettre en œuvre des mesures de santé publique : de prévention, de traitement ou encore de recherche.

La stratégie nationale de santé (SNS) 2018-2022 et le Plan national de santé publique « Priorité prévention » redonnent la priorité à la prévention et à la lutte contre les inégalités de santé. Ils définissent le cadre de la prévention des maladies cardio-neuro-vasculaires, en trois dimensions (Ministère des Solidarités et de la Santé, 2021) :

- Promotion de la santé en population générale : faciliter les habitudes de vie saine dans tous les milieux et tout au long de la vie ;
  - Repérage et réduction du risque cardiovasculaire des personnes à risque dans les soins de premier recours ;
  - Recours aux soins d'urgence des accidents cardio-neuro-vasculaires aigus (infarctus du myocarde, AVC, arrêt cardiaque soudain).
- Promotion de la santé en population générale : faciliter des habitudes de vie saine dans tous les milieux et tout au long de la vie

L'un des objectifs de la SNS est la promotion de la santé en population générale. Le plan Priorité prévention conçoit d'agir sur les déterminants environnementaux par l'information et l'éducation des citoyens (figure 28). Plusieurs déterminants ont fait l'objet de plans ou de programmes dédiés :

- Programme national de lutte contre le tabac (PNLT) 2018-2022
- Programme national nutrition santé 2019-2023
- Stratégie nationale sport santé (SNSS) 2019-2024
- Plan national santé environnement (PNSE3) 2015-2019

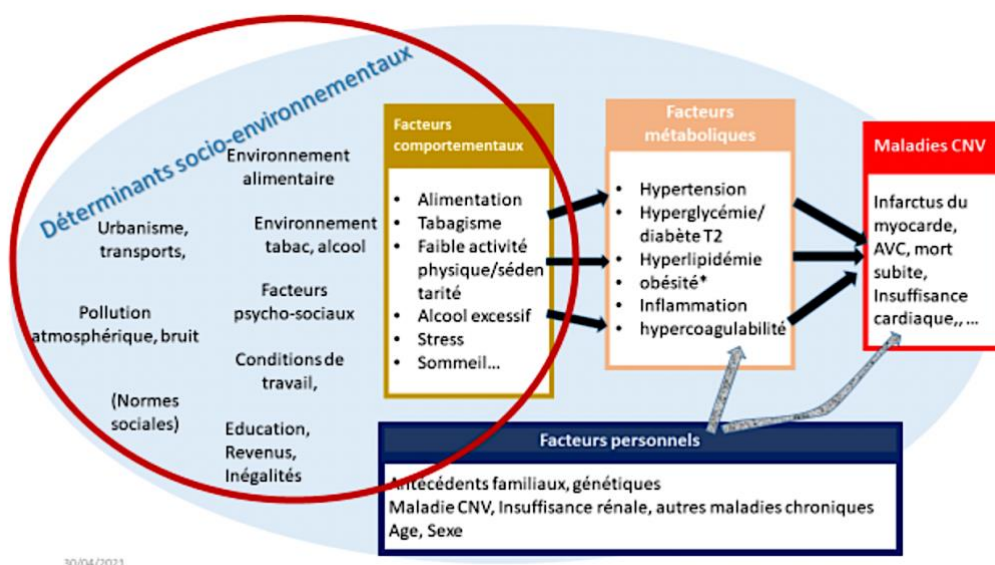


Figure 28 : leviers de promotion de la santé (Ministère des Solidarités et de la Santé, 2021)

- Repérage et réduction du risque cardiovasculaire des personnes à risque dans les soins de premier recours

Cette deuxième dimension de la SNS s'inscrit toujours dans un objectif de prévention. L'objectif principal est de permettre de repérer précocement les patients atteints d'une maladie chronique et de réaffirmer la place des usagers au centre des politiques de soins du système de santé (figure 29) (Ministère des Solidarités et de la Santé, 2021). Dans le cadre du plan Priorité prévention, plusieurs actions sont mises en place :

- Outils de bonne pratique pour améliorer le repérage et la prise en charge des patients à risque de maladie cardio-vasculaire ;
- Accès renforcé à l'information et à l'implication du patient dans les décisions de prévention ;
- Aides à l'arrêt du tabagisme
- Organisations de santé pluri-professionnelles innovantes (infirmières ASALEE, expérimentations d'organisations innovantes)

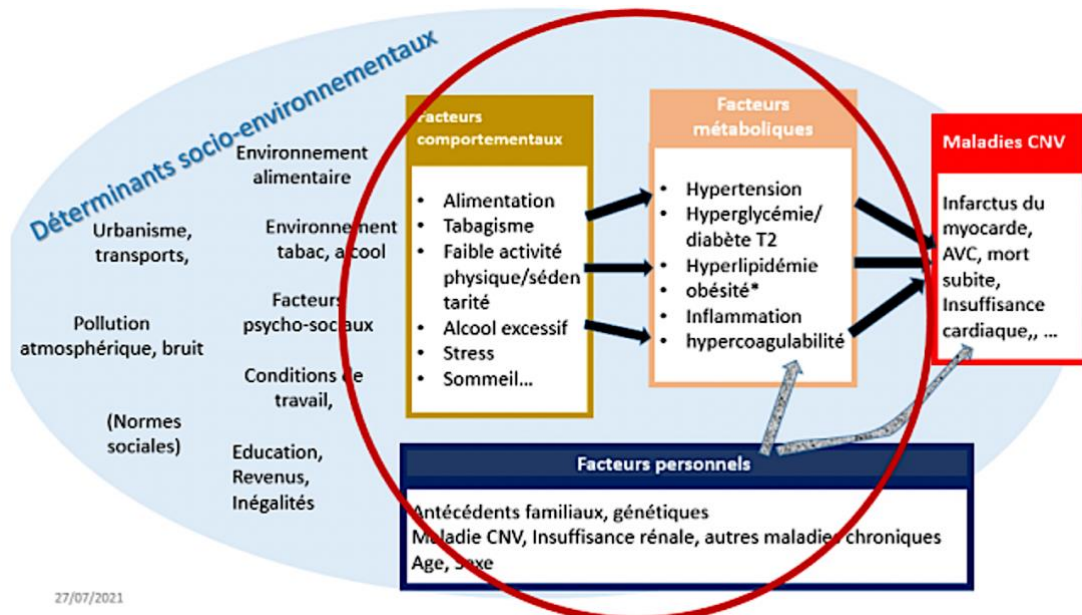


Figure 29 : leviers de la réduction du risque (Ministère des Solidarités et de la Santé, 2021)

- Recours aux soins d'urgence des accidents cardio-neurovasculaires aigus (infarctus du myocarde, AVC, arrêt cardiaque soudain)

Cette dernière dimension concerne principalement les complications aiguës des maladies cardio-vasculaires chroniques. Ces dernières peuvent s'accompagner de complications graves inopinées pouvant engendrer le pronostic vital et une urgence vitale. La survie immédiate et la limitation des séquelles dépendant de la rapidité et de la qualité de la prise en charge (Ministère des Solidarités et de la Santé, 2021).

### 3.5.3. Perspectives de recherche

Différentes perspectives de recherche s'articulent aujourd'hui et visent à finaliser la compréhension des mécanismes étiologiques à l'origine de l'athérosclérose et de sa progression, mais aussi à promouvoir l'émergence de traitements spécifiques et efficaces.

L'un des axes de recherche est une nouvelle étiologie. En effet, des études épidémiologiques relatent que dans 10 à 20% des cas d'infarctus du myocarde, la plaque d'athérome est dépourvue de cellules endothéliales, pauvre en LDL-cholestérol et en médiateurs pro-inflammatoires, mais au contraire, riche en matrice extracellulaire et en protéoglycanes. On ne considère dès lors plus la plaque avec un point de fissure qui s'étend jusqu'à la rupture mais plutôt une plaque qui s'érode.

Les mécanismes biologiques impliqués dans cette typologie de plaques sont moins bien connus, et les stratégies thérapeutiques les plus adaptées mal déterminées. La recherche est donc très active dans ce domaine, d'autant qu'il représente la majorité des cas d'infarctus du myocarde (IDM) rapportés chez les femmes jeunes et fumeuses, présentant des taux de cholestérol normaux.

Un autre axe de recherche est de cibler l'inflammation. Une étude d'ampleur nommée CANTOS visait à évaluer si, à taux de LDL-cholestérol équivalent, les patients atteints d'inflammation chronique et traités pour cette pathologie présentaient moins de complications liées à l'athérosclérose que les autres non traités. Les auteurs ont observé que le taux de récurrence ou de complications était plus élevé chez les personnes traitées seulement par des statines comparativement à celles qui présentaient une inflammation réduite après un traitement anti-inflammatoire par un anticorps ciblant l'interleukine IL-1 $\beta$  (canakinumab). Étant donné que l'IL-1 $\beta$  est un médiateur immunitaire ubiquitaire, la recherche clinique vise maintenant à identifier d'autres effecteurs plus spécifiques, qui constitueraient de meilleures cibles. La mise en exergue de cette étroite relation entre pathologie chronique inflammatoire et athérosclérose a conduit des équipes de recherche à s'intéresser aux interleukines : L'IL-6 fait l'objet de travaux spécifiques pour la diminution de la fréquence des complications des plaques d'athérosclérose chez les sujets atteints d'un polymorphisme du gène codant pour cette interleukine. D'autres essais préliminaires sont également conduits pour évaluer l'efficacité du traitement anti CD20 (rituximab) qui permettrait de réduire le nombre de lymphocytes B circulants, décrits comme délétères pour l'évolution de la plaque d'athérome et de l'IDM (Inserm, 2019). Dernièrement, l'un des axes de recherche majeur est le dépistage et le diagnostic précoce des plaques d'athérosclérose par des techniques d'imagerie non-invasive afin de pouvoir différencier des plaques fibreuses stabilisées des plaques d'athérosclérose dangereuses menaçant de se rompre.



## 4. INTERRELATION ENTRE MALADIES PARODONTALES ET ATHEROSCLEROSE : IMPLICATION DE *PORPHYROMONAS GINGIVALIS*

### 4.1. Relations entre maladies parodontales et maladies cardio-vasculaires

#### 4.1.1. Arguments épidémiologiques en faveur du lien entre parodontite et maladies cardio-vasculaires

En 1989, Mattila et coll. sont les premiers à publier une étude, devenue aujourd'hui princeps, établissant un lien de causalité entre la santé bucco-dentaire et la survenue d'un infarctus du myocarde (IDM) (Mattila et coll., 1989). Se basant sur des impressions cliniques qui associent maladies cardio-vasculaires et santé bucco-dentaire, les auteurs ont mené deux études cas-contrôle transversales parallèlement : une série composée de 40 patients masculins atteints d'infarctus du myocarde et de 41 cas contrôles masculins appariés sur l'âge ; une deuxième série de 60 sujets atteints d'infarctus du myocarde et de 61 cas contrôles appariés sur l'âge et le sexe. Ils ont recueilli les données concernant le cholestérol, les HDL, le statut tabagique, le diabète ou l'hypertension et la classe sociale de chacun ainsi que des index dentaires et le nombre de dents prothétiques. Les résultats montrent que les patients atteints d'infarctus ont tous une hygiène bucco-dentaire plus mauvaise que les cas contrôles. Ils observent que cela peut possiblement s'expliquer par l'existence de facteurs de risques communs comme le tabagisme, le diabète et l'hypertension partagés par les patients. Cette étude offrait les prémices de l'existence d'une association significative entre les maladies parodontales et les maladies cardiovasculaires. En tant qu'étude transversale cas-contrôle, il paraît nécessaire que d'autres études et/ou interventions, notamment prospectives, puissent affirmer la significativité du lien et en élucider la nature.

Depuis les travaux de Mattila, de nombreuses études ont été publiées sur ce lien observé. Les méta-analyses ont confirmé que le risque de survenue de maladie cardio-vasculaire est significativement augmenté respectivement de 14% pour les études prospectives et 122% pour les études cas-contrôle chez les sujets atteints de maladie parodontale (Khader et coll., 2004; Bahekar et coll., 2007; Mustapha et coll., 2007; Humphrey et coll., 2008).

Les travaux plus récents de Professeur Bouchard avec l'European Workshop ont montré que l'association entre maladies parodontales et maladies cardiovasculaires était avérée mais ils relevèrent une différence dans la définition propre de la maladie parodontale selon les méta-analyses (Bouchard et coll., 2010). Encore plus récemment, Dietrich et coll. puis le dernier rapport consensuel établi par l'European Federation of Periodontology (EFP) et la World Heart Federation (WHF) ont mis à jour les données épidémiologiques appuyant le lien causal significatif entre maladies parodontales et maladies cardiovasculaires (Dietrich et coll., 2017; Sanz et coll., 2020).

Cependant, ces études s'intéressaient davantage aux complications aiguës des maladies cardio-vasculaires. Dans notre propos, il faut s'intéresser aux données épidémiologiques entre maladies parodontales et développement de l'athérosclérose. Mattila et coll. ont été les premiers à observer un lien entre la santé bucco-dentaire et le développement pathogène des plaques d'athérosclérose. Ils ont montré une association significative entre les infections bucco-dentaires (cariées et parodontales) et le développement des plaques d'athérosclérose après ajustement des éventuels facteurs de confusion (âge, niveau socio-économique, tabac, diabète) mais cette association n'était significative que chez les hommes. Aucune association n'a été trouvée chez les femmes (Mattila et coll., 1993).

Un rapport consensuel établi conjointement par l'EFP et l'American Academy of Periodontology (AAP) ont cherché à rassembler les preuves épidémiologiques du lien entre maladies parodontales et athérosclérose. Les données épidémiologiques sont fortes et permettent d'asseoir la significativité de l'association (Tonetti et coll., 2013).

#### 4.1.2. Existence de facteurs de risques communs

En tant que pathologies chroniques, les maladies parodontales et l'athérosclérose présentent des facteurs de risque en commun.

Explicité précisément précédemment, parmi les facteurs de risque dit modifiables de l'athérosclérose, il semblerait que le tabac, le diabète, le stress, le niveau socio-économique, l'obésité ou encore la co-morbidité avec d'autres pathologies/infection soient partagés entre les deux pathologies chroniques.

L'athérosclérose et les maladies parodontales partagent sensiblement les mêmes facteurs de risque non modifiables dont l'âge, le sexe et l'origine ethnique. En effet, les hommes et les personnes âgées présentent davantage de risque d'avoir une parodontite chronique (tableau 7).

Facteurs de risque modifiables	Facteurs de risque non modifiables
<b>Tabac</b>	<b>Âge</b>
<b>Diabète</b>	<b>Sexe</b>
Dyslipidémie	<b>Ethnie</b>
Hypertension artérielle	Antécédents familiaux / hérédité
Consommation d'alcool	
<b>Surpoids, obésité et syndrome métabolique</b>	
Sédentarité	
<b>Stress et troubles psycho-sociaux</b>	

Tableau 7 : facteurs de risque de l'athérosclérose. Ceux en communs avec les maladies parodontales sont marqués en gras.

- Facteurs de risque non modifiables communs

Il s'agit principalement des facteurs démographiques tels que l'âge, le sexe, et l'origine ethnique.

- Âge

La prévalence de la parodontite chronique augmente sensiblement avec l'âge. Une étude s'appuyant sur les données des cohortes de la NHANES (*National Health and Nutrition Examination Survey*) de 2009-2010 et 2011-2012 a montré que 24,8% des sujets âgés de 30 à 34 ans sont atteints d'une parodontite, 37,2% pour les patients âgés entre 35 et 44 ans, 52,7% chez les 50 à 64 ans, et 68% chez les plus de 65 ans (Eke et coll., 2015).

Il faut nuancer ces résultats puisque le gradient croissant semblerait davantage lié à un effet cumulatif de l'exposition aux facteurs de risques avec l'âge plutôt qu'à un effet réel de l'âge sur la survenue d'une parodontite chronique (Bouchard et coll., 2014).

- Sexe

D'après les données issues des cohortes de la NHANES, les hommes présentent plus de risque d'avoir une parodontite chronique que les femmes. En effet, à âge apparié, les hommes présentent à 55,3% une parodontite chronique contre 37,8% des femmes (Eke et coll., 2015). Cette disparité entre les sexes pourrait provenir d'une meilleure hygiène bucco-dentaire chez les femmes ainsi que du pouvoir protecteur des œstrogènes (Christensen et coll., 2003). En effet, une étude a montré que les femmes ménopausées supplémentées en œstrogènes étaient moins sujettes aux parodontites que les femmes ménopausées non supplémentées (Haas et coll., 2009).

- Origine ethnique

L'incidence de l'origine ethnique est encore controversée. Aux États-Unis le risque de parodontopathies est plus élevé chez les sujets afro-américains ou latino-américains que chez les américains caucasiens (Eke et coll., 2015). Il n'existe à ce jour aucune donnée en France car l'interdiction des statistiques ethniques ne permet pas d'identifier les origines dans les études épidémiologiques.

- Facteurs modifiables communs

- Tabagisme

Le tabac est l'un des principaux facteurs de risque reconnu de la maladie parodontale chronique (Tonetti, 1998; Kinane et Chestnutt, 2000). Le tabac altère la réponse immunitaire de l'hôte, par diminution du chimiotactisme et du processus de phagocytose des polynucléaires neutrophiles, et prédispose alors à une colonisation plus importante des sites parodontaux par les bactéries pathogènes, expliquant d'une part cette augmentation du risque d'atteinte parodontale et d'autre part l'augmentation de la sévérité des lésions parodontales chez les sujets déjà atteints.

Ces effets délétères se retrouvent chez les fumeurs de cigarette comme les fumeurs de pipe ou de cigare (Albandar et coll., 2000).

De plus, l'effet vasoconstricteur de la nicotine contenue dans la cigarette masque les signes cliniques de l'inflammation gingivale par diminution de l'indice de saignement, un des éléments clés du diagnostic de la parodontite (Clarke et coll., 1981; Preber et Bergström, 1985).

- Diabète

Le diabète et les maladies parodontales entretiennent une relation bidirectionnelle : le diabète est un facteur de risque reconnu des maladies parodontales et chez le diabétique, la sévérité de la parodontite est augmentée. La NHANES III, étude princeps réalisée aux Etats-Unis, a montré une prévalence de la parodontite chez les diabétiques et les non-diabétiques de respectivement 17,3% et 9% (Borrell et coll., 2005).

Les deux types de diabète sont associés à un niveau élevé de marqueurs de l'inflammation et cet état inflammatoire chronique est à l'origine des complications dites macro et microvasculaires du diabète dont les parodontites font partie. On dit généralement que la parodontite est la 6<sup>ème</sup> complication du diabète. Le diabète n'altère pas la composition du biofilm dentaire mais on observe une augmentation d'IL-1 $\beta$ , du ratio RANKL/OPG ainsi qu'une augmentation de TNF- $\alpha$  chez les malades atteints de parodontite et de diabète (indépendamment du type) comparativement aux malades non diabétiques (Preshaw et coll., 2012) (figure 30).

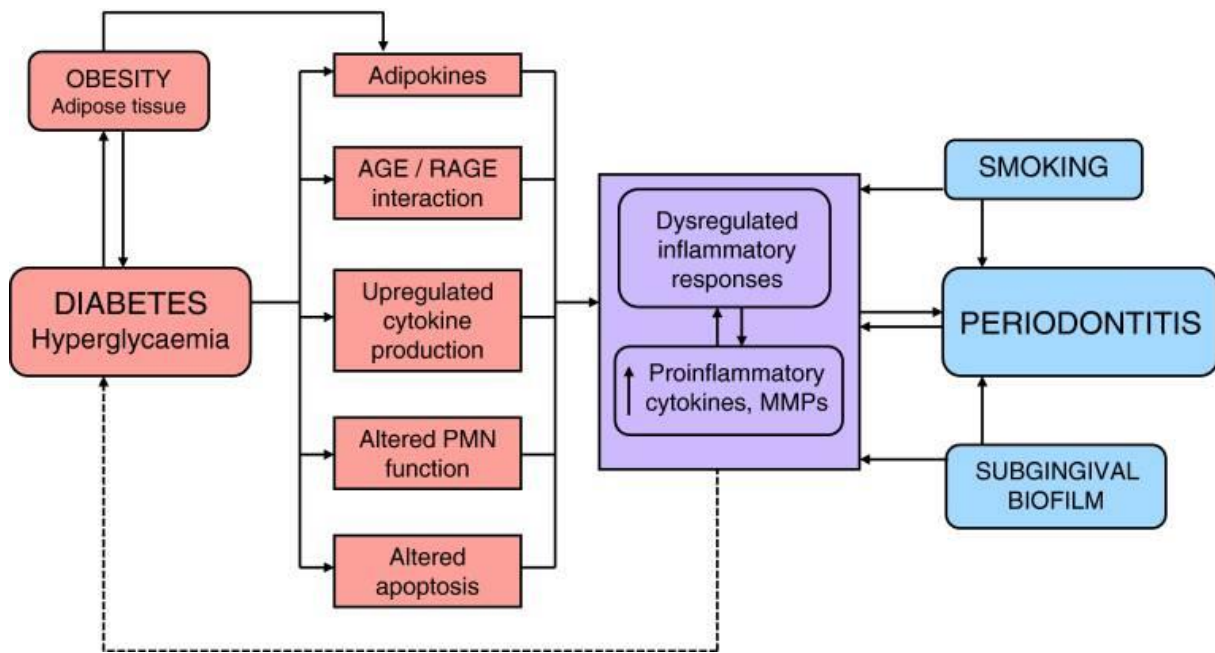


Figure 30 : Représentation schématique de la relation bidirectionnelle proposée entre le diabète et la parodontite

Les réponses inflammatoires exacerbées et dérégulées sont au cœur de l'interaction bidirectionnelle le diabète et la parodontite (encadré violet), et l'état hyperglycémique entraîne divers effets pro-inflammatoires qui ont un impact sur plusieurs organes, y compris les tissus parodontaux. Les adipokines produites par le tissu adipeux comprennent des médiateurs pro-inflammatoires tels que le TNF- $\alpha$ , l'IL-6 et la leptine. L'état hyperglycémique entraîne le dépôt d'AGE (Advanced Glycation Ends products) dans les tissus parodontaux (ainsi qu'ailleurs dans le corps), et la liaison du récepteur des AGE (RAGE) entraîne une libération locale de cytokines et une altération des réponses immunitaires. La fonction des neutrophiles est également altérée dans l'état diabétique entraînant une limitation du processus de l'apoptose et conduit de ce fait à une faible réparation des tissus parodontaux. La production locale de cytokines dans les tissus parodontaux peut, à son tour, affecter le contrôle glycémique via une exposition systémique et un impact sur la signalisation de l'insuline (flèche en pointillé). Tous ces facteurs se combinent pour contribuer aux réponses inflammatoires dérégulées qui se développent dans les tissus parodontaux en réponse au défi chronique par les bactéries dans le biofilm sous-gingival, et qui sont encore exacerbées par le tabagisme (Source : Preshaw et coll., 2012)

- Stress et troubles psycho-sociaux

Les troubles psycho-sociaux dont le stress agissent davantage comme des facteurs d'aggravation ou de récurrence des maladies parodontales mais peuvent favoriser leur initiation. Ces facteurs se manifestent par l'acquisition de comportements à risque (tabagisme, alcoolisme, modification des habitudes d'hygiène dont le brossage dentaire) (Breivik et coll., 1996) ,mais agissent également par impact sur la réponse immunitaire de l'hôte face à l'agression bactérienne (Glaser et Kiecolt-Glaser, 2005).

- Surpoids, obésité et syndrome métabolique

L'obésité en tant que maladie chronique caractérisée par un état inflammatoire systémique affecte négativement l'état parodontal. L'association est significative mais modeste. Depuis 1998, de nombreuses études cliniques et épidémiologiques ont montré un risque parodontal augmenté chez les patients obèses. Une revue systématique avec méta-analyse a montré une association significative entre obésité et maladies parodontales avec un *odds ratio* (OR) de 1,35 avec un intervalle de confiance à 95% de 1,23 à 1,47 (Chaffee et Weston, 2010).

Les mécanismes cellulaires et moléculaires impliqués dans l'association sont encore peu connus mais il semblerait que l'obésité conduise à un état inflammatoire chronique systémique et que le tissu adipeux joue un rôle majeur dans la libération systémique de marqueurs inflammatoires comme le TNF- $\alpha$  ou l'IL-6 (Nagasawa et coll., 2010) (figure 31).

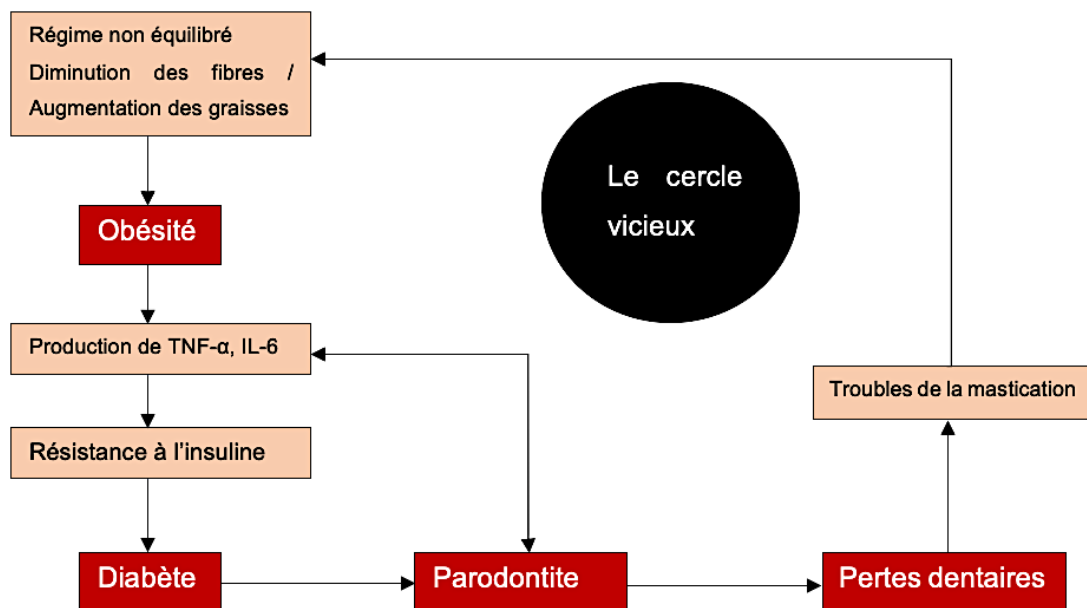


Figure 31 : représentation schématique du "cercle vicieux" entre obésité, diabète et maladies parodontales. L'obésité est une maladie inflammatoire chronique à bas grade conduisant à la production de cytokines telles que TNF- $\alpha$  et IL-6 associées à une résistance à l'insuline qui favorise le diabète, celui-ci étant lui-même un facteur de risque des parodontites. On constate donc le développement d'un cercle vicieux (Nagasawa et coll., 2010)

## 4.2. Arguments impliquant *Porphyromonas gingivalis* dans l'association significative entre maladies parodontales et athérosclérose

### 4.2.1. Données épidémiologiques issues d'études observationnelles et interventionnelles chez l'homme

Pour valoriser les données épidémiologiques historiques appuyant l'association entre maladies parodontales et maladies cardio-vasculaires, de nombreux auteurs se sont intéressés au rôle joué par les bactéries du complexe rouge et notamment *P.gingivalis*. L'intérêt de ces études est de pouvoir enrichir les données justifiant l'association, mais surtout de pouvoir comprendre les processus biologiques et les mécanismes sous-jacents à ce lien. Ghizoni et coll. ont démontré une association entre l'athérogenèse et les parodontopathogènes majeurs dont *P.gingivalis* et *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (A.a) (Ghizoni et coll., 2012).

Considérant l'implication des parodontopathogènes du complexe rouge dont *Porphyromonas gingivalis* et A.a dans les parodontites chroniques sévères, Pussinen et coll. ont analysé l'association entre la maladie coronarienne et les niveaux d'anticorps en réponse à ces pathogènes. Ils ont réussi à trouver que les maladies coronariennes sont plus fréquentes chez les personnes présentant des anticorps anti-*Porphyromonas gingivalis* par rapport à ceux qui n'en n'ont pas, ce qui suggère que l'infection parodontale ou la réponse immunitaire de l'hôte joueraient potentiellement un rôle dans la physiopathologie des maladies coronariennes (Pussinen et coll., 2003).

Ainsi d'un côté, plusieurs études sont parvenues à montrer le pouvoir des bactéries du complexe rouge dont *P.gingivalis* d'induire une bactériémie et à retrouver des souches bactériennes à distance du parodonte. Il a été prouvé que des bactériémies transitoires sont engendrées par des actes de la vie quotidienne comme la mastication, le brossage dentaire et autres actes prophylactiques (Forner et coll., 2006; Crasta et coll., 2009) mais elles peuvent aussi être causées par des actes thérapeutiques comme le détartrage, le surfaçage ou des avulsions dentaires et ce indépendamment du statut parodontal (Heimdahl et coll., 1990; Lockhart et coll., 2008).



Certaines études ont montré qu'il existait une bactériémie causée par les traitements endodontiques à hauteur de 20%, et ce malgré la désinfection intra-canaire (Drinnan et Gogan, 1990; Lofthus et coll., 1991; Debelian et coll., 1995).

Cependant, l'incidence et l'intensité de la bactériémie est bien proportionnelle à la sévérité de la parodontite (Forner et coll., 2006) et donc à la charge bactérienne initiale. Une mauvaise hygiène dentaire augmente la charge bactérienne de 2 à 10 fois d'après Loesche (Loesche et Giordano, 1997).

Historiquement, Chiu est le premier à prouver la présence de bactéries orales au sein de plaques d'athérome. En effet, il s'intéresse à la relation entre l'anatomie ainsi que la composition de plaques d'athérome et la présence de multiples agents infectieux au sein de ces plaques provenant d'endartériectomie. Il rapporte alors la présence de *P.gingivalis* et de *S.sanguis* dans des zones instables de la plaque associée à des phénomènes de thrombose, d'ulcération qu'il juge intrigant et à étudier dans le futur (Chiu, 1999). Depuis, bon nombre d'auteurs se sont intéressés à détecter la présence de *P.gingivalis* dans des plaques d'athérome par la technique de réaction de polymérisation en chaîne (PCR) (Haraszthy et coll., 2000; Stelzel et coll., 2002; Kozarov et coll., 2005; Nakano et coll., 2008; Gaetti-Jardim et coll., 2009; Figuero et coll., 2011; Mougeot et coll., 2017) ou par une technique d'hybridation fluorescente *in situ* (Cavrini et coll., 2005). Selon Haraszthy et coll., on retrouve dans les échantillons de plaque d'athérome respectivement 30% de *T.forsythia*, 26% de *P.gingivalis*, 18% de *A.a* et 14% de *P.intermedia*.

Conjointement, de nombreux auteurs se sont intéressés au statut inflammatoire chronique causé par une parodontite. L'infection orale par des bactéries parodontopathogènes comme *P.gingivalis* ou *A.a* possède la capacité d'induire une inflammation locale au niveau de la poche parodontale mais ce statut inflammatoire chronique peut s'étendre et l'inflammation peut prendre une dimension systémique. Une revue de la littérature rapporte les voies possibles par lesquelles les bactéries buccales dont *P.gingivalis* peuvent induire une réaction immuno-inflammatoire à l'origine de la dysfonction endothéliale et du développement de l'athérogenèse : soit les médiateurs pro-inflammatoires sont synthétisés dans la poche parodontale et entrent dans la circulation systémique ; soit les bactéries et leurs produits provoquent une cascade inflammatoire à distance de leur site préférentiel d'action (Teles et Wang, 2011).

Les études *in vitro* s'accordent sur le fait que *P.gingivalis* induit une réponse immuno-inflammatoire capable d'initier ou d'accélérer le processus physiopathologique de l'athérosclérose (Gibson et coll., 2006; Wang et coll., 2009; Amar et Engelke, 2015). Finalement, les études interventionnelles portant sur le traitement de patients atteints de parodontite ont apporté des informations supplémentaires sur le lien biologique potentiel entre les infections parodontales et l'athérosclérose, et peuvent servir d'intermédiaire entre les études observationnelles référencées ci-dessus et les études mécanistiques examinées ci-dessous. En règle générale, ces études ont examiné si la thérapie parodontale peut induire des changements favorables dans les marqueurs de l'inflammation systémique ou sur les marqueurs de substitution de la maladie cardio-vasculaire subclinique, et indiquent des voies biologiques potentielles qui peuvent être modulées *in vivo* par la thérapie parodontale.

L'analyse des études interventionnelles portant sur l'effet des traitements parodontaux sur les taux plasmatiques de médiateurs inflammatoires révèle des résultats parfois contradictoires. Les patients suivant un traitement parodontal initial non chirurgical ont montré une augmentation significative des taux plasmatiques de TNF- $\alpha$ , de CRP et d'IL-6 immédiatement après l'intervention, suggérant une réponse systémique en phase aiguë, probablement due à une bactériémie transitoire en corrélation avec l'instrumentation mécanique des tissus parodontaux (D'Aiuto et coll., 2004a; Ide et coll., 2004; D'Aiuto et coll., 2005b; Yamazaki et coll., 2005; Tonetti et coll., 2007). Une étude a montré qu'après un suivi de 6 mois après le traitement parodontal initial conventionnel, on observe une réduction significative des taux d'IL-6 sérique et de CRP (D'Aiuto et coll., 2004b). Un essai pilote randomisé ultérieur comparant le traitement parodontal mécanique seul à une thérapie identique complétée par des antibiotiques locaux a rapporté des réductions significatives de la CRP sérique et de l'IL-6 dans les deux groupes, et une réduction significative du cholestérol total et des lipoprotéines de basse densité (LDL) dans le groupe ayant reçu la bithérapie (D'Aiuto et coll., 2005a).

Une revue systématique de six études étudiant les effets du traitement parodontal (détartrage et surfaçage radiculaire, avec ou sans antibiotiques locaux ou systémiques) sur les taux sériques de CRP a conclu qu'il existe des preuves modestes d'une réduction induite par le traitement (Paraskevas et coll., 2008).

Ainsi, bien qu'il semble que les études ci-dessus indiquent une tendance générale vers une suppression de l'inflammation systémique induite par le traitement parodontal, les effets de la thérapie sur des marqueurs spécifiques ne sont pas entièrement cohérents d'une étude à l'autre et leur durabilité dans le temps n'a pas été établie de manière convaincante.

D'autres groupes d'études se sont intéressés à l'effet du traitement parodontal sur la dysfonction endothéliale. Des études ont établi le postulat que la dysfonction endothéliale est plus prononcée chez les patients atteints de parodontite que chez les sujets contrôles en bonne santé parodontale (Amar et coll., 2003; Mercanoglu et coll., 2004a). Ceci s'expliquerait par une dysfonction endothéliale transitoire pouvant persister 48 à 72h après l'invasion par des bactéries ou leurs produits bactériens. Les chercheurs utilisent le terme anglais *endothelial stunning* (Bhagat et coll., 1996). Il a été démontré que de nombreuses modalités de traitement parodontal réduisent cette dysfonction endothéliale : notamment dans le cas d'un traitement parodontal mécanisé (Mercanoglu et coll., 2004b; Elter et coll., 2006) ou complété par des antibiotiques systémiques (Seinost et coll., 2005). Dernièrement, un essai contrôlé randomisé portant sur un total de 120 patients atteints de parodontite sévère, dont 61 ont subi un débridement sous-gingival complet en une seule séance et accompagné d'une application intensive d'antibiotiques locaux dans toutes les poches parodontales profondes, a démontré une amélioration significative de la fonction endothéliale dans le groupe de traitement dit « intensif » lors d'un examen de suivi de 6 mois. Tonetti et coll., observe une détérioration transitoire de la fonction endothéliale et une augmentation significative des multiples médiateurs inflammatoires dans le plasma immédiatement après l'intervention et 24h après l'intervention (Tonetti et coll., 2007).

À ce jour, une seule étude pilote multicentrique a tenté d'analyser les effets du traitement parodontal sur la prévention secondaire des événements cardiaques. L'étude *Periodontitis and Vascular Events* (PAVE) a randomisé les patients atteints de parodontite et présentant des antécédents de maladies cardiovasculaires graves en deux groupes : soit vers des soins conventionnels dans les cliniques accessibles à tous ; soit vers un protocole d'étude comprenant des instructions sur l'hygiène bucco-dentaire et un traitement parodontal spécifique.

Au cours d'une période de suivi de 25 mois, des événements indésirables cardiovasculaires se sont produits avec une fréquence similaire dans les deux groupes, mais le traitement parodontal spécifique réalisé a entraîné une amélioration plutôt limitée de l'état parodontal à 6 mois après l'intervention, et ces effets positifs n'ont pas perdurés au-delà d'une année.

Ce qui complique encore l'interprétation des résultats de cette étude est le fait qu'une proportion substantielle des individus randomisés dans le groupe de soins conventionnels ont reçu une forme de soins préventifs ou parodontaux en dehors de l'étude.

Enfin, l'obésité semble être un co-facteur et annule les effets du traitement parodontal sur la réduction des taux sériques de CRP. Cet essai pilote permet de tirer des leçons sur les méthodes à employer pour réaliser une telle étude, notamment sur la nécessité de bien respecter les protocoles opératoires dans les deux groupes et de parvenir à neutraliser les facteurs de confusion communs entre maladies parodontales et maladies cardio-vasculaires (Beck et coll., 2008; Offenbacher et coll., 2009).

#### 4.2.2. Données issues d'études expérimentales chez l'animal

L'ensemble des données issues des études observationnelles ou interventionnelles chez l'homme sont validées par les études réalisées *in vivo* chez l'animal.

L'invasion des tissus endothéliaux par *P.gingivalis* a également été prouvée sur les modèles animaux. Une étude qui consistait à administrer *P.gingivalis* à une souris déficiente en apolipoprotéine E (Apo E) au niveau de la cavité orale a réussi à déterminer à 12 et 24 semaines l'invasion des tissus aortiques par le parodontopathogène (Velsko et coll., 2014). Le modèle murin déficient en apolipoprotéine E est le modèle principalement utilisé puisque l'apolipoprotéine E, synthétisée par les hépatocytes et les macrophages, joue un rôle majeur dans le métabolisme des lipoprotéines plasmatiques comme ligand des récepteurs des LDL, des VLDL. Ainsi, les modèles murins transgéniques déficientes en apo E suggèrent un rôle protecteur de l'apo E sécrétée par les macrophages au niveau de l'intima et de l'apo E des HDL qui pourrait être dû à une augmentation de l'efflux du cholestérol des macrophages.

Ces données corroborent les études expérimentales chez l'animal, notamment la souris dont le modèle déficient en apolipoprotéine E (Li et coll., 2002b; Xuan et coll., 2020).

Une étude démontre notamment que l'infection de la souris par *P.gingivalis* facilite et accentue le développement de l'athérosclérose et que des souches de la bactérie sont retrouvées dans les tissus aortiques (Lalla et coll., 2003).

La destruction des tissus parodontaux était corrélée positivement à la formation de lésions athéroscléreuses, aux taux sériques d'IL-6 et l'expression de VCAM-1 dans l'aorte (Lalla et coll., 2003). Conformément aux données *in vitro* discutées ci-dessus, seul le phénotype de *P. gingivalis* invasif, par rapport à un mutant déficient en fimbriae, a été capable d'induire une parodontite, d'initier ou de participer à l'athérogenèse et de déclencher une régulation positive des récepteurs de type TLR2 et TLR4 (Gibson et coll., 2004).

Le modèle murin déficient en apolipoprotéine E est particulièrement utilisé pour les études *in vivo*. Une étude récente a tenté d'élucider la voie pathologique de certains médiateurs inflammatoires et celle du stress oxydatif induit par *P.gingivalis* par l'administration du pathogène à un modèle murin (Xuan et coll., 2017).

Il convient cependant de souligner que les études ci-dessus modélisant les associations parodontite et athérosclérose ont utilisé des souris génétiquement modifiées déficientes en ApoE suivant un régime riche en graisses et en cholestérol (« régime occidental »). De ce fait, les résultats obtenus doivent être interprétés dans le cas particulier du modèle murin et ne peuvent être généralisés à l'Homme. En revanche, les souris sauvages se sont avérées relativement résistantes aux stimuli athérogènes et n'ont pas développé d'athérosclérose dans les délais impartis (Graves et coll., 2008). Cependant, chez d'autres modèles animaux impliquant des porcs, il a été démontré que *P. gingivalis* induit une athérogenèse rapide, même dans des situations normo-cholestérolémiques (Brodala et coll., 2005). Néanmoins, les problèmes liés aux coûts et, plus important encore, la possibilité de générer des animaux *knock-out* ou *knock-in* rendent les modèles murins extrêmement utiles dans l'étude de cibles moléculaires spécifiques de l'athérogenèse.

Pour conclure, il est légitime d'affirmer que *P.gingivalis* joue un rôle dans l'initiation et le développement de l'athérogenèse et ce selon deux principaux mécanismes qui seront détaillés ci-dessous. Cette implication s'appuie sur des études épidémiologiques et sur des études expérimentales chez l'animal mais manque de données expérimentales chez l'Homme (Bouchard et coll., 2014) (figure 32).

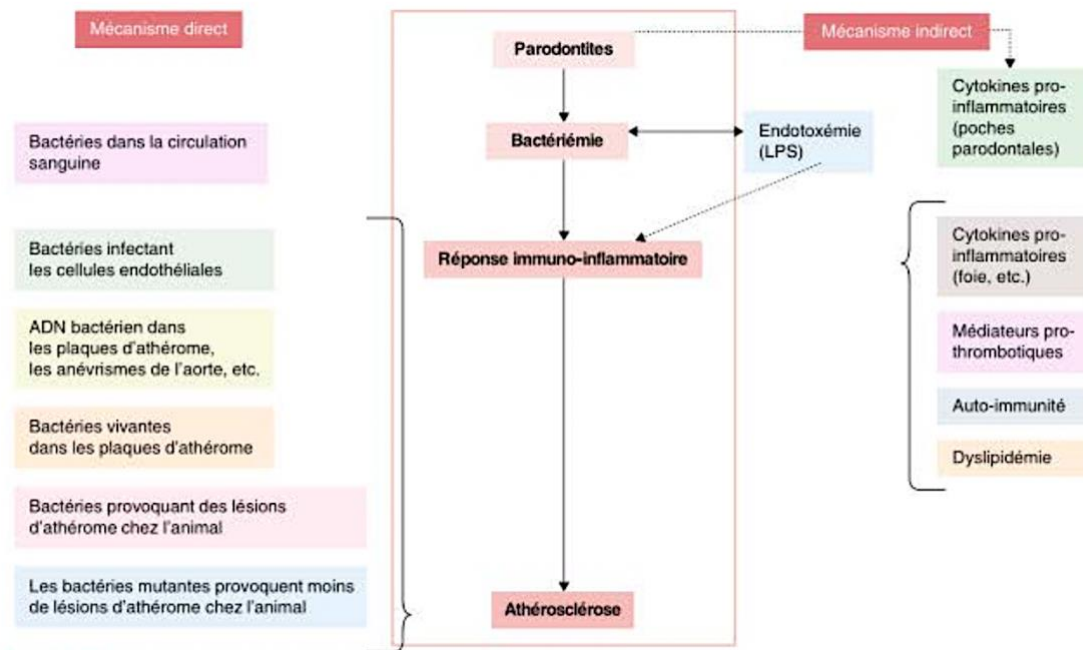


Figure 32 : représentation schématique des liens biologiques potentiels reliant parodontite et athérosclérose (Source : Tonetti et coll., 2013)

Deux principaux mécanismes sont, à ce jour, reconnus comme à l'origine du lien entre maladies parodontales et athérosclérose : un mécanisme immuno-inflammatoire dit indirect et un mécanisme bactérien dit direct. Ces deux mécanismes majeurs résultent de données épidémiologiques, cliniques et biologiques qui tendent à prouver et démontrer l'implication des bactéries parodontales dans le développement et les complications des plaques d'athérosclérose. On considère d'ailleurs principalement *P.gingivalis* et *A.a* comme les parodontopathogènes majeurs reconnus significativement dans cette association.

### **4.3. Hypothèse pathogénique directe : la bactériémie induite par *Porphyromonas gingivalis***

#### 4.3.1. Mécanismes physiopathologiques

- Transport

Comme explicité précédemment, *P.gingivalis* est capable de se retrouver dans la circulation sanguine intra-luminale et d'être au contact des cellules endothéliales qui constituent la barrière des artères. Pourtant, nous avons vu, dans la partie I, que par définition *P.gingivalis* est une espèce bactérienne non mobile. Ainsi, *P.gingivalis* use de ses composants pour être transportée des poches parodontales jusqu'aux cellules endothéliales cibles afin d'initier le processus de l'athérogenèse. *P.gingivalis* et ses constituants peuvent être transportée de deux manières : soit d'une manière active où *P.gingivalis* use de ses composants pour gagner la barrière endothéliale ; soit d'une manière passive par laquelle *P.gingivalis* agit comme un véritable élément immobile. D'une part, la bactérie peut par son aptitude de co-agrégation adhérer à une bactérie motile comme *F.nucleatum* ou *T.denticola*, seule espèce mobile du complexe rouge. Ces couples bactériens ont ensuite la capacité de gagner des sites extra-buccaux et d'atteindre des organes cibles à distance (Polak et coll., 2012; Meuric et coll., 2013; Ng et coll., 2019).

Parallèlement, *P.gingivalis* peut rejoindre des sites extra-oraux en quittant les poches parodontales par son internalisation au sein de cellules sanguines dont les macrophages, les polynucléaires neutrophiles et les cellules dendritiques. En effet, *P.gingivalis* peut envahir ces cellules, y survivre et même s'y multiplier.

Ces cellules sont par définition des cellules sanguines qui circulent quasi constamment dans le compartiment sanguin et permettent aux pathogènes buccaux d'entrer en contact avec les cellules endothéliales (Bouchard et coll., 2014; Feng et coll., 2019). L'internalisation de *P.gingivalis* au sein des macrophages implique une signalisation croisée de TLR-2 pour le complexe du récepteur des  $\beta$ 2-intégrines.

Contrairement aux autres espèces bactériennes à Gram -, *P.gingivalis* utilise préférentiellement la voie TLR-2 plutôt que la voie TLR-4 pour envahir les cellules de l'hôte et exercer ses effets biologiques.

La voie TLR-2 est finalement impliquée dans les effets de ce pathogène dans la cavité orale, mais aussi dans l'athérogenèse (Kebschull et coll., 2013).

D'autre part, *P.gingivalis* pourrait également rejoindre des sites extra-oraux en s'immisçant dans des brèches ulcérées de l'épithélium jonctionnel dans le cas du débordement des défenses immunitaires innées. La bactérie et ses fimbriae peuvent alors pénétrer le tissu conjonctif gingival et atteindre la circulation sanguine par le plexus capillaire très riche sous-jacent à l'épithélium de jonction (Bouchard et coll., 2014).

- Adhésion de la bactérie aux cellules endothéliales

Une fois dans la circulation sanguine, les parodontopathogènes sont capables d'adhérer aux cellules endothéliales cibles qui bordent la lumière artérielle. Cette adhésion s'opère grâce aux constituants cellulaires de *P.gingivalis* dont son fimbria A et l'hémagglutinine A (Takahashi et coll., 2006; Bélanger et coll., 2012). Une étude a prouvé que les cellules endothéliales envahies par la souche 381 de *P.gingivalis* présentaient une régulation positive de la sécrétion de l'IL-8, de l'expression des molécules d'adhésion spécifique dont ICAM-1, VCAM-1, ELAM-1 ou encore la sélectine E et la cyclo-oxygénase 2 (COX-2) contrairement aux cellules endothéliales envahies par une souche déficiente en fimA appelée « non-invasive » où les comportements cellulaires et moléculaires demeuraient inchangés prouvant ainsi le rôle clé de fimA (Chou et coll., 2005). *P.gingivalis* adhère par ses molécules de structures qui interagissent donc avec les macromolécules de l'hôte comme le fibrinogène ou la fibronectine. Cette adhésion de type ligand-récepteur aux protéines de la matrice extra-cellulaire ou aux protéines de surface de la cellule hôte est essentielle pour la bactérie qui altère dès lors les protéines de surface de l'hôte et entraîne une modification du profil protéique de la bactérie afin de favoriser son invasion. Par ailleurs, l'attachement de la bactérie à la cellule permet de déclencher une fonction de signalisation intra-cellulaire entre la bactérie et la cellule hôte pour initier son invasion. Les adhésines des bactéries comme *P.gingivalis* stimulent une cascade de signalisation cellulaire, laquelle entraîne la phosphorylation de protéines, un flux d'ions calciques, et le réarrangement d'actine et d'autres protéines du cytosquelette. Cette activité permet de moduler l'attachement de la bactérie et de préparer à l'invasion cellulaire (Bouchard et coll., 2014).



- Invasion des cellules endothéliales

Une fois *P.gingivalis* adhérente aux cellules endothéliales, la bactérie dispose des capacités d'envahir ces cellules cibles. Ce pouvoir d'invasion est considéré à la fois comme un mécanisme de défense, puisqu'il permet à la bactérie de survivre à distance de son site privilégié d'action et d'éviter les stratégies de défense de l'hôte dont les défenses immunitaires ou l'action d'antibiotiques, mais aussi comme un facteur de virulence afin de pouvoir appliquer sa pathogénicité (Deshpande et coll., 1998b, 1998a; Dorn et coll., 1999; Progulske-Fox et coll., 1999). La bactérie initie l'internalisation via un processus actif de polymérisation actinique par l'intermédiaire des radicaux lipidiques à sa surface. Une fois internalisée, la survie de *P.gingivalis* repose sur l'activation de l'autophagie et l'inactivation de la voie de l'apoptose, conférant ainsi une véritable niche intra-cellulaire au sein de laquelle le pathogène peut survivre et se répliquer à l'abri des mécanismes immunitaires. On parle de vacuole de réplication. A terme, la répression de l'autophagie s'opère par des inhibiteurs chimiques comme la 3-méthyladénine ou la wortmannine et se conclut par la dégradation de *P.gingivalis* par le phagolysosome (Bélangier et coll., 2006) (figure 33).

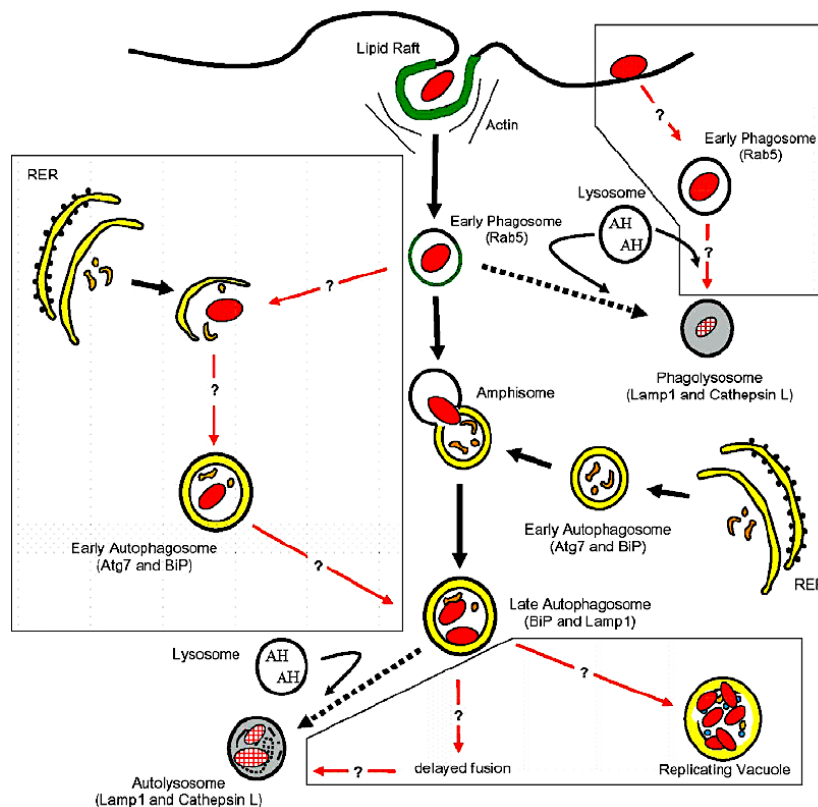


Figure 33 : représentation schématique du processus d'autophagie utilisée par *P.gingivalis* pour s'internaliser dans les cellules endothéliales. La voie tracée en noir gras représente la voie principale utilisée par la bactérie tandis que les voies en rouge sont les mécanismes non prouvés à ce jour. (Rodrigues et coll., 2008).

- Invasion des plaques d'athérome et participation aux évènements compliqués

Une fois le site vasculaire cible atteint, *P.gingivalis* peut envahir les cellules endothéliales et les macrophages pour y survivre, s'y multiplier puis en être relargué et circuler librement dans la couche intimale. *P.gingivalis* est toujours fidèlement accompagné de ses constituants dont les endotoxines avec principalement le LPS qui peut aussi circuler librement (Kebschull et coll., 2010). Un rôle des bactéries et des produits bactériens est également envisagé dans la participation à la rupture de la plaque athéromateuse, l'évènement critique dans l'athérosclérose. Cette rupture de plaque peut provenir soit d'une brèche dans la coiffe fibreuse d'une plaque dite instable, conduisant à l'exposition du contenu pro-thrombotique de la plaque, ou par érosion de la plaque par apoptose des cellules endothéliales, là encore provoquée par *P.gingivalis*, déclenchant une thrombose localisée (Virmani et coll., 2006; Libby, 2009; Ward et coll., 2009). La dégradation de la chape fibreuse est médiée par les métalloprotéinases matricielles (MMP) produites dans les plaques par les macrophages (Galis et coll., 1994; Sukhova et coll., 1999). Il semblerait que *P.gingivalis* et d'autres bactéries parodontales (Ding et coll., 1995), puissent induire la production de plusieurs MMP dans différents types de cellules, y compris les macrophages et les cellules endothéliales, et en même temps réduire l'expression de l'inhibiteur tissulaire antagoniste des MMP (TIMP) (Sato et coll., 2009). In vitro, il a été démontré que *P.gingivalis* dégradait lui-même les molécules de la coiffe fibreuse d'après des échantillons de plaques d'autopsie humaine (Kuramitsu et coll., 2001). Les effets pro-apoptotiques des agents pathogènes parodontaux dont ceux issus de *P.gingivalis* conduisent vraisemblablement à l'érosion de la plaque.

Ces événements se manifestent cliniquement selon la localisation artérielle soit possiblement par un infarctus du myocarde (IDM) ou un accident vasculaire cérébral (AVC) de type ischémique par exemple.

- Promotion de l'état pro-thrombotique et activation plaquettaire induite par l'invasion de *P.gingivalis*

*P. gingivalis* induit l'agrégation plaquettaire via un mécanisme dépendant du récepteur TLR2. Les propriétés pro-coagulantes ont été prouvées par le blocage à l'aide d'un prétraitement, avec un anticorps dirigé contre le TLR2 ou par inhibition de la voie de signalisation phosphoinositide 3-kinase (PI3-K)/Akt activé en aval par TLR2 (Blair et coll., 2009). Il a été démontré que l'agrégation plaquettaire dans le plasma dépend de la molécule d'adhésion Hgp44 et de la protéase de *P. gingivalis* Lys-gingipaïne (Kgp)(Naito et coll., 2006). Une autre étude a montré que *P. gingivalis* dispose d'un effet sensibilisant sur les plaquettes humaines, améliorant l'agrégation plaquettaire induite par l'épinéphrine. Cet effet a été attribué à une activation limitée des récepteurs des protéases activées (PAR) à la surface des plaquettes par les gingipaïnes notamment Arg-gingipaïne, avec une mobilisation subséquente de Ca<sup>2+</sup>, conduisant à la liaison de l'épinéphrine au récepteur adrénergique alpha-2 et donc une activation dite pathologique des plaquettes (Nylander et coll., 2008). Cette découverte appuie davantage la consistance du lien direct entre parodontite et athérosclérose.

Des études sur les interactions entre *P. gingivalis* et les cellules endothéliales vasculaires et les cellules des muscles lisses permettent justifier la promotion d'un état pro-thrombotique par l'invasion de *P.gingivalis*. Les gingipaïnes spécifiques de ce dernier induisent l'hydrolyse de la molécule d'adhésion des cellules endothéliales plaquettaires 1 (PECAM-1/CD31), suggérant la capacité d'améliorer la perméabilité vasculaire (Yun et coll., 2005). L'infection des cellules endothéliales par des souches invasives de *P. gingivalis* a entraîné par ailleurs une augmentation de l'expression et de l'activité du facteur tissulaire, une réduction des concentrations d'inhibiteur du facteur tissulaire, une diminution des concentrations et de l'activité de l'activateur tissulaire du plasminogène et une augmentation des concentrations d'antigène inhibiteur de l'activateur du plasminogène-1 (Roth et coll., 2006). Fait intéressant, ces effets étaient plus importants à des moments tardifs, suggérant qu'ils sont dus à des voies intracellulaires en aval déclenchant des mécanismes pro-coagulants. Dans les cellules musculaires lisses de l'aorte, *P.gingivalis* entier et non spécifiquement son LPS, a induit un phénotype pro-thrombotique par régulation négative de l'inhibiteur de la voie du facteur tissulaire (Roth et coll., 2009).

Les gingipaïnes spécifiques de l'arginine et de la lysine de *P. gingivalis* ont induit une dégradation de la thrombomoduline des cellules endothéliales vasculaires *in vitro*, une observation validée par l'expression réduite de la thrombomoduline dans l'endothélium microvasculaire gingival des patients atteints de parodontite (Inomata et coll., 2009).

- Rôle du lipopolysaccharide bactérien (LPS)

Les endotoxines bactériennes, dont le LPS fait partie, sont des glycolipides constituant la majeure partie de la membrane externe des bactéries à Gram négatif. Elles peuvent être dissociées de la bactérie après leur mort ou leur décomposition et se retrouver ainsi soit dans le site localement atteint soit dans la circulation sanguine.

Il est aujourd'hui reconnu que ces endotoxines, dont le LPS, disposent de pouvoirs de virulence propres. Elles peuvent léser les cellules endothéliales, favoriser l'adhésion des monocytes à l'endothélium, induire la formation de cellules spumeuses. En somme, elle participe activement à l'initiation et au développement de la dysfonction endothéliale (Kebuschull et coll., 2010).

Les LPS des bactéries parodontopathogènes peuvent se retrouver dans la circulation systémique via les poches parodontales ou peuvent gagner des sites extra-oraux par la salive puis le passage de la barrière gastro-intestinale. Le LPS bactérien est transporté par une protéine appelée lipopolysaccharide-binding protein (LBP) produite par les hépatocytes et ayant la capacité de catalyser le transfert du LPS à son récepteur membranaire, le récepteur CD 14 présent sur de nombreuses cellules dont les monocytes, les macrophages, ou sur la forme soluble du récepteur sCD 14. La fixation du LPS sur le récepteur CD 14 active alors la cellule endothéliale ou le monocyte par une voie TLR-4 dépendante. Ces cellules produisent alors en réponse des cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-1, le TNF, le PGE2 ou encore l'IL-6 (Bouchard et coll., 2014). Ces molécules produisent le relargage de médiateurs secondaires dont le PAF, la bradykinine et des prostaglandines. De nombreux auteurs sont parvenus à démontrer l'augmentation sérique du transporteur LBP du LPS et des anticorps dirigés contre le LPS des parodontopathogènes majeurs chez les patients atteints de parodontite (Pussinen et coll., 2007) (figure 34).

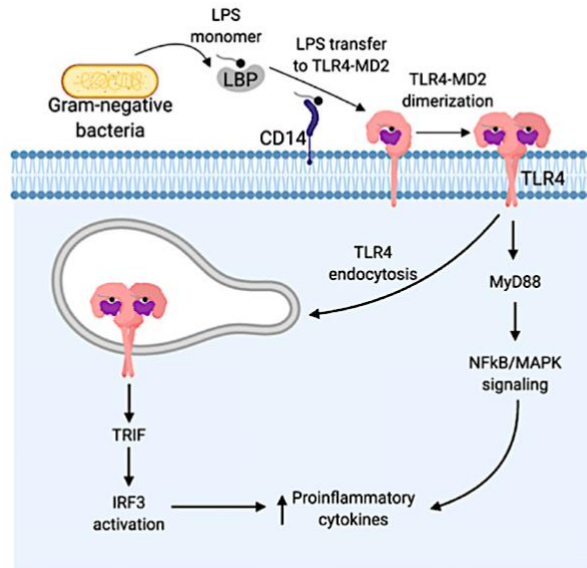


Figure 34 : liaison du lipopolysaccharide à son récepteur LBP situé à la surface d'un macrophage (Mazgaen et Gurung, 2020)

Le LPS bactérien participe donc à la dysfonction endothéliale, au recrutement des monocytes, à la formation des cellules spumeuses et à l'apoptose des cellules endothéliales. Le LPS est donc à juste titre considéré comme pro-athérogène.

Le LPS est habituellement éliminé par les lipoprotéines. Chez une personne saine, le LPS se lie avec des lipides de type HDL qui favorisent sa neutralisation. En cas de déséquilibre lipidique, c'est-à-dire si le taux de HDL est faible et proportionnellement que le taux de LDL est élevé, le LPS se lie préférentiellement au LDL voire aux lipoprotéines de très basse densité (vLDL). Le LPS entretient ce déséquilibre lipidique en induisant l'accumulation des lipides dans les macrophages et provoque leur transformation en cellules spumeuses.

Le LPS présent dans la circulation sanguine génère une réponse systémique avec des anticorps spécifiques au LPS. Cela entraîne une réponse immuno-inflammatoire, une altération du métabolisme lipidique et une hypercoagulabilité. Les cytokines des monocytes (IL-1, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ ) quant à elles, agissent sur le foie, ce qui conduit à une augmentation du catabolisme tissulaire et du métabolisme lipidique (Sandi et coll., 2014).

Une étude a prouvé chez l'animal que le fait d'injecter un échantillon de LPS bactérien (provenant d'*Escherichia coli*) entraîne une augmentation de concentration des triglycérides plasmatiques, avec une augmentation de la concentration des vLDL et des LDL petites et denses, plus athérogènes que les LDL plus larges. L'augmentation des vLDL présente immédiatement un effet bénéfique, puisqu'elles neutralisent l'endotoxine, mais lorsque la concentration élevée est maintenue, l'action de la cholesteryl ester transfert protein et de la lipase hépatique conduit à la formation de LDL petites et denses. Il s'avère que ces dernières pénètrent plus facilement le mur vasculaire et siègent plus longtemps dans l'intima, les rendant plus susceptibles aux modifications et à l'oxydation. Les patients qui présentent un profil lipidique 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 coll., 2007).

#### 4.3.2. Processus pathologique du mécanisme direct

- Participation de *P.gingivalis* à l'initiation de l'athérogenèse

L'ensemble des études observationnelles et interventionnelles est parvenu à soumettre de potentiels processus biologiques au sein desquels les bactéries parodontopathogènes jouent un rôle spécifique. Il est reconnu ce jour que les bactéries parodontopathogènes et/ou l'inflammation associée à la parodontite peuvent participer à l'initiation et au développement d'étapes clés de l'athérogenèse. Le concept d'activation de la dysfonction endothéliale est central dans le rôle de l'infection parodontale et de l'inflammation associée en tant que facteur de risque de l'athérosclérose. De nombreux auteurs se sont alors intéressés aux différents pouvoirs dont disposaient des bactéries comme *P.gingivalis*.

Comme décrit précédemment, l'un des pouvoirs de virulence de *P.gingivalis* est d'être capable d'envahir les cellules endothéliales (Kebschull et coll., 2010). Après avoir atteint le compartiment sanguin pour entrer en contact intime avec les cellules de la barrière endothéliale, *P.gingivalis* adhère par son fimA ou son hémagglutinine A aux cellules endothéliales avant de les envahir par autophagie, afin d'y survivre et de s'y répliquer. Dans le même temps, il existe une circulation sanguine de produits bactériens comme des LPS ou des vésicules extra-cellulaires qui adhèrent aux récepteurs TLR-2 des cellules endothéliales pour initier la voie TLR. L'adhésion de type ligand-récepteur entre le LPS de *P.gingivalis* et le récepteur TLR-2 entraîne la transduction de la voie de signalisation TLR avec l'activation de la réponse primaire de différenciation myéloïde 88 (MyD88) et la synthèse du facteur nucléaire  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) à l'origine de la libération de médiateurs pro-inflammatoires et l'augmentation de l'activité des récepteurs TLR-2 et TLR-4 (Andrukhov et coll., 2015). Il en résulte un relargage de molécules pro-inflammatoires et le recrutement des cellules de défense dont majoritairement les monocytes qui adhèrent aux cellules endothéliales (par l'intermédiaire de VCAM-1) et passent la barrière endothéliale par transcytose pour gagner l'intima. *P.gingivalis* établit des contacts avec les monocytes attirés sur le site par la voie TLR-2 (Chou et coll., 2005; Cai et coll., 2011; Liu et coll., 2013). Les cellules endothéliales dites « activées » ou « stressées » expriment à leur surface des protéines de choc thermique appelées *heat-shock proteins* (HSP) en anglais dont la protéine homologue humaine *heat-shock* 60 (hHSP60). Des anticorps anti-GroEL initialement dirigés contre les *heat-shock* protéines bactériennes de *P.gingivalis* peuvent interagir avec les hHSP60 des cellules endothéliales et entraîner leur apoptose. Cette dernière fait naître une brèche dans la barrière endothéliale laissant libre passage aux bactéries, produits bactériens et autres molécules circulantes du compartiment sanguin comme les LDL (figure 35).

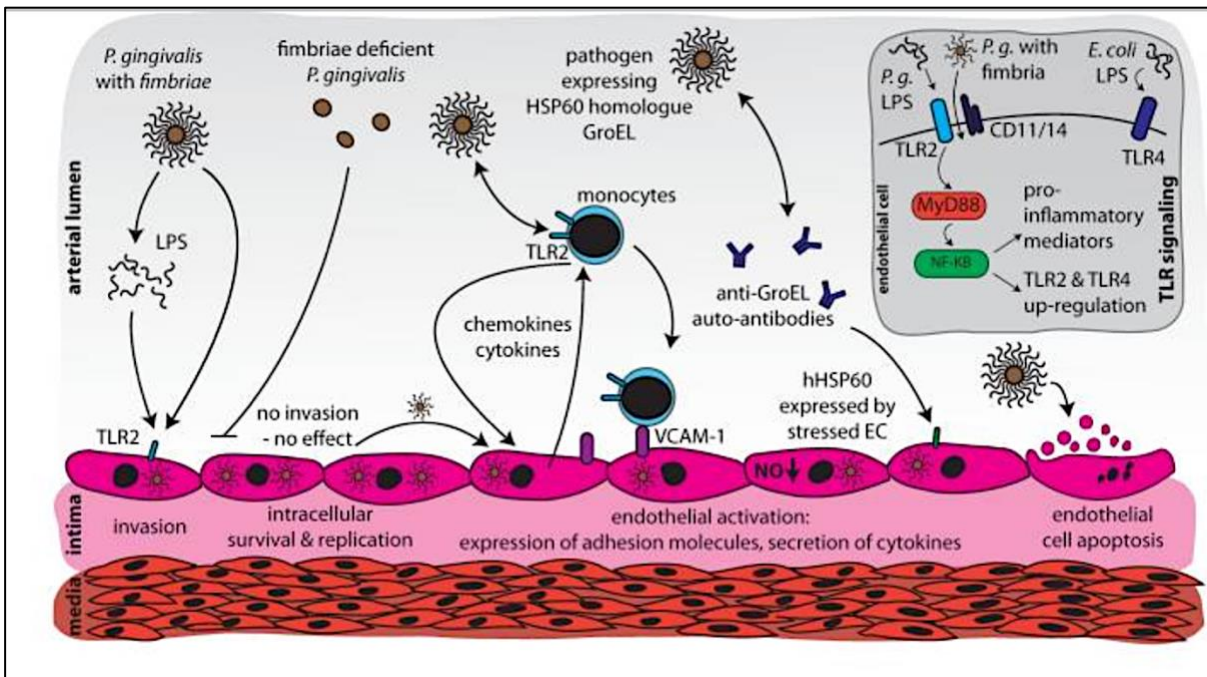


Figure 35: représentation schématique du rôle de *Porphyromonas Gingivalis* dans l'initiation du processus pathologique d'athérogenèse (Kebscull et coll., 2010)

- Participation de *P.gingivalis* à la formation de la plaque d'athérome

Dès lors la dysfonction endothéliale effective, les étapes de l'athérogenèse se poursuivent vers la formation de la plaque d'athérome. Au sein de l'intima, on retrouve des souches circulantes de *P.gingivalis* issues de l'apoptose des cellules endothéliales envahies, des médiateurs pro-inflammatoires et des dérivés réactifs de l'oxygène (Reactiv Oxygen Species (ROS) en anglais) ainsi que des LDL. Les LDL vont alors s'oxyder par l'intermédiaire des ROS ou de *P.gingivalis* qui posséderait la possibilité d'induire l'oxygénation des LDL (Miyakawa et coll., 2004; Joo et coll., 2017; Kim et coll., 2018). Ces LDL oxydés sont alors intégrés par les macrophages qui se différencient en cellules spumeuses. Ici encore, *P.gingivalis* pourrait être un médiateur voire un initiateur de la formation des cellules spumeuses (Qi et coll., 2003; Giacona et coll., 2004; Shaik-Dasthagirisaheb et coll., 2013; Liang et coll., 2016; Yang et coll., 2021). Par la suite, *P.gingivalis* participe à l'apoptose de ces mêmes cellules spumeuses à l'origine du relargage de leur contenu et la création du centre nécrotique (Li et coll., 2010).



*P.gingivalis* joue finalement un rôle dans l'établissement de la matrice extracellulaire qui vient entourer le centre nécrotique et modifier le phénotype des cellules musculaires vasculaires pour entraîner la prolifération de cellules musculaires lisses (Zhang et coll., 2013; Cao et coll., 2015; Li et coll., 2021) (figure 36).

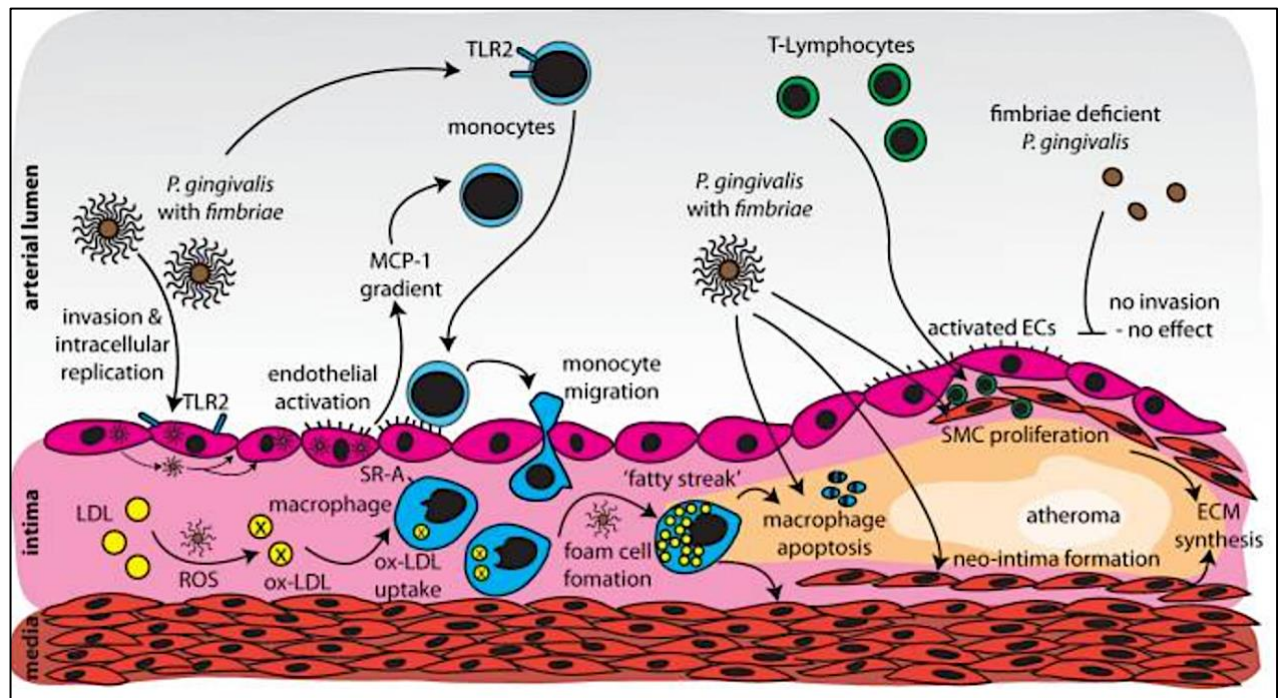


Figure 36 : représentation schématique du rôle de *P.gingivalis* dans l'étape de formation de la plaque initiale d'athérome (Kebuschull et coll., 2010)

- Participation de *P.gingivalis* à la maturation de la plaque et aux éventuelles complications aiguës associées

*P.gingivalis* participe finalement aux étapes critiques de maturation de la plaque et aux événements compliqués qui peuvent survenir. *P.gingivalis* participe à l'angiogenèse intra-plaque permettant l'accroissement de la plaque d'athérome. Conjointement, *P.gingivalis* soutient le développement de la chape fibreuse avec le recrutement de cellules musculaires lisses (CML) qui cerce le centre nécrotique grandissant. La bactérie participe donc bien à la progression et la maturation de la plaque.

Par ailleurs, *P.gingivalis* a le pouvoir d'engendrer la survenue d'évènements compliqués qui proviennent d'une rupture de plaque. Cette rupture se manifeste biologiquement par l'extériorisation du contenu de la plaque et des éléments pro-thrombotiques la constituant qui traversent la barrière endothéliale et se retrouvent dans la lumière artérielle au contact direct du sang circulant. Cette rupture de plaque est permise :

- d'un côté par l'apparition d'une brèche vasculaire endothéliale (ulcération) causée par l'apoptose des cellules endothéliales provoquée par *P.gingivalis* lui-même en les envahissant ou par la réaction croisée de l'anticorps anti-GroEL contre les HSP exprimées par les cellules endothéliales. Cette ulcération peut également avoir lieu au niveau d'une brèche endothéliale qui s'agrandit par phénomène d'érosion ;
- de l'autre côté par la dégradation progressive des constituants de la chapea fibreuse qui entoure le centre nécrotique (collagène et matrice) par les métalloprotéases matricielles produites par les macrophages et monocytes permettant ainsi l'extériorisation au sein de la lumière artérielle du contenu pro-thrombotique et l'agrégation plaquette concomittante à l'origine d'une thrombose progressive du vaisseau (Kebschull et coll., 2010) (figure 37).

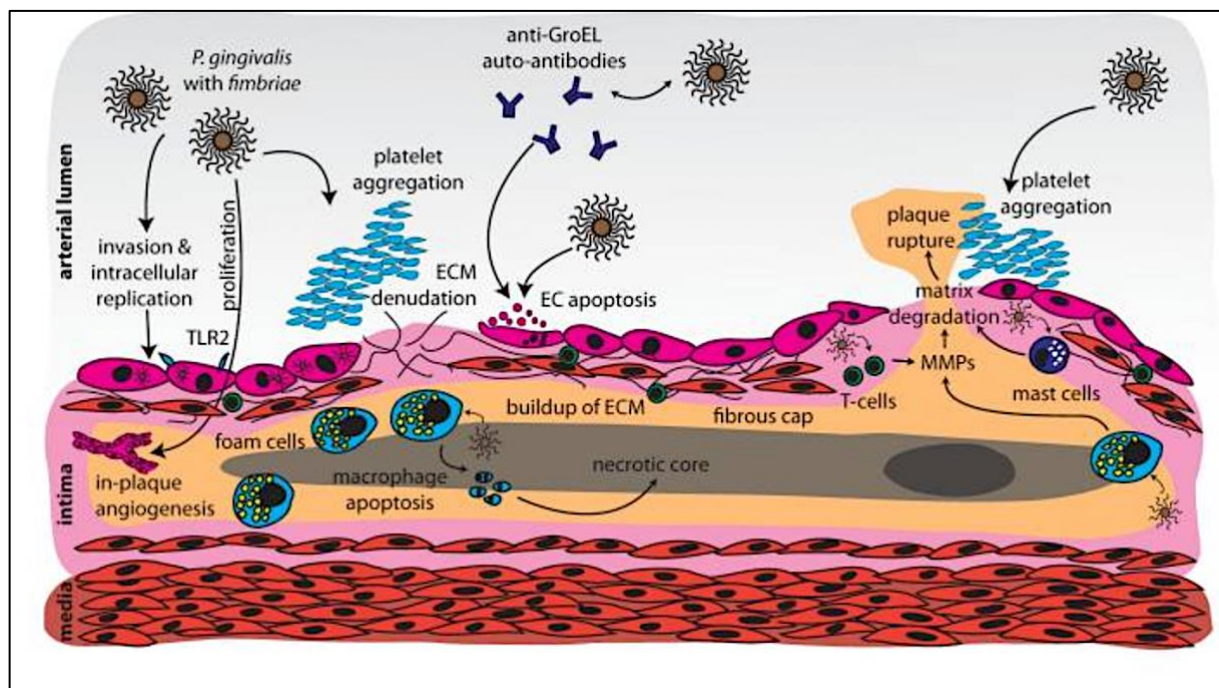


Figure 37 : représentation schématique du rôle de *P.gingivalis* dans l'étape de maturation de la plaque et ses éventuelles complications (Kebschull et coll., 2010)

#### **4.4. Hypothèse pathogénique du mécanisme indirect : réaction immuno-inflammatoire systémique induite par *Porphyromonas gingivalis***

Les maladies parodontales initiées ou aggravées par l'infection par des bactéries dont *P.gingivalis*, provoquent une réaction immuno-inflammatoire locale comme présentée ci-dessus. Cependant, la réaction immuno-inflammatoire peut s'étendre au-delà de la poche parodontale et entrer au niveau systémique (Bouchard et coll., 2014).

Il semble alors intéressant de préciser le rôle des bactéries comme *P.gingivalis* dans la participation à l'extension systémique de cette réaction immuno-inflammatoire :

- participation à la production de l'état inflammatoire local et systémique ;
- participation à la production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) à l'origine du phénomène de stress oxydant ;
- participation et renforcement d'un état pro-thrombotique ;
- aggravation de la dyslipidémie ;
- participation à la réaction anticorps-antigène croisée.

##### 4.4.1. Participation de *P.gingivalis* à la production et au maintien de l'état inflammatoire local et systémique

- Médiateurs et marqueurs pro-inflammatoires

Par définition, la parodontite est une maladie inflammatoire chronique et l'infection par les bactéries parodontopathogènes induit la production et la synthèse de molécules pro-inflammatoires qui se retrouvent rapidement dans la circulation systémique. Un grand nombre d'études ont démontré qu'il existe une augmentation des taux circulants de médiateurs pro-inflammatoires chez les patients atteints de maladies parodontales par rapport aux témoins sains. Parmi ces médiateurs, une majeure partie est statistiquement associée à un risque cardiovasculaire accru et ces médiateurs sont logiquement considérés comme des liens mécaniques potentiels entre parodontite et maladies cardio-vasculaires, soit en tant que marqueurs de la maladie, soit en tant que participants aux réponses inflammatoires du tissu endothélial et des lésions athéromateuses.

Une étude datant de 2000, devenue princeps aujourd'hui, a prouvé le pouvoir de *P.gingivalis* d'induire la production et la sécrétion des cytokines pro-inflammatoires localement dans les poches parodontales. En effet, les auteurs sont parvenus à démontrer que les souches vivantes comme apoptotiques de *P.gingivalis* sont capables d'induire la sécrétion d'IL-1 $\beta$ , IL-6 et IL-8 par les fibroblastes du tissu conjonctif gingival (Steffen et coll., 2000).

Dans un modèle de co-culture (cellules épithéliales/macrophages) et d'infection mixte comprenant les bactéries du complexe rouge (*P.gingivalis*, *T.denticola* et *T.forsythia*), les sécrétions des cytokines (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8) par les macrophages et les cellules épithéliales sont augmentées, que ce soit par la stimulation des bactéries isolées ou combinées, ainsi que par leur LPS (Bodet et coll., 2006).

Une étude comparative entre deux souches bactériennes *F.nucleatum* et *P.gingivalis* localisées dans des canaux radiculaires à la suite d'infections endodontiques a permis de montrer que ces souches, grâce à leur LPS, étaient capables d'induire la production de cytokines pro-inflammatoires notamment IL-1 $\beta$  et TNF- $\alpha$  par les macrophages. Pour se faire, ils ont extrait les LPS des différentes souches bactériennes et ont confirmé les séquences génomiques pour valider leur conformité et ont stimulé des cellules de type macrophages par respectivement chaque LPS bactérien. Ils ont ensuite analysé la sécrétion des cytokines pro-inflammatoires (Martinho et coll., 2016).

Aussi, Baer et coll. sont parvenus à prouver que les récepteurs de la famille des scavengers, particulièrement impliqués dans l'athérogenèse pour la captation des LDL-oxydés, seraient également impliqués localement au niveau de la poche parodontale dans la production de TNF- $\alpha$ . En effet, des macrophages stimulés par une souche vivante de *P.gingivalis* montraient une régulation positive de l'expression du récepteur Sr-A associée à une production de TNF- $\alpha$  (Baer et coll., 2009).

De nombreux auteurs se sont intéressés à quantifier ces marqueurs inflammatoires chez des patients atteints de parodontite comparés à des patients sains ou chez des patients traités pour la parodontite comparés à des patients non suivis et ils constatent que les traitements parodontaux font sensiblement diminuer les taux circulants d'IL-6 (Olivieri et coll., 2006; Vidal et coll., 2011; D'Aiuto et coll., 2013; Bresolin et coll., 2014). Parallèlement, une étude a souhaité quantifier ces marqueurs considérés comme des facteurs de risque de maladies cardio-vasculaires chez des patients atteints de parodontite et les résultats ont démontré qu'il existait une augmentation du taux d'IL-6 (Buhlin et coll., 2009). Plusieurs autres études ont montré que les taux sériques d'IL-8 étaient augmentés chez les patients atteints de parodontite et que les traitements parodontaux diminuaient ces taux (Di Benedetto et coll., 2013; D'Aiuto et coll., 2013).

L'ensemble de ces études tend à prouver la participation de *P.gingivalis* à la production des cytokines pro-inflammatoires clés de l'athérogenèse (IL-1, IL-6, IL-8 et TNF- $\alpha$ ) et l'augmentation de leur circulation systémique pouvant alors initier ou faire progresser le développement de la plaque d'athérosclérose.

- Les protéines de la phase aigüe

Pertinentes pour les maladies parodontales et leur impact putatif sur les maladies cardio-vasculaires, la concentration sérique de CRP a été proposée comme un marqueur de risque de MCV. La CRP sert donc de marqueur de l'inflammation systémique dans diverses conditions (Abd et coll., 2011). Cependant, la validité des mesures de la CRP sérique en tant que facteur prédictif du risque d'athérosclérose, et même son rôle pathologique dans le développement ou la progression de la maladie, est controversée (Yang et coll., 2021). Il est aujourd'hui prouvé que les bactériémies répétées lors de la maladie parodontale entraînent une production chronique de CRP (Papapanagiotou et coll., 2009).

L'interprétation des données suggérant que des niveaux sériques élevés de CRP chez des patients atteints de parodontite sont un lien entre l'inflammation parodontale et l'athérosclérose dépend de la validité du caractère pathologique de la CRP ou de son influence sur la pathogenèse de la lésion d'athérosclérose. Alternativement, il peut s'agir d'un simple marqueur d'inflammation systémique dont l'ampleur est modestement affectée par l'inflammation parodontale (Anand et Yusuf, 2010; Bissoendial et coll., 2010).

Parallèlement, les niveaux de SAA sont augmentés au cours des parodontites (D'Aiuto et coll., 2013).

- Les métalloprotéases matricielles

Une étude *in vitro* a montré que les bactéries du complexe rouge et leur LPS sont capable de stimuler la sécrétion de MMP-9 qui détruit la MEC (Bodet et coll., 2006). Il paraît donc logique de penser que les MMP puissent être une voie mécanistique dans le lien entre maladie parodontale et athérosclérose.

Imamura et coll. ont réussi à démontrer que les gingipaïnes de *P. gingivalis* peuvent activer les MMP soit par une stimulation de la production de MMP soit par la transformation des MMP latentes en MMP actives (Imamura et coll., 2003).

Jotwani et coll. sont parvenus à montrer le rôle de certains constituants cellulaires de *P.gingivalis* dans la sécrétion des MMP-9, TIMP-1 et IL-10. Cette dernière est considérée comme un puissant inhibiteur de MMP-9. Dans l'étude, les résultats montrent que le LPS de *P.gingivalis* et le fimbria majeur sont de puissants inducteurs de la sécrétion de MMP-9 associés à des taux faibles de TIMP-1 et IL-10 tandis que le fimbria mineur n'est qu'un faible inducteur de MMP-9 (Jotwani et coll., 2010).

Malgré que la quantité de données issues d'études impliquant les MMP dans le lien inflammatoire entre parodontite et athérosclérose soit moindre, une étude a proposé des résultats montrant une diminution des taux sériques de MMP-9 chez les patients peu après le début du traitement parodontal (Behle et coll., 2009). Une autre étude a noté des associations entre les concentrations élevées de MMP-9 et l'inhibiteur tissulaire de la métalloprotéinase-1 (TIMP-1) chez les patients atteints de parodontite et des variations dans les mesures d'épaisseur intima-média (IMT) carotidiennes ont été observés (Söder et coll., 2009). Dans plusieurs études cliniques, il existe une forte corrélation entre la sévérité de la maladie parodontale et le taux de MMP retrouvé dans le fluide crévicaire. MMP-9 a été proposé comme marqueur de risque cardiovasculaire (Soory, 2008; Marcaccini et coll., 2009; Gu et coll., 2011).

Cependant, il a été observé dans un modèle expérimental de perte osseuse induite par *P. gingivalis* que la taille des particules de HDL et de vLDL est augmentée chez les souris déficientes en MMP-8, ce qui implique que la MMP-8 pourrait jouer un rôle protecteur et anti-inflammatoire en ce qui concerne les profils lipidiques systémiques dans l'infection à *P. gingivalis* (Kuula et coll., 2009). Ces données limitées à ce jour, utilisant différents modes d'infection, n'impliquent pas les MMP en tant que facteur inflammatoire important liant l'infection parodontale et l'athérosclérose.

#### 4.4.2. Participation de *P.gingivalis* à l'introduction et au maintien d'un état pro-thrombotique

Divers facteurs pro-thrombotiques et hémostatiques sont impliqués dans le lien entre parodontite et maladies cardio-vasculaires. Le facteur d'activation plaquettaire (PAF) est un dérivé acétylé produit par de nombreuses cellules. La synthèse du PAF repose sur l'activation de la phospholipase A2 par le TNF- $\alpha$ . Le PAF est considéré comme un composé chimiotactique pour les neutrophiles et les macrophages, il induit la dilatation des vaisseaux et augmente leur perméabilité afin de faciliter le recrutement des leucocytes, leur agrégation ainsi que la sécrétion de granules et la production de radicaux libres par les leucocytes.

Chez les personnes ayant un parodonte sain, il est quasiment indétectable, en revanche, ses concentrations sont plus élevées en cas de parodontite. De même, les auteurs de l'étude ont montré que des taux plus élevés de PAF étaient observés chez les patients atteints de pathologies cardio-vasculaires que chez des patients sains. Cependant, l'étude n'est parvenue à montrer aucun effet additif de l'exposition concomitante aux maladies parodontales et cardio-vasculaires sur les taux de PAF (Chen et coll., 2010).

Seul un nombre limité d'études fournit des données soutenant une hypothèse selon laquelle le facteur d'activation plaquettaire (PAF) et la PAF-acétyl hydrolase (PAF-AH), tous deux associés au risque cardiovasculaire, sont des facteurs inflammatoires possibles liant la parodontite et les maladies cardio-vasculaires. Le PAF est connu pour être présent à des niveaux élevés dans les tissus gingivaux et le fluide crévulaire (Noguchi et coll., 1989). Le récepteur PAF sert également de porte d'entrée pour l'invasion des cellules endothéliales par certaines bactéries (Schenkein et Loos, 2013). Il a été observé que les concentrations sériques de PAF-AH étaient en corrélation avec le saignement au sondage, la profondeur de la poche et le niveau d'attache chez les patients atteints de parodontite et que le traitement parodontal réduisait considérablement les niveaux sériques de PAF-AH (Lösche et coll., 2005). Les auteurs ont suggéré que ces données, et celles indiquant que ces médiateurs se sont avérés être des marqueurs de risque indépendants de MCV, indiquent leur importance dans la médiation des effets parodontaux sur la maladie systémique. Il a en outre été rapporté que les sérums de patients atteints de parodontite contenaient des concentrations significativement plus élevées de PAF que les échantillons de gingivite ou de sujets témoins sains (Zheng et coll., 2006). Chen a rapporté que les taux sériques de PAF sont élevés dans la même mesure chez les patients atteints de parodontite et de MCV (Chen et coll., 2010).

L'inhibiteur de l'activateur du plasminogène 1 (PAI-1) est un inhibiteur de protéase qui diminue la fibrinolyse en inhibant l'activateur tissulaire du plasminogène (tPA) et l'urokinase (uPA). Les taux de concentration de PAI-1 sont augmentés chez les patients atteints de parodontite et souffrant d'athérosclérose (D'Aiuto et coll., 2013).



Dans une étude qui a examiné une variété de facteurs de risque chez les patients atteints de parodontite associé aux MCV, des associations significatives mais faibles entre les indices parodontaux et le facteur de von Willebrand (vWF) et les concentrations de PAI-1 ont été rapportées, mais une étude de suivi sur l'impact du détartrage et du surfaçage radiculaire a échoué à relever des changements significatifs dans les niveaux de ces mêmes facteurs hémostatiques (Montebugnoli et coll., 2005). Il a été supposé que ce résultat pourrait être dû au statut cardiovasculaire préexistant des sujets de cette étude et à la difficulté de modifier ces facteurs chez ces patients.

Bizzarro (Bizzarro et coll., 2007) a mesuré une série de marqueurs thrombotiques chez des patients atteints de parodontite, notamment le PAI-1, le vWF, les fragments de clivage de la prothrombine et les D-dimères. Ils ont constaté que le PAI-1 était élevé chez les patients atteints de parodontite avancée. Fait intéressant, une étude de Bretz (Bretz et coll., 2005) dans une population âgée n'a pas réussi à démontrer une association entre les niveaux de PAI-1 et la parodontite malgré des augmentations significatives de la CRP, de l'IL-6 et du TNF- $\alpha$ . L'importance de ces facteurs en tant que liens entre la parodontite et les MCV reste donc une question ouverte.

L'association de la parodontite avec ces facteurs pro-thrombotiques et hémostatiques a été rapportée par un certain nombre de chercheurs. Une première étude historique rapportait que les patients atteints de parodontite chronique présentaient des taux de fibrinogène plasmatique et un nombre de globules blancs plus élevé que les sujets contrôles du même âge et suggérait alors que le fibrinogène et les plaquettes pouvaient être un lien entre parodontite et infarctus du myocarde (Kweider et coll., 1993). Des études ultérieures ont également noté une augmentation des niveaux de fibrinogène chez les sujets atteints de parodontite (Sahingur et coll., 2010), y compris un rapport indiquant qu'il existe une association entre le nombre de poches parodontales et les niveaux de fibrinogène, même après correction d'un certain nombre de facteurs de confusion associées au risque de MCV et à l'inflammation systémique (Schwahn et coll., 2004).

Les sujets avec plus de 15 poches parodontales avaient un taux de fibrinogène significativement élevé tandis que les patients édentés n'ont pas montré de taux élevés. Il a été rapporté que l'extraction dentaire complète chez les patients atteints de parodontite avancée entraînait une diminution significative des facteurs hémostatiques, notamment le PAI-1 et le fibrinogène (Taylor et coll., 2006). Dans une cohorte de patients atteints de coronaropathie, ceux atteints de parodontite présentaient des taux plus élevés de fibrinogène ainsi que de CRP et d'amyloïde A sérique que les patients sans coronaropathie (Amabile et coll., 2008). Des taux élevés de fibrinogène ont été observés chez des patients atteints de parodontite sévère (Buhlin et coll., 2009) tandis qu'une diminution des concentrations de fibrinogène ainsi que d'IL-6 et de CRP a été observée après un traitement parodontal chez les patients souffrant d'hypertension réfractaire (Vidal et coll., 2009). De même, il a été prouvé que le traitement parodontal initial non chirurgical provoquait une diminution des taux plasmatiques chez des sujets atteints de parodontite avec ou sans MCV (Hussain Bokhari et coll., 2009). Ainsi, les études cliniques montrent systématiquement que les taux de fibrinogène sont élevés chez les patients atteints de parodontite, même ceux atteints de MCV, et diminuent après un traitement parodontal.

Les plaquettes sont les acteurs principaux du phénomène de thrombose. Recrutées et activées par les médiateurs pro-inflammatoires et pro-thrombotiques, elles s'agrègent entre elles et forment le clou plaquettaire à l'origine du thrombus naissant.

Papapanagiotou a examiné l'activation plaquettaire chez des patients atteints de parodontite, en mesurant d'abord les concentrations plasmatiques de sP-sélectine (sCD62P), du ligand sCD40 et l'expression de la glycoprotéine activée IIb/IIIa. Après ajustement sur les facteurs de confusion, la sP-sélectine a été significativement augmentée chez les patients atteints de parodontite. De plus, le pourcentage de plaquettes exprimant la glycoprotéine activée IIb/IIIa et la densité d'expression des récepteurs, indiquant tous deux une activation plaquettaire, étaient élevés chez les patients atteints de parodontite par rapport aux cas contrôles et corrélés à la proportion de dents présentant une perte osseuse supérieure à 50 % (Papapanagiotou et coll., 2009).

Fredman et coll. ont montré lors d'une étude qu'il existait une augmentation de l'expression de surface de la P-sélectine sur les plaquettes de patients atteints de parodontite ainsi qu'un taux élevé de CD19 sur les phagocytes à l'origine d'une augmentation du nombre d'agrégats plaquettaires. Ce désordre inflammatoire peut être solutionné par la voie résolvine E1 qui fait partie de la nouvelle famille des médiateurs spécifiques de résolution de l'inflammation dont le rôle est de réguler l'activation plaquettaire (Fredman et coll., 2011; Fredman et Serhan, 2011).

Un groupe de recherche a stimulé les plaquettes et les leucocytes de patients atteints de parodontite et d'individus contrôles en bonne santé parodontale avec trois bactéries parodontopathogènes (*A. a*, *P. gingivalis*, *Tannerella forsythia*) et *Streptococcus sanguis*) et a signalé une expression plaquettaire plus élevée de P-sélectine et l'augmentation de la formation de complexes plaquettes-monocytes chez les patients atteints de parodontites (Nicu et coll., 2009).

#### 4.4.3. Participation de *P.gingivalis* au stress oxydant

Il est aujourd'hui avéré que le phénomène pathologique de stress oxydatif est impliqué dans plusieurs pathologies systémiques comme l'athérosclérose, l'hypertension artérielle, la résistance à l'insuline et le développement du diabète, et principalement dans le vieillissement cellulaire. Des études sont parvenues à montrer que les patients sujet à une parodontite chronique présentaient des niveaux de stress oxydatif dans le sérum et le fluide crévulaire, mesurés par la concentration en protéine carbonyle, significativement plus élevés que les sujets sains.

Les bactéries parodontopathogènes peuvent induire des phénomènes inflammatoires systémiques par l'augmentation du stress oxydatif (Baltacıoğlu et coll., 2008; Bullon et coll., 2011).

Une voie potentielle par laquelle la parodontite peut contribuer à l'athérogenèse est l'induction du stress oxydatif.

Dans des études *in vitro* menées avec des souches de *P. gingivalis* comme organisme modèle, l'incubation de bactéries entières avec du sang a entraîné des niveaux plus élevés de LDL oxydées, des proportions accrues d'apolipoprotéine M et le clivage de l'apolipoprotéine B-100, une partie du noyau LDL, par les gingipaïnes arginine spécifique de *P.gingivalis* (Bengtsson et coll., 2008). De plus, l'ox-LDL modifiée par *P. gingivalis* a induit une prolifération des cellules musculaires lisses vasculaires *in vitro*, suggérant un rôle potentiel dans l'épaississement de l'intima-média. Le traitement antioxydant des cellules endothéliales infectées par *P. gingivalis* a entraîné une production atténuée de MCP-1 (Choi et coll., 2005), suggérant une inhibition de la migration des monocytes dans les espaces sous-endothéliaux, le site où se produit principalement l'oxydation des LDL, probablement en raison de l'activité limitée des antioxydants à l'extérieur de la lumière du vaisseau (Verhoye et coll., 2009).

Dans un environnement *in vivo*, des niveaux plus élevés de ROS et de gènes liés au stress oxydatif ont été trouvés dans les aortes de rats atteints de parodontite expérimentale (Ekuni et coll., 2009a). Une intervention avec de la vitamine C, un puissant agent antioxydant, a entraîné une atténuation du stress oxydatif et une diminution des dépôts de lipides dans l'aorte (Ekuni et coll., 2009b).

#### 4.4.4. Participation de *P.gingivalis* à l'aggravation de la dyslipidémie

Des études cliniques ont démontré une dyslipidémie chez les patients atteints de parodontite qui peut être réduite après un traitement parodontal, impliquant l'inflammation parodontale comme lien avec l'athérogenèse. De plus, un nombre limité d'études *in vitro* sur des modèles animaux indiquent que la parodontite est associée à des changements dans les concentrations de lipides sériques et à une modification des lipides ce qui favoriserait l'athérogenèse.

Les relations entre l'infection, les taux et la structure des lipides sériques et les mécanismes inflammatoires affectant l'athérogenèse suggèrent des mécanismes liant la parodontite et l'athérosclérose.

Bien que la biosynthèse et le transport du cholestérol soient des processus physiologiques fondamentaux, la structure et les propriétés des lipides sériques sont influencées par des processus infectieux et/ou inflammatoires. Concernant la parodontite, la présence de LPS dans le plasma et les réponses de phase aiguë à la dissémination systémique des bactéries pourraient favoriser une biosynthèse élevée du cholestérol dans le foie, qui à son tour est transporté sous forme de lipides sériques capables de se lier au LPS bactérien. De cette manière, une voie peut être envisagée dans laquelle l'infection parodontale favorise à la fois la dyslipidémie et interagit avec les lipides sériques de manière à augmenter leur athérogénicité.

Des études cliniques sur des patients diabétiques comparés à des patients non diabétiques ont démontré des associations entre la parodontite et la dyslipidémie. Plusieurs études ont d'ailleurs rapporté que les patients atteints de parodontite chronique présentaient des taux plus élevés de cholestérol total et de LDL sérique que les sujets sains (Lösche et coll., 2000; Katz et coll., 2001; Nibali et coll., 2007). Monteiro et coll. ont montré une augmentation accrue des taux sériques de LDL, d'oxLDL et de LDL modifiés chez les patients atteints de parodontite comparés aux patients sains (Monteiro et coll., 2009).

Concernant la structure des lipides sériques, des chercheurs se sont intéressés à évaluer la densité des LDL. Il s'avère que des auteurs ont trouvé des taux plus élevés de petits LDL denses athérogènes chez les patients atteints de parodontite chronique (Rizzo et coll., 2012) et chez les patients atteints de parodontite agressive (Rufail et coll., 2007) que chez les patients en bonne santé parodontale. Chez les sujets diabétiques, Nishimura a observé que le cholestérol total et le LDL sérique entretenaient une relation anticorps-antigène avec *P.gingivalis* mais que cette association dépendait de la régulation active de 3-hydroxy-3-méthylglutaryl-CoA (HMG-CoA) réductase par TNF- $\alpha$  et l'IL-6. Aucune association significative n'a été démontrée entre HMG-CoA et le LPS de *P.gingivalis* (Nishimura et coll., 2006).

Plusieurs études ont examiné la modification des profils lipidiques sériques via la thérapie parodontale. Lösche et coll. n'ont pas observé d'altérations structurelles du cholestérol total, du LDL, du HDL ou des TG après le traitement (Lösche et coll., 2005), tandis que plusieurs auteurs ont constaté que les taux de cholestérol total et de LDL ont diminué suite au traitement parodontal (Oz et coll., 2007; Duan et coll., 2009).

Les mécanismes proposés qui lient la modification quantitative et/ou qualitative des lipides due à l'infection parodontale participant à l'athérogenèse suggèrent qu'il s'agit essentiellement des interactions avec les lipides sériques favorisant leur meilleure absorption par les macrophages qui est pathogénique. Une série d'études menées par Pussinen et ses collègues ont suggéré des voies reliant l'inflammation parodontale et l'athérosclérose. Ils ont isolé les lipides sériques de patients atteints de parodontite avant et après le traitement parodontal et ont essayé de quantifier leur absorption *in vitro* par les macrophages. Ils ont constaté que la concentration d'oxLDL ainsi que la production de TNF- $\alpha$  par les macrophages étaient toutes deux corrélées positivement avec les concentrations sériques de LPS bactérien. De plus, une concentration plus faible de HDL, une plus petite taille des molécules de LDL et l'induction de cytokines inflammatoires par les LDL ont été observées chez les patients atteints des formes de parodontites les plus sévères (Pussinen et coll., 2004b).

Ils ont également observé une modification structurelle post-traitement avec une augmentation de la taille des molécules de HDL et de LDL après le traitement. En utilisant des méthodologies similaires, ils ont découvert que les HDL favorisaient l'augmentation de l'efflux de cholestérol des macrophages après le traitement, notamment chez les patients chez lesquels les niveaux de CRP étaient également réduits par le traitement parodontal (Pussinen et coll., 2004a). Kallio a observé chez les patients atteints de parodontite que des taux sériques élevés de LPS persistaient après le traitement et que le LPS s'associait à des lipides hautement athérogènes, notamment des vLDL et des lipoprotéines de densité intermédiaire (IDL) (Kallio et coll., 2008). Ainsi, le LPS s'associe aux lipides pro-athérogènes au cours de la parodontite, et ce schéma n'est pas modifié après le traitement, ce qui indique que la maladie, ou la colonisation par des bactéries à Gram -, a persisté même après le traitement.

D'autres mécanismes par lesquels la parodontite pourrait avoir un impact sur l'athérogénicité et le potentiel pro-inflammatoire des lipides sériques ont été suggérés par des études *in vitro*. Une série d'études a démontré la capacité de *P. gingivalis* d'induire la formation de cellules gonflées en gouttelettes lipidiques dites spumeuses *in vitro* en présence de LDL exogène.

Ceci a été reproduit par d'autres chercheurs et un rôle pour les fimbriae de *P. gingivalis* (Giacona et coll., 2004) et les gingipaïnes (Miyakawa et coll., 2004) a été confirmé pour ces phénomènes *in vitro*. Miyakawa a démontré l'agrégation des LDL par *P. gingivalis* et les vésicules de la membrane externe, la dégradation de l'ApoB-100 et l'amélioration de la formation de cellules spumeuses (Miyakawa et coll., 2004).

La capacité des agents pathogènes parodontaux, tels que *P. gingivalis*, d'induire la formation de plaque d'athérome chez l'animal a été établie (Li et coll., 2002c ; Jain et coll., 2003). Dans une étude dont l'objectif était d'analyser l'impact de l'administration intraveineuse de *P. gingivalis* à des souris déficiente en apo-E, une augmentation de la production de plaque d'athérome corrélée à l'augmentation des concentrations de cholestérol sérique, de LDL et une diminution de LDL ont été observées (Hashimoto et coll., 2006).

Par ailleurs, ces mêmes auteurs sont parvenus à montrer l'importance de la gingipaïne Rgp. En effet, le fait d'injecter des inhibiteurs de la protéase Rgp, ou d'une souche mutante de *P. gingivalis* sans gingipaïne Rgp, a entraîné une diminution de la formation de plaque d'athérome. Cette étude a démontré la capacité de la Rgp de *P. gingivalis* à modifier l'apoB-100 (le principal composant apolipoprotéique des LDL), ce qui conduit à une absorption accrue des LDL dans les macrophages (Hashimoto et coll., 2006).

#### 4.4.5. Participation de *P.gingivalis* à une réaction anticorps-antigène croisée

Les patients atteints de parodontite chronique disposent d'un pool élevé d'anticorps en réponse à une variété de micro-organismes parodontopathogènes, et plusieurs de ces organismes sont connus pour être capables d'induire des anticorps à réaction croisée et potentiellement pertinents pour le risque d'athérosclérose. Ces anticorps peuvent à leur manière réguler et influencer les réponses inflammatoires localement au sein des plaques d'athérome ou de façon systémique (Wick et coll., 1999; Epstein et coll., 2000).

- Les protéines de choc thermique (Heat-Shock Protein HSP)

La plupart des bactéries expriment également des antigènes induits par le stress qui ressemblent suffisamment aux HSP humaines pour pouvoir induire la production d'anticorps et activer les lymphocytes T qui réagissent avec les HSP humaines. Cette forme de mimétisme moléculaire, via l'activation de cellules et l'induction d'anticorps à réaction croisée, peut être un lien entre l'infection parodontale et l'athérosclérose. Lorsque la dysfonction endothéliale est amorcée et effective au cours de l'athérogenèse, les cellules endothéliales activées expriment à leur surface des protéines de la famille HSP60. Cette régulation positive de l'expression de HSP60 fait suite au stress cellulaire causé par des facteurs de risque bien connus tels que des taux élevés de cholestérol sanguin, des LDL modifiés, de l'hypertension, du diabète et du tabagisme. Le système immunitaire adaptatif répond par l'activation de cellules lymphocytaires et la production d'anticorps antiHSP60. Or, les patients atteints d'infections bactériennes préexistantes, parodontales par exemple, peuvent présenter des taux élevés d'anticorps anti-HSP dirigés contre des HSP bactériennes capables de réaction croisée et des lymphocytes T circulants. Ces derniers, aux côtés des anticorps antiHSP60, peuvent infiltrer les lésions athéroscléreuses précoces et potentialiser la réponse inflammatoire. Les agents pathogènes oraux expriment de tels antigènes et sont capables d'induire de telles réponses pour augmenter la réponse inflammatoire au sein de la plaque d'athérome (Van Eden et coll., 2007).



Les agents parodontopathogènes, y compris *P. gingivalis*, expriment des protéines de choc thermique de la famille des HSP60 dont une principale, une chaperonine, appelée GroEL (Lu et McBride, 1994; Maeda et coll., 1994; Vayssier et coll., 1994). Chez les patients atteints de parodontite, GroEL stimule les cytokines inflammatoires des macrophages via la voie TLR et anti-*P. gingivalis* GroEL est en concentration élevée par rapport aux individus sains (Ueki et coll., 2002). Les patients atteints de parodontite ont des taux sériques élevés de HSP60 et de LDL denses par rapport aux cas contrôles. Les concentrations sériques de HSP60 sont directement corrélées aux taux sériques de triglycérides et inversement proportionnels aux taux de HDL (Rizzo et coll., 2012).

La protéine GroEL, constituant de *P.gingivalis*, a des propriétés virulentes et compatibles avec la physiopathologie de l'athérosclérose. Elle potentialise la réponse inflammatoire en régulant positivement la production d'IL-6 et IL-8 et la voie TLR-4. Elle favorise la formation de cellules spumeuses, l'activation des cellules endothéliales avec une adhésion et une migration accrues des monocytes, et la promotion de la coagulation (Argueta et coll., 2006; Huang et coll., 2016; Lin et coll., 2021).

Les anticorps dirigés contre les HSP bactériennes réagissent avec les HSP humaines, et cette réactivité croisée s'établit donc entre les HSP humaines exprimées par les cellules endothéliales activées et les anti-HSP circulants. Anti-*T. forsythia*, anti-*A. a* et anti-*P. gingivalis* HSP interagissent entre elles et présentent des réactions croisées avec les HSP humaines (hHSP) (Hinode et coll., 1998). *P. gingivalis* HSP60 contient à la fois des épitopes de lymphocytes B et T réagissant de façon croisée avec hHSP60 (Choi et coll., 2004). De plus, les lignées lymphocytaires T dérivées de plaques d'athéromes présentent une réactivité croisée entre la hHSP et GroEL (Ford et coll., 2005). En outre, les taux d'anticorps dirigés contre GroEL et hHSP60 se sont révélés plus élevés chez les patients atteints d'athérosclérose que chez les sujets sains, et des cellules T spécifiques de GroEL ont été détectées à la fois dans la circulation sanguine et dans certaines lésions athéroscléreuses (Yamazaki et coll., 2004). De plus, les lignées cellulaires T spécifiques de GroEL et de hHSP60 établies à partir de plaques d'athérome ont des profils de cytokines et des caractéristiques phénotypiques similaires à ceux des lignées cellulaires spécifiques de *P. gingivalis* provenant de patients atteints de parodontite (Ford et coll., 2005).

Ces études soutiennent l'idée que la HSP bactérienne peut induire des réponses immuno-inflammatoires qui potentialisent l'initiation et le développement de l'athérogenèse.

Enfin, les études animales soutiennent une interaction potentielle des HSP bactériennes et la promotion de l'athérosclérose. Mori a découvert que l'immunisation de souris, suivant un régime riche en cholestérol, avec des HSP humaines augmentait à la fois la formation de stries graisseuses et l'inflammation parodontale (Mori et coll., 2000).

- Anti-cardiolipine (anti-CL)

Les anticorps pathogènes anti-cardiolipine (anti-CL), que l'on trouve le plus souvent chez les patients atteints de lupus érythémateux disséminé (LED) ou du syndrome des antiphospholipides (APS), sont connus pour être associés à des séquelles systémiques qui incluent la thrombose vasculaire et l'athérosclérose précoce. L'antigène cible de ces auto-anticorps se trouve sur la protéine sérique  $\beta$ 2-glycoprotéine 1 ( $\beta$ 2GP1), qui se lie aux lipides anioniques tel que la cardiolipine pour former un complexe reconnu par ces anticorps. On affirme qu'une fonction physiologique de la  $\beta$ 2GP1 pourrait être de protéger les surfaces cellulaires endothéliales endommagées contre la promotion d'une coagulation inappropriée, bien que la fonction de cette protéine ne soit pas encore clairement établie. On pense que l'anti-CL perturbe cette fonction protectrice et participe ainsi directement à l'athérogenèse. Le traitement *in vitro* des cellules endothéliales avec des anti-CL conduit à une régulation positive des molécules d'adhésion et à la production de cytokines inflammatoires. De plus, la spécificité de liaison de la  $\beta$ 2GP1 n'est pas limitée à la cardiolipine ; la  $\beta$ 2GP1 se lie également aux LDL modifiées et peut être détectée dans les lésions athéromateuses. Par conséquent, la liaison de l'anti-CL à la  $\beta$ 2GP1 peut augmenter le risque d'athérosclérose précoce chez les patients atteints de LED. Ce phénomène appelé « athérosclérose auto-immune » implique l'absorption de lipides modifiés dans les macrophages et la promotion de mécanismes inflammatoires résultant de la formation de ces complexes immuns au sein de l'athérome (Kobayashi et coll., 2005; Matsuura et Lopez, 2008).

Il a été démontré qu'une variété de micro-organismes pathogènes sont capables d'induire des anti-CL pathogènes en raison de leurs similitudes avec les séquences peptidiques de la  $\beta$ 2GP1. Une de ces séquences dans  $\beta$ 2GP1 est TLRVYK, et de nombreux micro-organismes contiennent des séquences peptidiques homologues à celle-ci. Il a été émise l'hypothèse que certains anti-CL trouvés chez les patients sans maladie auto-immune pourraient résulter d'un mimétisme moléculaire d'origine microbienne (Blank et coll., 2002).

En effet, *P.gingivalis* présente une séquence peptidique similaire appelée TLRIYT capable d'induire la synthèse d'anti-CL (Chen et coll., 2009).

Les patients atteints de parodontite présentent une prévalence plus élevée de niveaux élevés d'anti-CL que les sujets sains (Schenkein et coll., 2003). Entre 15 % et 20 % des patients atteints de parodontite contiennent des taux élevés d'anticorps IgG ou IgM, ce qui soulève des questions quant à la source de ces anticorps. De plus, Gunupati a montré que le traitement parodontal chez les patients ayant subi un infarctus aigu du myocarde entraîne une diminution significative des concentrations sériques d'IgG et d'IgM anti-CL (Gunupati et coll., 2011). Ces études, et celles démontrant une réactivité croisée entre les antigènes bactériens oraux et la  $\beta$ 2GP1, impliquent la microflore buccale comme source d'anti-CL.

Des études cliniques supplémentaires ont montré une association entre les taux sériques d'anti-CL et les marqueurs sériques de l'inflammation vasculaire, y compris sICAM-1, sVCAM-1 et sE-sélectine, chez les patients atteints de parodontite (Schenkein et coll., 2007).

De plus, Turkoglu a démontré que les patients atteints de parodontite présentaient des anticorps sériques IgM anti-CL élevés et a émise l'hypothèse que ces anticorps pouvaient augmenter le risque d'athérosclérose chez ces patients (Türkoğlu et coll., 2008). Enfin, Pussinen et coll. ont noté que chez les patients atteints de parodontite sévère et de concentrations sériques élevées de LPS, le traitement parodontal a entraîné une diminution de la concentration sérique d'anti- $\beta$ 2GP1. Cette découverte fait suspecter l'implication des bactéries parodontales dans la synthèse de tels anticorps (Pussinen et coll., 2004b).

- Autres réactions anticorps-antigène

D'autres anticorps qui lient la parodontite aux MCV comprennent l'anti-phosphorylcholine (anti-PC) et le LDL anti-oxydé (anti-oxLDL).

Les immunoglobulines M (IgM) anti-PC sont des composants du système immunitaire inné et sont donc présentes dans tous les sérums (Briles et coll., 1987; Scott et coll., 1987).

De plus, les immunoglobulines G (IgG) anti-PC sont présentes à des niveaux plus élevés dans les sérums de patients présentant une perte d'attache parodontale que chez les sujets sains et sont produites localement dans la lésion parodontale (Schenkein et coll., 1999). Les IgG anti-PC présentent une réactivité croisée entre de nombreuses bactéries orales et les oxLDL (Schenkein et coll., 2001, 2004).

L'anti-oxLDL est présent dans le sérum des patients atteints de maladies cardiovasculaires et a été proposé comme marqueur du risque cardiovasculaire. De tels anticorps sont également produits localement dans la gencive et présents dans le GCF (Schenkein et coll., 2004). Il a été récemment démontré que les anticorps IgM naturels et les anticorps monoclonaux dirigés contre les LDL modifiés reconnaissaient des épitopes sur la gingipaïne arginine spécifique (Rgp) de *P. gingivalis*. Ce ne sont pas des épitopes contenant de la phosphorylcholine mais plutôt des antigènes uniques qui réagissent de manière croisée avec les LDL modifiées (Turunen et coll., 2012).

Il a été observé que les taux sériques d'anti-oxLDL étaient significativement plus élevés chez les patients avec maladies cardio-vasculaires présentant une plus grande sévérité de la maladie parodontale (Montebugnoli et coll., 2004, 2005).

Monteiro et coll. ont démontré que le sérum des patients atteints de parodontite contenait des concentrations plus élevées d'anticorps contre les lipoprotéines de basse densité oxydées que les contrôles sains (Monteiro et coll., 2009). Il a été proposé que l'oxLDL qui est opsonisé par des anticorps tels que l'anti-PC, l'anti-oxLDL et l'anti-CL, pourrait favoriser l'inflammation systémique par le biais d'interactions avec les cellules dendritiques (CD), qui produisent l'IL-12 et l'IL-18 conduisant à la production d'IFN- $\gamma$ .

La production d'IL-12 par cette voie, ainsi que la stimulation par des complexes immuns contenant des oxLDL, pourraient conduire à la maturation des monocytes et à la promotion des réponses inflammatoires dans l'endothélium, ainsi qu'à une formation active de cellules spumeuses. Étant considéré que les bactéries parodontopathogènes peuvent induire ces anticorps à réaction croisée, cela représente un lien mécanistique potentiel entre l'infection parodontale et l'inflammation dans la plaque d'athérome (Tew et coll., 2012).

## CONCLUSION

*Porphyromonas gingivalis* est aujourd'hui légitimement reconnu comme un pathogène majeur du microbiote oral et sa présence est associée à la sévérité de la maladie parodontale. La bactérie colonise tardivement les poches parodontales et dispose d'une variété de facteurs de virulence lui permettant de persister au sein de la poche et d'éviter les réponses du système immunitaire de l'hôte. Parmi ces facteurs de virulence, les gingipaines et les *fimbriae* sont les principaux constituants bactériens qui lui confèrent le pouvoir de moduler différents processus biologiques primordiaux dans la vie cellulaire tels que le cycle cellulaire et l'apoptose, l'inflammation et qui permettent à la bactérie d'échapper au système immunitaire. *P.gingivalis* participe donc directement à l'instauration d'un statut immuno-inflammatoire local responsable de la destruction des tissus de soutien de la dent, c'est par définition la maladie parodontale ou parodontite.

L'athérosclérose est, quant à elle, la pathologie chronique à l'origine de la majorité des maladies cardio-vasculaires acquises. La plaque d'athérome naît de la pénétration passive et de l'accumulation des LDL dans la couche intimale, cela étant directement lié à la quantité circulante de LDL dans le sang. La fonction endothéliale est alors perturbée (dysfonction endothéliale) et une réaction immuno-inflammatoire chronique locale s'installe avec la production de cytokines pro-inflammatoire et le recrutement de cellules de défense dont les macrophages. Ces mécanismes inflammatoires vont générer la croissance de la plaque d'athérome et la fragiliser.

Historiquement, de nombreux auteurs se sont intéressés aux éventuels liens épidémiologiques partagés par ces deux pathologies chroniques. S'il est aujourd'hui avéré qu'ils partagent sensiblement les mêmes facteurs de risques (âge, sexe, tabagisme, diabète) et que les patients atteints de parodontites sont plus à risque d'avoir des maladies cardio-vasculaires, Mattila et coll. furent les premiers à présenter une association significative entre parodontite et maladies cardio-vasculaires puis entre parodontite et athérosclérose. Dans ce travail, nous avons rassemblé l'ensemble des preuves épidémiologiques qui justifient cette association et qui soulèvent l'existence de processus biologiques rationnels liant maladies parodontales et athérosclérose.

En tant que pathologies chroniques à composante immuno-inflammatoire, la parodontite et l'athérosclérose partagent les mêmes protagonistes biologiques : les médiateurs pro-inflammatoires (IL-1, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ ), les médiateurs pro-thrombotiques, les espèces réactives de l'oxygène, les anticorps, et les cellules de défense de l'hôte (monocytes, macrophages, lymphocytes).

Pour ce travail de thèse, nous avons choisi de nous intéresser spécifiquement à la bactérie *P.gingivalis*, l'une des trois bactéries du complexe rouge de Socransky. *P.gingivalis* contribue au développement de la lésion parodontale localement, à l'initiation d'un statut inflammatoire local et systémique et est capable de se disséminer dans l'organisme à distance de la poche parodontale. Nous avons réunis les preuves d'une augmentation systémique des médiateurs pro-inflammatoires et pro-thrombotiques en cas d'infection parodontale, notamment à *P.gingivalis*. Aussi, nous avons expliqué que la bactérie et certains de ses constituants sont capables de se propager via la circulation sanguine et d'atteindre les sites vasculaires extra-oraux afin d'initier ou de faire progresser de façon directe la lésion d'athérosclérose. L'ensemble des données épidémiologiques et cliniques soumet l'existence de deux voies biologiques principales pour expliquer le lien entre parodontite et athérosclérose : une voie directe et une voie indirecte. L'intérêt de notre travail a été de caractériser et de définir le rôle joué par *P.gingivalis* au sein de ces mécanismes physiopathologiques. D'une part, *P.gingivalis* et ses constituants, dont principalement son LPS, peuvent générer une bactériémie en étant transportée du site parodontal jusqu'au site vasculaire puis adhérer et envahir la couche intimale cible. Dans cette hypothèse, *P.gingivalis* participe de façon directe aux étapes clés de l'athérogenèse et peut initier ou favoriser les complications de la plaque d'athérome. D'autre part, *P.gingivalis* peut initier ou faire progresser la lésion d'athérosclérose de manière indirecte en participant à l'augmentation qualitative et quantitative des médiateurs pro-inflammatoires et pro-thrombotiques, à l'augmentation de la dyslipidémie, voire en instaurant une réaction auto-immune (réaction anticorps-antigène croisée).

Ces mécanismes biologiques appuient l'association épidémiologique entre maladies parodontales et athérosclérose, cependant ces mécanismes sont pour la plupart issus d'études expérimentales chez l'animal ou d'études *in vitro*. Aussi, pour répondre entièrement aux postulats de Koch modifiés, la preuve, chez l'animal, du potentiel athérogène de bactéries parodontales cultivées à partir de plaque d'athérome fait encore défaut à ce jour. Par ailleurs, les preuves de l'efficacité du traitement parodontal sur la réduction des marqueurs de maladies cardio-vasculaires sont encore trop faibles pour modifier réellement les pratiques médicales. La prise en charge parodontale des patients atteints d'athérosclérose ou plus largement de maladies cardio-vasculaires pourrait constituer un nouvel axe de prévention à l'avenir mais des études cliniques et expérimentales respectant les critères de Bradford Hill sont encore nécessaires.



## BIBLIOGRAPHIE

### *Références manuscrites*

- 1) Abd TT, Eapen DJ, Bajpai A, Goyal A, Dollar A, Sperling L. The role of C-reactive protein as a risk predictor of coronary atherosclerosis: implications from the JUPITER trial. *Curr Atheroscler Rep.* avr 2011; 13(2): 154-61.
- 2) Albandar JM, Streckfus CF, Adesanya MR, Winn DM. Cigar, pipe, and cigarette smoking as risk factors for periodontal disease and tooth loss. *J Periodontol.* déc 2000; 71(12): 1874-81.
- 3) Amabile N, Susini G, Pettenati-Soubayroux I, Bonello L, Gil J-M, Arques S, et coll. Severity of periodontal disease correlates to inflammatory systemic status and independently predicts the presence and angiographic extent of stable coronary artery disease. *J Intern Med.* juin 2008; 263(6): 644-52.
- 4) Amar S, Engelke M. Periodontal innate immune mechanisms relevant to atherosclerosis. *Mol Oral Microbiol.* juin 2015; 30(3): 171-85.
- 5) Amar S, Gokce N, Morgan S, Loukideli M, Van Dyke TE, Vita JA. Periodontal disease is associated with brachial artery endothelial dysfunction and systemic inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1 juill 2003; 23(7): 1245-9.
- 6) Amati L, Chiloiro M, Jirillo E, Covelli V. Early pathogenesis of atherosclerosis: the childhood obesity. *Curr Pharm Des.* 2007; 13(36): 3696-700.
- 7) Anand SS, Yusuf S. C-reactive protein is a bystander of cardiovascular disease. *Eur Heart J.* sept 2010; 31(17): 2092-6.
- 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.* janv 2015; 103(1): 19-26.
- 9) Argueta JGM, Shiota S, Yamaguchi N, Masuhiro Y, Hanazawa S. Induction of *Porphyromonas gingivalis* GroEL signaling via binding to Toll-like receptors 2 and 4. *Oral Microbiol Immunol.* août 2006; 21(4): 245-51.
- 10) Baer MT, Huang N, Gibson FC. Scavenger receptor A is expressed by macrophages in response to *Porphyromonas gingivalis*, and participates in TNF-alpha expression. *Oral Microbiol Immunol.* déc 2009; 24(6): 456-63.

- 11) 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. *Am Heart J.* nov 2007; 154(5): 830-7.
- 12) 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.
- 13) Beck JD, Couper DJ, Falkner KL, Graham SP, Grossi SG, Gunsolley JC, et coll. The Periodontitis and Vascular Events (PAVE) pilot study: adverse events. *J Periodontol.* janv 2008; 79(1): 90-6.
- 14) Behle JH, Sedaghatfar MH, Demmer RT, Wolf DL, Celenti R, Kobschull M, et coll. Heterogeneity of systemic inflammatory responses to periodontal therapy. *J Clin Periodontol.* avr 2009; 36(4): 287-94.
- 15) Bélanger M, Kozarov E, Song H, Whitlock J, Progulske-Fox A. Both the unique and repeat regions of the *Porphyromonas gingivalis* hemagglutinin A are involved in adhesion and invasion of host cells. *Anaerobe.* févr 2012; 18(1): 128-34.
- 16) Bélanger M, Rodrigues PH, Dunn WA, Progulske-Fox A. Autophagy: a highway for *Porphyromonas gingivalis* in endothelial cells. *Autophagy.* sept 2006; 2(3): 165-70.
- 17) Bengtsson T, Karlsson H, Gunnarsson P, Skoglund C, Elison C, Leanderson P, et coll. 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.
- 18) Bhagat K, Moss R, Collier J, Vallance P. Endothelial « stunning » following a brief exposure to endotoxin: a mechanism to link infection and infarction? *Cardiovasc Res.* nov 1996; 32(5): 822-9.
- 19) Bisioendial RJ, Boekholdt SM, Vergeer M, Stroes ESG, Kastelein JJP. C-reactive protein is a mediator of cardiovascular disease. *Eur Heart J.* sept 2010; 31(17): 2087-91.
- 20) Blair P, Rex S, Vitseva O, Beaulieu L, Tanriverdi K, Chakrabarti S, et coll. Stimulation of Toll-like receptor 2 in human platelets induces a thromboinflammatory response through activation of phosphoinositide 3-kinase. *Circ Res.* 13 févr 2009; 104(3): 346-54.

- 21) Blank M, Krause I, Fridkin M, Keller N, Kopolovic J, Goldberg I, et coll. Bacterial induction of autoantibodies to beta2-glycoprotein-I accounts for the infectious etiology of antiphospholipid syndrome. *J Clin Invest.* mars 2002; 109(6): 797-804.
- 22) 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.
- 23) Borrell LN, Burt BA, Taylor GW. Prevalence and trends in periodontitis in the USA: the [corrected] NHANES, 1988 to 2000. *J Dent Res.* oct 2005; 84(10): 924-30.
- 24) Bouchard P, Boutouyrie P, D'Aiuto F, Deanfield J, Deliargyris E, Fernandez-Aviles F, et coll. European workshop in periodontal health and cardiovascular disease consensus document. *Eur Heart J Suppl.* 1 avr 2010; 12(Suppl B): B13-22.
- 25) Bouchard P, Brochery B, Feghali M, Jaumet V, Kerner S, Korngold S, et coll. *Parodontologie & dentisterie implantaire. Volume 1.* Paris : Lavoisier ; 2014. XXVII-682 p.
- 26) Breivik T, Thrane PS, Murison R, Gjermo P. Emotional stress effects on immunity, gingivitis and periodontitis. *Eur J Oral Sci.* août 1996; 104(4 ( Pt 1)): 327-34.
- 27) Bresolin AC, Pronsatti MM, Pasqualotto LN, Nassar PO, Jorge AS, da Silva EAA, et coll. 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.
- 28) Bresolin AC, Pronsatti MM, Pasqualotto LN, Nassar PO, Jorge AS, da Silva EAA, et coll. Effectiveness of periodontal treatment on the improvement of inflammatory markers in children. *Arch Oral Biol.* juin 2014; 59(6): 639-44.
- 29) Briles DE, Scott G, Gray B, Crain MJ, Blaese M, Nahm M, et coll. Naturally occurring antibodies to phosphocholine as a potential index of antibody responsiveness to polysaccharides. *J Infect Dis.* juin 1987; 155(6): 1307-14.
- 30) Brodala N, Merricks EP, Bellinger DA, Damrongsri D, Offenbacher S, Beck J, et coll. *Porphyromonas gingivalis* bacteremia induces coronary and aortic atherosclerosis in normocholesterolemic and hypercholesterolemic pigs. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* juill 2005; 25(7): 1446-51.

- 31) Buhlin K, Hultin M, Norderyd O, Persson L, Pockley AG, Rabe P, et coll. Risk factors for atherosclerosis in cases with severe periodontitis. *J Clin Periodontol.* juill 2009; 36(7): 541-9.
- 32) 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.
- 33) Cai S-Y, Lin Y-X, Xiao L, He Q-M, Ge S, Qian M-Z. [Effects of Porphyromonas gingivalis with different fimA genotypes on vascular cell adhesion molecule-1 and intercellular adhesion molecule-1 production by human umbilical vein endothelial cells]. *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi Zhonghua Kouqiang Yixue Zazhi Chin J Stomatol.* juin 2011; 46(6): 332-7.
- 34) Cao C, Ji X, Luo X, Zhong L. Gingipains from Porphyromonas gingivalis promote the transformation and proliferation of vascular smooth muscle cell phenotypes. *Int J Clin Exp Med.* 2015; 8(10): 18327-34.
- 35) Capron L. Évolution des théories sur l'athérosclérose. *Rev Prat* 1996 ; 46 : 533-7.
- 36) Cavrini F, Sambri V, Moter A, Servidio D, Marangoni A, Montebugnoli L, et coll. Molecular detection of Treponema denticola and Porphyromonas gingivalis in carotid and aortic atheromatous plaques by FISH: report of two cases. *J Med Microbiol.* janv 2005; 54(Pt 1): 93-6.
- 37) Chaffee BW, Weston SJ. Association between chronic periodontal disease and obesity: a systematic review and meta-analysis. *J Periodontol.* déc 2010; 81(12): 1708-24.
- 38) Chen H, Zheng P, Zhu H, Zhu J, Zhao L, El Mokhtari NE, et coll. 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.
- 39) Chen Y-W, Nagasawa T, Wara-Aswapati N, Ushida Y, Wang D, Takeuchi Y, et coll. Association between periodontitis and anti-cardiolipin antibodies in Buerger disease. *J Clin Periodontol.* oct 2009; 36(10): 830-5.
- 40) Chiu B. Multiple infections in carotid atherosclerotic plaques. *Am Heart J.* nov 1999; 138(5 Pt 2): S534-536.

- 41) Choi E-K, Park S-A, Oh W-M, Kang H-C, Kuramitsu HK, Kim B-G, et coll. Mechanisms of Porphyromonas gingivalis-induced monocyte chemoattractant protein-1 expression in endothelial cells. FEMS Immunol Med Microbiol. 1 avr 2005; 44(1): 51-8.
- 42) Choi J-I, Chung S-W, Kang H-S, Rhim BY, Park Y-M, Kim U-S, et coll. Epitope mapping of Porphyromonas gingivalis heat-shock protein and human heat-shock protein in human atherosclerosis. J Dent Res. déc 2004; 83(12): 936-40.
- 43) Chou H-H, Yumoto H, Davey M, Takahashi Y, Miyamoto T, Gibson FC, et coll. Porphyromonas gingivalis fimbria-dependent activation of inflammatory genes in human aortic endothelial cells. Infect Immun. sept 2005; 73(9): 5367-78.
- 44) Christensen LB, Petersen PE, Krustrup U, Kjølner M. Self-reported oral hygiene practices among adults in Denmark. Community Dent Health. déc 2003; 20(4): 229-35.
- 45) Clarke NG, Shephard BC, Hirsch RS. The effects of intra-arterial epinephrine and nicotine on gingival circulation. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. déc 1981; 52(6): 577-82.
- 46) Crasta K, Daly CG, Mitchell D, Curtis B, Stewart D, Heitz-Mayfield LJA. Bacteraemia due to dental flossing. J Clin Periodontol. avr 2009; 36(4): 323-32.
- 47) D'Aiuto F, Nibali L, Mohamed-Ali V, Vallance P, Tonetti MS. Periodontal therapy: a novel non-drug-induced experimental model to study human inflammation. J Periodontal Res. oct 2004a; 39(5): 294-9.
- 48) D'Aiuto F, Nibali L, Parkar M, Suvan J, Tonetti MS. Short-term effects of intensive periodontal therapy on serum inflammatory markers and cholesterol. J Dent Res. mars 2005a; 84(3): 269-73.
- 49) D'Aiuto F, Orlandi M, Gunsolley JC. Evidence that periodontal treatment improves biomarkers and CVD outcomes. J Clin Periodontol. avr 2013; 40 Suppl 14: S85-105.
- 50) D'Aiuto F, Parkar M, Andreou G, Suvan J, Brett PM, Ready D, et coll. Periodontitis and systemic inflammation: control of the local infection is associated with a reduction in serum inflammatory markers. J Dent Res. févr 2004b; 83(2): 156-60.
- 51) D'Aiuto F, Parkar M, Tonetti MS. Periodontal therapy: a novel acute inflammatory model. Inflamm Res Off J Eur Histamine Res Soc Al. oct 2005b; 54(10): 412-4.

- 52) Davalos D, Akassoglou K. Fibrinogen as a key regulator of inflammation in disease. *Semin Immunopathol.* janv 2012; 34(1): 43-62.
- 53) Dawber TR, Moore FE, Mann GV. Coronary heart disease in the Framingham study. *Am J Public Health Nations Health.* avr 1957; 47(4 Pt 2): 4-24.
- 54) Debelian GJ, Olsen I, Tronstad L. Bacteremia in conjunction with endodontic therapy. *Endod Dent Traumatol.* juin 1995; 11(3): 142-9.
- 55) Deshpande RG, Khan M, Genco CA. Invasion strategies of the oral pathogen porphyromonas gingivalis: implications for cardiovascular disease. *Invasion Metastasis.* nov 1998a; 18(2): 57-69.
- 56) Deshpande RG, Khan MB, Genco CA. Invasion of aortic and heart endothelial cells by Porphyromonas gingivalis. *Infect Immun.* nov 1998b; 66(11): 5337-43.
- 57) Di Benedetto A, Gigante I, Colucci S, Grano M. Periodontal disease: linking the primary inflammation to bone loss. *Clin Dev Immunol.* 2013; 2013: 503754.
- 58) Dietrich T, Webb I, Stenhouse L, Pattni A, Ready D, Wanyonyi KL, et coll. Evidence summary: the relationship between oral and cardiovascular disease. *Br Dent J.* 10 mars 2017; 222(5): 381-5.
- 59) Ding Y, Uitto VJ, Firth J, Salo T, Haapasalo M, Konttinen YT, et coll. Modulation of host matrix metalloproteinases by bacterial virulence factors relevant in human periodontal diseases. *Oral Dis.* déc 1995; 1(4): 279-86.
- 60) Dorn BR, Dunn WA, Progulske-Fox A. Invasion of human coronary artery cells by periodontal pathogens. *Infect Immun.* nov 1999; 67(11): 5792-8.
- 61) Drinnan AJ, Gogan C. Bacteremia and dental treatment. *J Am Dent Assoc* 1939. avr 1990; 120(4): 378.
- 62) Duan J, Ou-Yang X, Zhou Y. [Effect of periodontal initial therapy on the serum level of lipid in the patients with both periodontitis and hyperlipidemia]. *Beijing Da Xue Xue Bao.* 18 févr 2009; 41(1): 36-9.
- 63) Eke PI, Dye BA, Wei L, Slade GD, Thornton-Evans GO, Borgnakke WS, et coll. Update on Prevalence of Periodontitis in Adults in the United States: NHANES 2009 to 2012. *J Periodontol.* mai 2015; 86(5): 611-22.
- 64) Ekuni D, Tomofuji T, Sanbe T, Irie K, Azuma T, Maruyama T, et coll. Periodontitis-induced lipid peroxidation in rat descending aorta is involved in the initiation of atherosclerosis. *J Periodontal Res.* août 2009a; 44(4): 434-42.

- 65) Ekuni D, Tomofuji T, Sanbe T, Irie K, Azuma T, Maruyama T, et coll. Vitamin C intake attenuates the degree of experimental atherosclerosis induced by periodontitis in the rat by decreasing oxidative stress. *Arch Oral Biol.* mai 2009b; 54(5): 495-502.
- 66) Elter JR, Hinderliter AL, Offenbacher S, Beck JD, Caughey M, Brodala N, et coll. The effects of periodontal therapy on vascular endothelial function: a pilot trial. *Am Heart J.* janv 2006; 151(1): 47.
- 67) Epstein SE, Zhu J, Burnett MS, Zhou YF, Vercellotti G, Hajjar D. Infection and atherosclerosis: potential roles of pathogen burden and molecular mimicry. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* juin 2000; 20(6): 1417-20.
- 68) Esser N, Legrand-Poels S, Piette J, Paquot N, Scheen AJ. Inflammasome NLRP3 et graisse viscérale. *Rev Med Liège.* 2014 ; (69) : 57-61.
- 69) Feng Y, Li H, Liu Y. [Research progress on invasion-related virulence factors in *Porphyromonas gingivalis*]. *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi Zhonghua Kouqiang Yixue Zazhi Chin J Stomatol.* 9 mars 2019; 54(3): 200-4.
- 70) Figuero E, Sánchez-Beltrán M, Cuesta-Frechoso S, Tejerina JM, del Castro JA, Gutiérrez JM, et coll. Detection of periodontal bacteria in atheromatous plaque by nested polymerase chain reaction. *J Periodontol.* oct 2011; 82(10): 1469-77.
- 71) Fiorillo L, Cervino G, Laino L, D'Amico C, Mauceri R, Tozum TF, et coll. *Porphyromonas gingivalis*, Periodontal and Systemic Implications: A Systematic Review. *Dent J.* 11 déc 2019; 7(4): 114.
- 72) Ford P, Gemmell E, Walker P, West M, Cullinan M, Seymour G. Characterization of heat shock protein-specific T cells in atherosclerosis. *Clin Diagn Lab Immunol.* févr 2005; 12(2): 259-67.
- 73) Forner L, Larsen T, Kilian M, Holmstrup P. Incidence of bacteremia after chewing, tooth brushing and scaling in individuals with periodontal inflammation. *J Clin Periodontol.* juin 2006; 33(6): 401-7.
- 74) Fredman G, Oh SF, Ayilavarapu S, Hasturk H, Serhan CN, Van Dyke TE. Impaired phagocytosis in localized aggressive periodontitis: rescue by Resolvin E1. *PLoS One.* 2011; 6(9): e24422.
- 75) Fredman G, Serhan CN. Specialized proresolving mediator targets for RvE1 and RvD1 in peripheral blood and mechanisms of resolution. *Biochem J.* 15 juill 2011; 437(2): 185-97.

- 76) Friedrich EB, Walenta K, Scharlau J, Nickenig G, Werner N. CD34-/CD133+/VEGFR-2+ endothelial progenitor cell subpopulation with potent vasoregenerative capacities. *Circ Res.* 17 févr 2006; 98(3): e20-25.
- 77) Gaetti-Jardim E, Marcelino SL, Feitosa ACR, Romito GA, Avila-Campos MJ. Quantitative detection of periodontopathic bacteria in atherosclerotic plaques from coronary arteries. *J Med Microbiol.* déc 2009; 58(Pt 12): 1568-75.
- 78) Galis ZS, Sukhova GK, Lark MW, Libby P. Increased expression of matrix metalloproteinases and matrix degrading activity in vulnerable regions of human atherosclerotic plaques. *J Clin Invest.* déc 1994; 94(6): 2493-503.
- 79) Ghizoni JS, Taveira LA de A, Garlet GP, Ghizoni MF, Pereira JR, Dionísio TJ, et coll. Increased levels of *Porphyromonas gingivalis* are associated with ischemic and hemorrhagic cerebrovascular disease in humans: an in vivo study. *J Appl Oral Sci Rev FOB.* févr 2012; 20(1): 104-12.
- 80) Giacona MB, Papapanou PN, Lamster IB, Rong LL, D'Agati VD, Schmidt AM, et coll. *Porphyromonas gingivalis* induces its uptake by human macrophages and promotes foam cell formation in vitro. *FEMS Microbiol Lett.* 1 déc 2004; 241(1): 95-101.
- 81) Gibson FC, Hong C, Chou H-H, Yumoto H, Chen J, Lien E, et coll. Innate immune recognition of invasive bacteria accelerates atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation.* 8 juin 2004; 109(22): 2801-6.
- 82) Gibson FC, Yumoto H, Takahashi Y, Chou H-H, Genco CA. Innate immune signaling and *Porphyromonas gingivalis*-accelerated atherosclerosis. *J Dent Res.* févr 2006; 85(2): 106-21.
- 83) Glaser R, Kiecolt-Glaser JK. Stress-induced immune dysfunction: implications for health. *Nat Rev Immunol.* mars 2005; 5(3): 243-51.
- 84) Graves DT, Fine D, Teng Y-TA, Van Dyke TE, Hajishengallis G. The use of rodent models to investigate host-bacteria interactions related to periodontal diseases. *J Clin Periodontol.* févr 2008; 35(2): 89-105.
- 85) Gu Y, Lee H-M, Sorsa T, Salminen A, Ryan ME, Slepian MJ, et coll. 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.



- 86) Gunupati S, Chava VK, Krishna BP. Effect of phase I periodontal therapy on anti-cardiolipin antibodies in patients with acute myocardial infarction associated with chronic periodontitis. *J Periodontol.* déc 2011; 82(12): 1657-64.
- 87) Haas AN, Rösing CK, Oppermann RV, Albandar JM, Susin C. Association among menopause, hormone replacement therapy, and periodontal attachment loss in southern Brazilian women. *J Periodontol.* sept 2009; 80(9): 1380-7.
- 88) Haraszthy VI, Zambon JJ, Trevisan M, Zeid M, Genco RJ. Identification of periodontal pathogens in atheromatous plaques. *J Periodontol.* oct 2000; 71(10): 1554-60.
- 89) Hashimoto M, Kadowaki T, Tsukuba T, Yamamoto K. Selective proteolysis of apolipoprotein B-100 by Arg-gingipain mediates atherosclerosis progression accelerated by bacterial exposure. *J Biochem (Tokyo).* nov 2006; 140(5): 713-23.
- 90) Heimdahl A, Hall G, Hedberg M, Sandberg H, Söder PO, Tunér K, et coll. Detection and quantitation by lysis-filtration of bacteremia after different oral surgical procedures. *J Clin Microbiol.* oct 1990; 28(10): 2205-9.
- 91) Hinode D, Nakamura R, Grenier D, Mayrand D. Cross-reactivity of specific antibodies directed to heat shock proteins from periodontopathogenic bacteria and of human origin [corrected]. *Oral Microbiol Immunol.* févr 1998; 13(1): 55-8.
- 92) Holmstrup P, Plemons J, Meyle J. Non-plaque-induced gingival diseases. *J Clin Periodontol.* juin 2018; 45 Suppl 20: S28-43.
- 93) Huang C-Y, Shih C-M, Tsao N-W, Lin Y-W, Shih C-C, Chiang K-H, et coll. The GroEL protein of *Porphyromonas gingivalis* regulates atherogenic phenomena in endothelial cells mediated by upregulating toll-like receptor 4 expression. *Am J Transl Res.* 2016; 8(2): 384-404.
- 94) Hulthe J, Fagerberg B. Circulating oxidized LDL is associated with subclinical atherosclerosis development and inflammatory cytokines (AIR Study). *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1 juill 2002; 22(7): 1162-7.
- 95) Humphrey LL, Fu R, Buckley DI, Freeman M, Helfand M. Periodontal disease and coronary heart disease incidence: a systematic review and meta-analysis. *J Gen Intern Med.* déc 2008; 23(12): 2079-86.
- 96) Hussain Bokhari SA, Khan AA, Tatakis DN, Azhar M, Hanif M, Izhar M. Non-surgical periodontal therapy lowers serum inflammatory markers: a pilot study. *J Periodontol.* oct 2009; 80(10): 1574-80.

- 97) Ide M, Jagdev D, Coward PY, Crook M, Barclay GR, Wilson RF. The short-term effects of treatment of chronic periodontitis on circulating levels of endotoxin, C-reactive protein, tumor necrosis factor-alpha, and interleukin-6. *J Periodontol.* mars 2004; 75(3): 420-8.
- 98) Imamura T, Travis J, Potempa J. The biphasic virulence activities of gingipains: activation and inactivation of host proteins. *Curr Protein Pept Sci.* déc 2003; 4(6): 443-50.
- 99) Inomata M, Ishihara Y, Matsuyama T, Imamura T, Maruyama I, Noguchi T, et coll. Degradation of vascular endothelial thrombomodulin by arginine- and lysine-specific cysteine proteases from *Porphyromonas gingivalis*. *J Periodontol.* sept 2009; 80(9): 1511-7.
- 100) Itabe H. Oxidative modification of LDL: its pathological role in atherosclerosis. *Clin Rev Allergy Immunol.* août 2009; 37(1): 4-11.
- 101) Jain A, Batista EL, Serhan C, Stahl GL, Van Dyke TE. Role for periodontitis in the progression of lipid deposition in an animal model. *Infect Immun.* oct 2003; 71(10): 6012-8.
- 102) Joo J-Y, Cha GS, Chung J, Lee J-Y, Kim S-J, Choi J. Peptide 19 of *Porphyromonas gingivalis* Heat Shock Protein Is a Potent Inducer of Low-Density Lipoprotein Oxidation. *J Periodontol.* févr 2017; 88(2): e58-64.
- 103) Jotwani R, Eswaran SVK, Moonga S, Cutler CW. MMP-9/TIMP-1 imbalance induced in human dendritic cells by *Porphyromonas gingivalis*. *FEMS Immunol Med Microbiol.* avr 2010; 58(3): 314-21.
- 104) Kallio KAE, Buhlin K, Jauhiainen M, Keva R, Tuomainen AM, Klinge B, et coll. Lipopolysaccharide associates with pro-atherogenic lipoproteins in periodontitis patients. *Innate Immun.* août 2008; 14(4): 247-53.
- 105) Katz J, Chaushu G, Sharabi Y. On the association between hypercholesterolemia, cardiovascular disease and severe periodontal disease. *J Clin Periodontol.* sept 2001; 28(9): 865-8.
- 106) Kepschull M, Demmer RT, Papapanou PN. « Gum bug, leave my heart alone! » -epidemiologic and mechanistic evidence linking periodontal infections and atherosclerosis. *J Dent Res.* sept 2010; 89(9): 879-902.

- 107) Kechschull M, Haupt M, Jepsen S, Deschner J, Nickenig G, Werner N. Mobilization of endothelial progenitors by recurrent bacteremias with a periodontal pathogen. *PloS One*. 2013; 8(1): e54860.
- 108) Khader YS, Albashaireh ZSM, Alomari MA. Periodontal diseases and the risk of coronary heart and cerebrovascular diseases: a meta-analysis. *J Periodontol*. août 2004; 75(8): 1046-53.
- 109) Khalaf H, Bengtsson T. Altered T-cell responses by the periodontal pathogen *Porphyromonas gingivalis*. *PloS One*. 2012; 7(9): e45192.
- 110) Kim H-J, Cha GS, Kim H-J, Kwon E-Y, Lee J-Y, Choi J, et coll. *Porphyromonas gingivalis* accelerates atherosclerosis through oxidation of high-density lipoprotein. *J Periodontal Implant Sci*. févr 2018; 48(1): 60-8.
- 111) Kinane DF, Chestnutt IG. Smoking and periodontal disease. *Crit Rev Oral Biol Med Off Publ Am Assoc Oral Biol*. 2000; 11(3): 356-65.
- 112) Kitamura Y, Matono S, Aida Y, Hirofuji T, Maeda K. Gingipains in the culture supernatant of *Porphyromonas gingivalis* cleave CD4 and CD8 on human T cells. *J Periodontal Res*. déc 2002; 37(6): 464-8.
- 113) Kobayashi K, Lopez LR, Shoenfeld Y, Matsuura E. The role of innate and adaptive immunity to oxidized low-density lipoprotein in the development of atherosclerosis. *Ann N Y Acad Sci*. juin 2005; 1051: 442-54.
- 114) Kozarov EV, Dorn BR, Shelburne CE, Dunn WA, Progulsk-Fox A. Human atherosclerotic plaque contains viable invasive *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Porphyromonas gingivalis*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. mars 2005; 25(3): e17-18.
- 115) Kuramitsu HK, Qi M, Kang IC, Chen W. Role for periodontal bacteria in cardiovascular diseases. *Ann Periodontol*. déc 2001; 6(1): 41-7.
- 116) Kuula H, Salo T, Pirilä E, Tuomainen AM, Jauhiainen M, Uitto V-J, et coll. Local and systemic responses in matrix metalloproteinase 8-deficient mice during *Porphyromonas gingivalis*-induced periodontitis. *Infect Immun*. févr 2009; 77(2): 850-9.
- 117) Kweider M, Lowe GD, Murray GD, Kinane DF, McGowan DA. Dental disease, fibrinogen and white cell count; links with myocardial infarction? *Scott Med J*. juin 1993; 38(3): 73-4.

- 118) Lafuente Ibáñez de Mendoza I, Maritxalar Mendia X, García de la Fuente AM, Quindós Andrés G, Aguirre Urizar JM. Role of *Porphyromonas gingivalis* in oral squamous cell carcinoma development: A systematic review. *J Periodontal Res.* janv 2020; 55(1): 13-22.
- 119) Lalla E, Lamster IB, Hofmann MA, Bucciarelli L, Jerud AP, Tucker S, et coll. Oral infection with a periodontal pathogen accelerates early atherosclerosis in apolipoprotein E-null mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1 août 2003; 23(8): 1405-11.
- 120) Lang NP, Kinane DF, Lindhe J, Sanz M, Tonetti MS. Sixth European Workshop on Periodontology of the European Academy of Periodontology at the Charterhouse at Ittingen, Thurgau, Switzerland. *J Clin Periodontol.* sept 2008; 35(8 Suppl): 1-2.
- 121) Li D, Chen H, Romeo F, Sawamura T, Saldeen T, Mehta JL. Statins modulate oxidized low-density lipoprotein-mediated adhesion molecule expression in human coronary artery endothelial cells: role of LOX-1. *J Pharmacol Exp Ther.* août 2002a; 302(2): 601-5.
- 122) Li D, Liu L, Chen H, Sawamura T, Mehta JL. LOX-1, an oxidized LDL endothelial receptor, induces CD40/CD40L signaling in human coronary artery endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1 mai 2003; 23(5): 816-21.
- 123) Li H, Yan F, Lei L. [Effects of *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide on apoptotic genes in foam cells]. *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi Zhonghua Kouqiang Yixue Zazhi Chin J Stomatol.* mai 2010; 45(5): 274-8.
- 124) Li J, Helmerhorst EJ, Leone CW, Troxler RF, Yaskell T, Haffajee AD, et coll. Identification of early microbial colonizers in human dental biofilm. *J Appl Microbiol.* 2004; 97(6): 1311-8.
- 125) Li L, Messas E, Batista EL, Levine RA, Amar S. *Porphyromonas gingivalis* infection accelerates the progression of atherosclerosis in a heterozygous apolipoprotein E-deficient murine model. *Circulation.* 19 févr 2002b; 105(7): 861-7.
- 126) Li L, Messas E, Batista EL, Levine RA, Amar S. *Porphyromonas gingivalis* infection accelerates the progression of atherosclerosis in a heterozygous apolipoprotein E-deficient murine model. *Circulation.* 19 févr 2002c; 105(7): 861-7.

- 127) Li X, Hu LL, He QM, Gao L, Ge S. [Effects of Porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide on the proliferation and migration of human umbilical artery smooth muscle cells under co-culture conditions]. Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi Zhonghua Kouqiang Yixue Zazhi Chin J Stomatol. 9 juin 2021; 56(6): 549-56.
- 128) Liang D-Y, Liu F, Chen J-X, He X-L, Zhou Y-L, Ge B-X, et coll. Porphyromonas gingivalis infected macrophages upregulate CD36 expression via ERK/NF- $\kappa$ B pathway. Cell Signal. sept 2016; 28(9): 1292-303.
- 129) Libby P. Molecular and cellular mechanisms of the thrombotic complications of atherosclerosis. J Lipid Res. avr 2009; 50 Suppl: S352-357.
- 130) Lin H-H, Lin Y-W, Wu C-Y, Hsiao F-P, Lai Y-L, Hung S-L. Stimulatory effects of Porphyromonas gingivalis GroEL protein on interleukin-6 and interleukin-8 in human osteoblasts. J Formos Med Assoc Taiwan Yi Zhi. janv 2021; 120(1 Pt 1): 150-6.
- 131) Liu B, Wang J, Cheng L, Liang J. Role of JNK and NF- $\kappa$ B pathways in Porphyromonas gingivalis LPS-induced vascular cell adhesion molecule-1 expression in human aortic endothelial cells. Mol Med Rep. nov 2013; 8(5): 1594-600.
- 132) Lockhart PB, Brennan MT, Sasser HC, Fox PC, Paster BJ, Bahrani-Mougeot FK. Bacteremia associated with toothbrushing and dental extraction. Circulation. 17 juin 2008; 117(24): 3118-25.
- 133) Loesche WJ, Giordano JR. Treatment paradigms in periodontal disease. Compend Contin Educ Dent Jamesburg NJ 1995. mars 1997; 18(3): 221-6, 228-30, 232 passim; quiz 234.
- 134) Lofthus JE, Waki MY, Jolkovsky DL, Otomo-Corgel J, Newman MG, Flemmig T, et coll. Bacteremia following subgingival irrigation and scaling and root planing. J Periodontol. oct 1991; 62(10): 602-7.
- 135) Lösche W, Karapetow F, Pohl A, Pohl C, Kocher T. Plasma lipid and blood glucose levels in patients with destructive periodontal disease. J Clin Periodontol. août 2000; 27(8): 537-41.
- 136) Lösche W, Marshal GJ, Apatzidou DA, Krause S, Kocher T, Kinane DF. Lipoprotein-associated phospholipase A2 and plasma lipids in patients with destructive periodontal disease. J Clin Periodontol. juin 2005; 32(6): 640-4.

- 137) Lu B, McBride BC. Stress response of *Porphyromonas gingivalis*. *Oral Microbiol Immunol.* juin 1994; 9(3): 166-73.
- 138) Ma FX, Zhou B, Chen Z, Ren Q, Lu SH, Sawamura T, et coll. Oxidized low density lipoprotein impairs endothelial progenitor cells by regulation of endothelial nitric oxide synthase. *J Lipid Res.* juin 2006; 47(6): 1227-37.
- 139) Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et coll. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 1 janv 2020; 41(1): 111-88
- 140) Maeda H, Miyamoto M, Hongyo H, Nagai A, Kurihara H, Murayama Y. Heat shock protein 60 (GroEL) from *Porphyromonas gingivalis*: molecular cloning and sequence analysis of its gene and purification of the recombinant protein. *FEMS Microbiol Lett.* 1 juin 1994; 119(1-2): 129-35.
- 141) Mangat P, Wegner N, Venables PJ, Potempa J. Bacterial and human peptidylarginine deiminases: targets for inhibiting the autoimmune response in rheumatoid arthritis? *Arthritis Res Ther.* 2010; 12(3): 209.
- 142) Marcaccini AM, Novaes AB, Meschiari CA, Souza SL, Palioto DB, Sorgi CA, et coll. 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 Int J Clin Chem.* nov 2009; 409(1-2): 117-22.
- 143) Martinho FC, Leite FRM, Nóbrega LMM, Endo MS, Nascimento GG, Darveau RP, et coll. Comparison of *Fusobacterium nucleatum* and *Porphyromonas gingivalis* Lipopolysaccharides Clinically Isolated from Root Canal Infection in the Induction of Pro-Inflammatory Cytokines Secretion. *Braz Dent J.* avr 2016; 27(2): 202-7.
- 144) Matsuura E, Lopez LR. Autoimmune-mediated atherothrombosis. *Lupus.* oct 2008; 17(10): 878-87.
- 145) Mattila KJ, Nieminen MS, Valtonen VV, Rasi VP, Kesäniemi YA, Syrjälä SL, et coll. Association between dental health and acute myocardial infarction. *BMJ.* 25 mars 1989; 298(6676): 779-81.
- 146) Mattila KJ, Valle MS, Nieminen MS, Valtonen VV, Hietaniemi KL. Dental infections and coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis.* nov 1993; 103(2): 205-11.

- 147) Mei F, Xie M, Huang X, Long Y, Lu X, Wang X, et coll. Porphyromonas gingivalis and Its Systemic Impact: Current Status. Pathog Basel Switz. 13 nov 2020; 9(11).
- 148) Mercanoglu F, Oflaz H, Oz O, Gökbuget AY, Genchellac H, Sezer M, et coll. Endothelial dysfunction in patients with chronic periodontitis and its improvement after initial periodontal therapy. J Periodontol. déc 2004a; 75(12): 1694-700.
- 149) Mercanoglu F, Oflaz H, Oz O, Gökbuget AY, Genchellac H, Sezer M, et coll. Endothelial dysfunction in patients with chronic periodontitis and its improvement after initial periodontal therapy. J Periodontol. déc 2004b; 75(12): 1694-700.
- 150) Meuric V, Martin B, Guyodo H, Rouillon A, Tamanai-Shacoori Z, Barloy-Hubler F, et coll. Treponema denticola improves adhesive capacities of Porphyromonas gingivalis. Mol Oral Microbiol. févr 2013; 28(1): 40-53.
- 151) Miyakawa H, Honma K, Qi M, Kuramitsu HK. Interaction of Porphyromonas gingivalis with low-density lipoproteins: implications for a role for periodontitis in atherosclerosis. J Periodontal Res. févr 2004; 39(1): 1-9.
- 152) Montebugnoli L, Servidio D, Miaton RA, Prati C, Tricoci P, Melloni C. Poor oral health is associated with coronary heart disease and elevated systemic inflammatory and haemostatic factors. J Clin Periodontol. janv 2004; 31(1): 25-9.
- 153) Montebugnoli L, Servidio D, Miaton RA, Prati C, Tricoci P, Melloni C, et coll. Periodontal health improves systemic inflammatory and haemostatic status in subjects with coronary heart disease. J Clin Periodontol. févr 2005; 32(2): 188-92.
- 154) Monteiro AM, Jardini MAN, Alves S, Giampaoli V, Aubin ECQ, Figueiredo Neto AM, et coll. Cardiovascular disease parameters in periodontitis. J Periodontol. mars 2009; 80(3): 378-88.
- 155) Mori Y, Kitamura H, Song QH, Kobayashi T, Umemura S, Cyong JC. A new murine model for atherosclerosis with inflammation in the periodontal tissue induced by immunization with heat shock protein 60. Hypertens Res Off J Jpn Soc Hypertens. sept 2000; 23(5): 475-81.
- 156) Mougeot J-LC, Stevens CB, Paster BJ, Brennan MT, Lockhart PB, Mougeot FKB. Porphyromonas gingivalis is the most abundant species detected in coronary and femoral arteries. J Oral Microbiol. 2017; 9(1): 1281562.
- 157) Mustapha IZ, Debrey S, Oladubu M, Ugarte R. Markers of systemic bacterial exposure in periodontal disease and cardiovascular disease risk: a systematic review and meta-analysis. J Periodontol. déc 2007; 78(12): 2289-302.

- 158) Nagasawa T, Noda M, Katagiri S, Takaichi M, Takahashi Y, Wara-Aswapati N, et coll. Relationship between periodontitis and diabetes - importance of a clinical study to prove the vicious cycle. *Intern Med Tokyo Jpn.* 2010; 49(10): 881-5.
- 159) Naito M, Sakai E, Shi Y, Ideguchi H, Shoji M, Ohara N, et coll. Porphyromonas gingivalis-induced platelet aggregation in plasma depends on Hgp44 adhesin but not Rgp proteinase. *Mol Microbiol.* janv 2006; 59(1): 152-67.
- 160) Nakano K, Inaba H, Nomura R, Nemoto H, Takeuchi H, Yoshioka H, et coll. Distribution of Porphyromonas gingivalis fimA genotypes in cardiovascular specimens from Japanese patients. *Oral Microbiol Immunol.* avr 2008; 23(2): 170-2.
- 161) Ng HM, Slakeski N, Butler CA, Veith PD, Chen Y-Y, Liu SW, et coll. The Role of Treponema denticola Motility in Synergistic Biofilm Formation With Porphyromonas gingivalis. *Front Cell Infect Microbiol.* 2019; 9: 432.
- 162) Nibali L, D'Aiuto F, Griffiths G, Patel K, Suvan J, Tonetti MS. Severe periodontitis is associated with systemic inflammation and a dysmetabolic status: a case-control study. *J Clin Periodontol.* nov 2007; 34(11): 931-7.
- 163) Nicu EA, Van der Velden U, Nieuwland R, Everts V, Loos BG. Elevated platelet and leukocyte response to oral bacteria in periodontitis. *J Thromb Haemost JTH.* janv 2009; 7(1): 162-70.
- 164) Nishimura F, Taniguchi A, Yamaguchi-Morimoto M, Soga Y, Iwamoto Y, Koikeguchi S, et coll. Periodontal infection and dyslipidemia in type 2 diabetics: association with increased HMG-CoA reductase expression. *Horm Metab Res Horm Stoffwechselforschung Horm Metab.* août 2006; 38(8): 530-5.
- 165) Noguchi K, Morita I, Murota S. The detection of platelet-activating factor in inflamed human gingival tissue. *Arch Oral Biol.* 1989; 34(1): 37-41.
- 166) Nylander M, Lindahl TL, Bengtsson T, Grenegård M. The periodontal pathogen Porphyromonas gingivalis sensitises human blood platelets to epinephrine. *Platelets.* août 2008; 19(5): 352-8.
- 167) Offenbacher S, Beck JD, Moss K, Mendoza L, Paquette DW, Barrow DA, et coll. Results from the Periodontitis and Vascular Events (PAVE) Study: a pilot multicentered, randomized, controlled trial to study effects of periodontal therapy in a secondary prevention model of cardiovascular disease. *J Periodontol.* févr 2009; 80(2): 190-201.



- 168) Olivieri F, Antonicelli R, Cardelli M, Marchegiani F, Cavallone L, Mocchegiani E, et coll. Genetic polymorphisms of inflammatory cytokines and myocardial infarction in the elderly. *Mech Ageing Dev.* juin 2006; 127(6): 552-9.
- 169) Oz SG, Fentoglu O, Kilicarslan A, Guven GS, Tanrtover MD, Aykac Y, et coll. Beneficial effects of periodontal treatment on metabolic control of hypercholesterolemia. *South Med J.* juill 2007; 100(7): 686-91.
- 170) Page RC, Schroeder HE. Pathogenesis of inflammatory periodontal disease. A summary of current work. *Lab Investig J Tech Methods Pathol.* mars 1976; 34(3): 235-49.
- 171) Papapanagiotou D, Nicu EA, Bizzarro S, Gerdes VEA, Meijers JC, Nieuwland R, et coll. Periodontitis is associated with platelet activation. *Atherosclerosis.* févr 2009; 202(2): 605-11.
- 172) Papapanou PN, Sanz M, Buduneli N, Dietrich T, Feres M, Fine DH, et coll. Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Periodontol.* juin 2018; 89 Suppl 1: S173-82.
- 173) Paraskevas S, Huizinga JD, Loos BG. A systematic review and meta-analyses on C-reactive protein in relation to periodontitis. *J Clin Periodontol.* avr 2008; 35(4): 277-90.
- 174) 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.
- 175) Popović M, Smiljanić K, Dobutović B, Syrovets T, Simmet T, Isenović ER. Thrombin and vascular inflammation. *Mol Cell Biochem.* janv 2012; 359(1-2): 301-13.
- 176) Preber H, Bergström J. Occurrence of gingival bleeding in smoker and non-smoker patients. *Acta Odontol Scand.* oct 1985; 43(5): 315-20.
- 177) Preshaw PM, Alba AL, Herrera D, Jepsen S, Konstantinidis A, Makrilakis K, et coll. Periodontitis and diabetes: a two-way relationship. *Diabetologia.* janv 2012; 55(1): 21-31.
- 178) Progulske-Fox A, Kozarov E, Dorn B, Dunn W, Burks J, Wu Y. *Porphyromonas gingivalis* virulence factors and invasion of cells of the cardiovascular system. *J Periodontal Res.* oct 1999; 34(7): 393-9.

- 179) Pussinen PJ, Jauhiainen M, Vilkuna-Rautiainen T, Sundvall J, Vesanen M, Mattila K, et coll. Periodontitis decreases the antiatherogenic potency of high density lipoprotein. *J Lipid Res.* janv 2004a; 45(1): 139-47.
- 180) 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.* 1 juill 2003; 23(7): 1250-4.
- 181) Pussinen PJ, Paju S, Mäntylä P, Sorsa T. Serum microbial- and host-derived markers of periodontal diseases: a review. *Curr Med Chem.* 2007; 14(22): 2402-12.
- 182) Pussinen PJ, Vilkuna-Rautiainen T, Alfthan G, Palosuo T, Jauhiainen M, Sundvall J, et coll. Severe periodontitis enhances macrophage activation via increased serum lipopolysaccharide. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* nov 2004b; 24(11): 2174-80.
- 183) Qi M, Miyakawa H, Kuramitsu HK. Porphyromonas gingivalis induces murine macrophage foam cell formation. *Microb Pathog.* déc 2003; 35(6): 259-67.
- 184) Ridker PM. C-reactive protein: eighty years from discovery to emergence as a major risk marker for cardiovascular disease. *Clin Chem.* févr 2009; 55(2): 209-15.
- 185) Rizzo M, Cappello F, Marfil R, Nibali L, Marino Gammazza A, Rappa F, et coll. 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.
- 186) Roth GA, Aumayr K, Giacona MB, Papapanou PN, Schmidt AM, Lalla E. Porphyromonas gingivalis infection and prothrombotic effects in human aortic smooth muscle cells. *Thromb Res.* mars 2009; 123(5): 780-4.
- 187) Roth GA, Moser B, Huang SJ, Brandt JS, Huang Y, Papapanou PN, et coll. Infection with a periodontal pathogen induces procoagulant effects in human aortic endothelial cells. *J Thromb Haemost JTH.* oct 2006; 4(10): 2256-61.
- 188) Rufail ML, Schenkein HA, Koertge TE, Best AM, Barbour SE, Tew JG, et coll. Atherogenic lipoprotein parameters in patients with aggressive periodontitis. *J Periodontal Res.* déc 2007; 42(6): 495-502.

- 189) Sahingur SE, Xia X-J, Alamgir S, Honma K, Sharma A, Schenkein HA. DNA from *Porphyromonas gingivalis* and *Tannerella forsythia* induce cytokine production in human monocytic cell lines. *Mol Oral Microbiol.* avr 2010; 25(2): 123-35.
- 190) 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 JCDR.* janv 2014; 8(1): 214-6.
- 191) Sanz M, Marco Del Castillo A, Jepsen S, Gonzalez-Juanatey JR, D'Aiuto F, Bouchard P, et coll. Periodontitis and cardiovascular diseases: Consensus report. *J Clin Periodontol.* mars 2020; 47(3): 268-88.
- 192) Sato Y, Kishi J, Suzuki K, Nakamura H, Hayakawa T. Sonic extracts from a bacterium related to periapical disease activate gelatinase A and inactivate tissue inhibitor of metalloproteinases TIMP-1 and TIMP-2. *Int Endod J.* déc 2009; 42(12): 1104-11.
- 193) Scannapieco FA. Role of oral bacteria in respiratory infection. *J Periodontol.* juill 1999; 70(7): 793-802.
- 194) Schenkein HA, Berry CR, Burmeister JA, Brooks CN, Barbour SE, Best AM, et coll. Anti-cardiolipin antibodies in sera from patients with periodontitis. *J Dent Res.* nov 2003; 82(11): 919-22.
- 195) Schenkein HA, Berry CR, Burmeister JA, Brooks CN, Best AM, Tew JG. Locally produced anti-phosphorylcholine and anti-oxidized low-density lipoprotein antibodies in gingival crevicular fluid from aggressive periodontitis patients. *J Periodontol.* janv 2004; 75(1): 146-53.
- 196) Schenkein HA, Berry CR, Purkall D, Burmeister JA, Brooks CN, Tew JG. Phosphorylcholine-dependent cross-reactivity between dental plaque bacteria and oxidized low-density lipoproteins. *Infect Immun.* nov 2001; 69(11): 6612-7.
- 197) Schenkein HA, Best AM, Brooks CN, Burmeister JA, Arrowood JA, Kontos MC, et coll. Anti-cardiolipin and increased serum adhesion molecule levels in patients with aggressive periodontitis. *J Periodontol.* mars 2007; 78(3): 459-66.
- 198) Schenkein HA, Gunsolley JC, Best AM, Harrison MT, Hahn CL, Wu J, et coll. Antiphosphorylcholine antibody levels are elevated in humans with periodontal diseases. *Infect Immun.* sept 1999; 67(9): 4814-8.

- 199) Schenkein HA, Loos BG. Inflammatory mechanisms linking periodontal diseases to cardiovascular diseases. *J Clin Periodontol.* avr 2013; 40 Suppl 14: S51-69.
- 200) Schirmer SH, Millenaar DN, Werner C, Schuh L, Degen A, Bettink SI, et coll. Exercise promotes collateral artery growth mediated by monocytic nitric oxide. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* août 2015; 35(8): 1862-71.
- 201) Schwahn C, Völzke H, Robinson DM, Luedemann J, Bernhardt O, Gesch D, et coll. Periodontal disease, but not edentulism, is independently associated with increased plasma fibrinogen levels. Results from a population-based study. *Thromb Haemost.* août 2004; 92(2): 244-52.
- 202) SCORE2 working group and ESC Cardiovascular risk collaboration, Hageman S, Pennells L, Ojeda F, Kaptoge S, Kuulasmaa K, et al. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *European Heart Journal.* 1 juill 2021; 42(25): 2439-54.
- 203) Scott MG, Briles DE, Shackelford PG, Smith DS, Nahm MH. Human antibodies to phosphocholine. IgG anti-PC antibodies express restricted numbers of V and C regions. *J Immunol Baltim Md 1950.* 15 mai 1987; 138(10): 3325-31.
- 204) Seinost G, Wimmer G, Skerget M, Thaller E, Brodmann M, Gasser R, et coll. Periodontal treatment improves endothelial dysfunction in patients with severe periodontitis. *Am Heart J.* juin 2005; 149(6): 1050-4.
- 205) Shaik-Dasthagirisahab YB, Huang N, Baer MT, Gibson FC. Role of MyD88-dependent and MyD88-independent signaling in *Porphyromonas gingivalis*-elicited macrophage foam cell formation. *Mol Oral Microbiol.* févr 2013; 28(1): 28-39.
- 206) de Smit MJ, Brouwer E, Vissink A, van Winkelhoff AJ. Rheumatoid arthritis and periodontitis; a possible link via citrullination. *Anaerobe.* août 2011; 17(4): 196-200.
- 207) Söder P-O, Meurman JH, Jogestrand T, Nowak J, Söder B. Matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 in blood as markers for early atherosclerosis in subjects with chronic periodontitis. *J Periodontal Res.* août 2009; 44(4): 452-8.
- 208) 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.

- 209) Steffen MJ, Holt SC, Ebersole JL. Porphyromonas gingivalis induction of mediator and cytokine secretion by human gingival fibroblasts. *Oral Microbiol Immunol.* juin 2000; 15(3): 172-80.
- 210) Stelzel M, Conrads G, Pankuweit S, Maisch B, Vogt S, Moosdorf R, et coll. Detection of Porphyromonas gingivalis DNA in aortic tissue by PCR. *J Periodontol.* août 2002; 73(8): 868-70.
- 211) Stoll G, Bendszus M. Inflammation and atherosclerosis: novel insights into plaque formation and destabilization. *Stroke.* juill 2006; 37(7): 1923-32.
- 212) Sukhova GK, Schönbeck U, Rabkin E, Schoen FJ, Poole AR, Billingham RC, et coll. Evidence for increased collagenolysis by interstitial collagenases-1 and -3 in vulnerable human atheromatous plaques. *Circulation.* 18 mai 1999; 99(19): 2503-9.
- 213) Takahashi Y, Davey M, Yumoto H, Gibson FC, Genco CA. Fimbria-dependent activation of pro-inflammatory molecules in Porphyromonas gingivalis infected human aortic endothelial cells. *Cell Microbiol.* mai 2006; 8(5): 738-57.
- 214) Taylor BA, Tofler GH, Carey HMR, Morel-Kopp M-C, Philcox S, Carter TR, et coll. Full-mouth tooth extraction lowers systemic inflammatory and thrombotic markers of cardiovascular risk. *J Dent Res.* janv 2006; 85(1): 74-8.
- 215) Teles R, Wang C-Y. Mechanisms involved in the association between periodontal diseases and cardiovascular disease. *Oral Dis.* juill 2011; 17(5): 450-61.
- 216) Tew JG, El Shikh ME, El Sayed RM, Schenkein HA. Dendritic cells, antibodies reactive with oxLDL, and inflammation. *J Dent Res.* janv 2012; 91(1): 8-16.
- 217) Tonetti MS. Cigarette smoking and periodontal diseases: etiology and management of disease. *Ann Periodontol.* juill 1998; 3(1): 88-101.
- 218) Tonetti MS, D'Aiuto F, Nibali L, Donald A, Storry C, Parkar M, et coll. Treatment of periodontitis and endothelial function. *N Engl J Med.* 1 mars 2007; 356(9): 911-20.
- 219) 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 Periodontol.* avr 2013; 84(4 Suppl): S24-29.

- 220) Türkoğlu O, Barış N, Kütükçüler N, Senarslan O, Güneri S, Atilla G. Evaluation of serum anti-cardiolipin and oxidized low-density lipoprotein levels in chronic periodontitis patients with essential hypertension. *J Periodontol.* févr 2008; 79(2): 332-40.
- 221) Turunen SP, Kummu O, Harila K, Veneskoski M, Soliymani R, Baumann M, et coll. Recognition of *Porphyromonas gingivalis* gingipain epitopes by natural IgM binding to malondialdehyde modified low-density lipoprotein. *PloS One.* 2012; 7(4): e34910.
- 222) Ueki K, Tabeta K, Yoshie H, Yamazaki K. Self-heat shock protein 60 induces tumour necrosis factor-alpha in monocyte-derived macrophage: possible role in chronic inflammatory periodontal disease. *Clin Exp Immunol.* janv 2002; 127(1): 72-7.
- 223) Van Eden W, Wick G, Albani S, Cohen I. Stress, heat shock proteins, and autoimmunity: how immune responses to heat shock proteins are to be used for the control of chronic inflammatory diseases. *Ann N Y Acad Sci.* oct 2007; 1113: 217-37.
- 224) Vayssier C, Mayrand D, Grenier D. Detection of stress proteins in *Porphyromonas gingivalis* and other oral bacteria by western immunoblotting analysis. *FEMS Microbiol Lett.* 1 sept 1994; 121(3): 303-7.
- 225) Velsko IM, Chukkapalli SS, Rivera MF, Lee J-Y, Chen H, Zheng D, et coll. Active invasion of oral and aortic tissues by *Porphyromonas gingivalis* in mice causally links periodontitis and atherosclerosis. *PloS One.* 2014; 9(5): e97811.
- 226) Verhoye E, Langlois MR, Asklepios Investigators. Circulating oxidized low-density lipoprotein: a biomarker of atherosclerosis and cardiovascular risk? *Clin Chem Lab Med.* 2009; 47(2): 128-37.
- 227) Victor VM, Rocha M, Solá E, Bañuls C, Garcia-Malpartida K, Hernández-Mijares A. Oxidative stress, endothelial dysfunction and atherosclerosis. *Curr Pharm Des.* 2009; 15(26): 2988-3002.
- 228) Vidal F, Figueredo CMS, Cordovil I, Fischer RG. Periodontal therapy reduces plasma levels of interleukin-6, C-reactive protein, and fibrinogen in patients with severe periodontitis and refractory arterial hypertension. *J Periodontol.* mai 2009 ;80(5): 786-91.

- 229) 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.
- 230) Virmani R, Burke AP, Farb A, Kolodgie FD. Pathology of the vulnerable plaque. *J Am Coll Cardiol.* 18 avr 2006; 47(8 Suppl): C13-18.
- 231) Wang Q, Zhou X, Huang D. Role for Porphyromonas gingivalis in the progression of atherosclerosis. *Med Hypotheses.* janv 2009; 72(1): 71-3.
- 232) Ward JR, Wilson HL, Francis SE, Crossman DC, Sabroe I. Translational mini-review series on immunology of vascular disease: inflammation, infections and Toll-like receptors in cardiovascular disease. *Clin Exp Immunol.* juin 2009; 156(3): 386-94.
- 233) Wassmann S, Werner N, Czech T, Nickenig G. Improvement of endothelial function by systemic transfusion of vascular progenitor cells. *Circ Res.* 13 oct 2006; 99(8): e74-83.
- 234) Weber G, Resi L, Tanganelli P. [Regression of atherosclerosis lesions]. *Wien Klin Wochenschr.* 27 oct 1989; 101(20): 698-702.
- 235) Werner N, Kosiol S, Schiegl T, Ahlers P, Walenta K, Link A, et coll. Circulating endothelial progenitor cells and cardiovascular outcomes. *N Engl J Med.* 8 sept 2005; 353(10): 999-1007.
- 236) Werner N, Wassmann S, Ahlers P, Schiegl T, Kosiol S, Link A, et coll. Endothelial progenitor cells correlate with endothelial function in patients with coronary artery disease. *Basic Res Cardiol.* nov 2007; 102(6): 565-71.
- 237) Wick G, Perschinka H, Xu Q. Autoimmunity and atherosclerosis. *Am Heart J.* nov 1999; 138(5 Pt 2): S444-449.
- 238) Xuan Y, Cai Y, Wang XX, Shi Q, Qiu LX, Luan QX. [Effect of Porphyromonas gingivalis infection on atherosclerosis in apolipoprotein-E knockout mice]. *Beijing Da Xue Xue Bao.* 18 août 2020; 52(4): 743-9.
- 239) Xuan Y, Shi Q, Liu G-J, Luan Q-X, Cai Y. Porphyromonas gingivalis Infection Accelerates Atherosclerosis Mediated by Oxidative Stress and Inflammatory Responses in ApoE<sup>-/-</sup> Mice. *Clin Lab.* 1 oct 2017; 63(10): 1627-37.

- 240) Yamazaki K, Honda T, Oda T, Ueki-Maruyama K, Nakajima T, Yoshie H, et coll. Effect of periodontal treatment on the C-reactive protein and proinflammatory cytokine levels in Japanese periodontitis patients. *J Periodontal Res.* févr 2005; 40(1): 53-8.
- 241) Yamazaki K, Ohsawa Y, Itoh H, Ueki K, Tabeta K, Oda T, et coll. T-cell clonality to *Porphyromonas gingivalis* and human heat shock protein 60s in patients with atherosclerosis and periodontitis. *Oral Microbiol Immunol.* juin 2004; 19(3): 160-7.
- 242) Yang Y, He X, Xia S, Liu F, Luo L. *Porphyromonas gingivalis* facilitated the foam cell formation via lysosomal integral membrane protein 2 (LIMP2). *J Periodontal Res.* avr 2021; 56(2): 265-74.
- 243) Yun PLW, Decarlo AA, Chapple CC, Hunter N. Functional implication of the hydrolysis of platelet endothelial cell adhesion molecule 1 (CD31) by gingipains of *Porphyromonas gingivalis* for the pathology of periodontal disease. *Infect Immun.* mars 2005; 73(3): 1386-98.
- 244) Zenovich AG, Taylor DA. Atherosclerosis as a disease of failed endogenous repair. *Front Biosci J Virtual Libr.* 1 mai 2008; 13: 3621-36.
- 245) Zhang B, Elmabsout AA, Khalaf H, Basic VT, Jayaprakash K, Kruse R, et coll. The periodontal pathogen *Porphyromonas gingivalis* changes the gene expression in vascular smooth muscle cells involving the TGFbeta/Notch signalling pathway and increased cell proliferation. *BMC Genomics.* 9 nov 2013; 14: 770.
- 246) Zheng F, Xing S, Gong Z, Xing Q. NLRP3 inflammasomes show high expression in aorta of patients with atherosclerosis. *Heart Lung Circ.* sept 2013; 22(9): 746-50.
- 247) Zheng P, Chen H, Shi S, Jepsen S, Eberhard J. Periodontal parameters and platelet-activating factor levels in serum and gingival crevicular fluid in a Chinese population. *J Clin Periodontol.* nov 2006; 33(11): 797-802.

### ***Références électroniques :***

- 248) Amouyel P. Maladies coronaires : existe-t-il encore une place pour le “French Paradox” ? [Internet]. [consulté le 23 oct 2021]. Disponible sur : <https://cprv.pagesperso-orange.fr/monica.htm>



- 249) ANSES (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail). Les lipides [Internet]. 2021 [consulté le 18 oct 2021]. Disponible sur : <https://www.anses.fr/fr/content/les-lipides>
- 250) Bellahsen Y. La nouvelle classification des maladies parodontales [Thèse d'exercice]. [Paris] : Université Paris Descartes. Faculté de chirurgie dentaire ; 2019. [consulté le 18 oct 2021]. 77 p. Disponible sur : <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02144635/document>
- 251) Collège des Enseignants en Médecine vasculaire et Chirurgie vasculaire. Athérogenèse, athérome : épidémiologie et traitement. [Internet]. 2010 [consulté le 23 oct 2021]. Disponible sur : [http://campus.cerimes.fr/medecine-vasculaire/enseignement/vasculaire\\_128/site/html/cours.pdf](http://campus.cerimes.fr/medecine-vasculaire/enseignement/vasculaire_128/site/html/cours.pdf)
- 252) EFP (European Federation of Periodontology). Santé parodontale et gingivite [Internet]. 2019 [consulté le 20 oct 2021]. Disponible sur : [https://www.sfpio.com/images/Documents/FichePratique\\_01\\_Fr\\_Finale.pdf](https://www.sfpio.com/images/Documents/FichePratique_01_Fr_Finale.pdf)
- 253) HOMD (Human Oral Microbiome Database). Expanded Human Oral Microbiome Database [Internet]. 2007 [consulté le 17 oct 2021]. Disponible sur : <http://www.homd.org>
- 254) Inserm (Institut national de la santé et de la recherche médicale). Athérosclérose Une évolution lente, mais parfois dramatique [Internet]. 2019 [consulté le 23 août 2021]. Disponible sur : <https://www.inserm.fr/dossier/atherosclerose/>
- 255) Mouquet F. Que faut-il savoir de la circulation collatérale coronaire ? [Internet]. 2012 [consulté le 22 oct 2021]. Disponible sur : <https://archive.wikiwix.com/cache/index2.php?url=https%3A%2F%2Fwww.cardiologie-pratique.com%2Fjournal%2Farticle%2F009210-cles-pour-comprendre-que-faut-il-savoir-de-la-circulation-collaterale> Déplacez le document pour respecter l'ordre alphabétique par nom d'auteur.
- 256) Noble S, Tardif J-C. Régression de l'athérome: s'agit-il d'une modification de la plaque ou d'une modification de l'artère ? [Internet]. 2010 [consulté le 23 oct 2021]. Disponible sur : <http://www.realites-cardiologiques.com/wp-content/uploads/sites/2/2010/11/118.pdf>
- 257) OMS (Organisation mondiale de la santé). Rapport sur la santé dans le monde 2003 : façonner l'avenir [Internet]. 2003 [consulté le 23 oct 2021]. Disponible sur : [https://www.who.int/whr/2003/en/whr03\\_fr.pdf?ua=1](https://www.who.int/whr/2003/en/whr03_fr.pdf?ua=1)

- 258) OMS (Organisation mondiale de la santé). Maladies cardiovasculaires [Internet]. 2017 [consulté le 17 oct 2021]. Disponible sur : [https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))
- 259) SFPIO (Société française de parodontologie et d'implantologie orale). Nouvelle classification des maladies parodontales et péri-implantaires, Chicago 2017 [Internet]. 2018 [consulté le 8 déc 2021]. Disponible sur : [https://www.sfpio.com/images/Articles/PlaqueGSK\\_NvllleCalssificationMalParo.pdf](https://www.sfpio.com/images/Articles/PlaqueGSK_NvllleCalssificationMalParo.pdf)

## TABLE DES MATIERES

<b>SOMMAIRE</b> .....	<b>11</b>
<b>LISTE DES FIGURES</b> .....	<b>12</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX</b> .....	<b>14</b>
<b>LISTE DES ABREVIATIONS</b> .....	<b>15</b>
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>17</b>
<b>1. INTRODUCTION AUX MALADIES PARODONTALES</b> .....	<b>18</b>
1.1. Définition.....	18
1.2. Pathogénie de la maladie parodontale.....	19
1.3. Anatomopathologie et immunologie des maladies parodontales .....	21
1.4. Classification des maladies parodontales .....	26
1.4.1. Santé parodontale .....	26
1.4.2. Maladies gingivales.....	27
• Maladies gingivales induites par la plaque.....	27
• Maladies gingivales non induites par la plaque .....	29
1.4.3. Maladies parodontales .....	29
• Parodontites associées à une dysbiose orale.....	29
• Maladies parodontales nécrosantes .....	31
• Autres pathologies affectant le parodonte .....	32
<b>2. PORPHYROMONAS GINGIVALIS, PATHOGENE DECISIF DU MICROBIOTE ORAL</b> .....	<b>33</b>
2.1. Aspects microbiologiques .....	33
2.1.1. Classification et structure .....	33
2.1.2. Mode de transmission et acquisition .....	34
2.1.3. Milieu et mode de vie : le microbiote oral .....	35
2.2. Facteurs de virulence et de persistance du micro-organisme .....	42
2.2.1. Facteurs d'adhésion.....	42
• <i>Fimbriae</i> .....	43
• Protéases ou gingipaïnes.....	45
• Hémagglutinines .....	46
• Lipopolysaccharide (LPS) .....	47
2.2.2. Facteurs de colonisation.....	48
• Phénomène de co-agrégation .....	48
• Modifications cellulaires et des protéines de surface de l'hôte .....	50
• Modifications du profil lipidique de la bactérie .....	50
2.2.3. Facteurs d'invasion .....	50
2.2.4. Facteurs de subversion/évitement de l'hôte .....	51
• Subversion à l'immunité innée .....	51

•	Inactivation de la voie du complément .....	52
•	Inactivation de la cascade inflammatoire (cytokine, chémokines) .....	53
•	Subversion à l'immunité adaptative .....	53
2.2.5.	Facteurs de destruction .....	54
2.3.	Pathogénicité de <i>Porphyromonas Gingivalis</i> .....	55
2.3.1.	Au niveau de la sphère orale .....	55
2.3.2.	Au niveau systémique .....	55
<b>3.</b>	<b>ATHEROSCLEROSE, LA GENESE DES MALADIES CARDIO-VASCULAIRES</b>	<b>57</b>
3.1.	Définition de l'athérosclérose .....	57
3.2.	Facteurs de risque de l'athérosclérose .....	58
3.2.1.	Facteurs de risque modifiables .....	59
•	Tabagisme .....	59
•	Les dyslipidémies .....	60
•	L'hypertension artérielle (HTA) .....	62
•	Le régime alimentaire .....	62
•	Le diabète .....	63
•	Surpoids, obésité et syndrome métabolique .....	64
•	Sédentarité .....	66
•	La consommation d'alcool .....	67
•	Stress et troubles psycho-sociaux .....	67
•	Infections virales (Cytomégalovirus, Herpès, Virus de l'Immunodéficience Humaine) et bactériennes ( <i>Helicobacter Pylori</i> , <i>Clamidia pneumoniae</i> , maladies parodontales) .....	68
3.2.2.	Non modifiables .....	68
•	Age .....	68
	En ce qui concerne le risque cardiovasculaire, il augmente avec l'âge, il est majoré chez l'homme.....	68
•	Sexe .....	69
•	Antécédents familiaux / hérédité .....	69
•	Ethnie .....	69
3.2.3.	Notion de multiplicité du risque .....	70
3.3.	Physiopathologie de l'athérogenèse .....	71
3.3.1.	Les différents protagonistes impliqués dans l'athérogenèse .....	73
•	Les médiateurs pro-inflammatoires .....	73
○	Interleukine 6 (IL-6) .....	73
○	Interleukine 8 (IL-8) .....	74
○	Interleukine 1 (IL-1) .....	74
○	TNF- $\alpha$ .....	75
•	Les protéines de la phase aigüe .....	75

○	La protéine C-réactive (CRP) .....	75
○	Amyloïde sérique A .....	76
•	Les métalloprotéases matricielles (MMP) .....	77
•	Les médiateurs pro-thrombotiques .....	77
○	Le fibrinogène ou facteur I .....	77
○	Autres facteurs pro-thrombotiques .....	78
•	Le LDL-cholestérol ou « mauvais cholestérol » .....	78
•	Les espèces réactives de l'oxygène (ROS) .....	79
•	Les protéines de choc thermique (Heat-Shock Protein HSP) .....	79
3.3.2.	Initiation de la lésion .....	80
3.3.3.	Constitution de la lésion pathologique : la plaque d'athérosclérose .....	81
<b>3.4.</b>	<b>Complications de l'athérosclérose .....</b>	<b>82</b>
3.4.1.	Évolution progressive .....	82
•	Progression lente de la lésion .....	82
•	Régression .....	84
3.4.2.	Accident aigu : plaque d'athérosclérose compliquée .....	84
•	Érosion, ulcération et rupture de plaque .....	84
•	Hémorragie intra-plaque et hématome .....	85
•	Thrombus et athérombose .....	86
•	Emboles .....	86
3.4.3.	Considérations cliniques .....	87
<b>3.5.</b>	<b>L'athérosclérose, un véritable enjeu de santé publique .....</b>	<b>88</b>
3.5.1.	Données épidémiologiques .....	88
•	Mortalité .....	88
•	Morbidité .....	89
○	Incidence .....	89
○	Prévalence .....	90
3.5.2.	Mesures de santé publique .....	90
•	Promotion de la santé en population générale : faciliter des habitudes de vie saine dans tous les milieux et tout au long de la vie .....	91
•	Repérage et réduction du risque cardiovasculaire des personnes à risque dans les soins de premier recours .....	92
•	Recours aux soins d'urgence des accidents cardio-neurovasculaires aigus (infarctus du myocarde, AVC, arrêt cardiaque soudain) .....	93
3.5.3.	Perspectives de recherche .....	93
<b>4.</b>	<b>INTERRELATION ENTRE MALADIES PARODONTALES ET ATHEROSCLEROSE : IMPLICATION DE <i>PORPHYROMONAS GINGIVALIS</i> .....</b>	<b>95</b>

4.1.	Relations entre maladies parodontales et maladies cardio-vasculaires .....	95
4.1.1.	Arguments épidémiologiques en faveur du lien entre parodontite et maladies cardio-vasculaires	
	95	
4.1.2.	Existence de facteurs de risques communs .....	96
•	Facteurs de risque non modifiables communs.....	97
○	Âge .....	97
○	Sexe .....	98
○	Origine ethnique .....	98
•	Facteurs modifiables communs.....	98
○	Tabagisme .....	98
○	Diabète.....	99
○	Stress et troubles psycho-sociaux.....	100
○	Surpoids, obésité et syndrome métabolique .....	101
4.2.	Arguments impliquant <i>Porphyromonas gingivalis</i> dans l'association significative entre maladies parodontales et athérosclérose .....	102
4.2.1.	Données épidémiologiques issues d'études observationnelles et interventionnelles chez l'homme .....	102
4.2.2.	Données issues d'études expérimentales chez l'animal .....	106
4.3.	Hypothèse pathogénique directe : la bactériémie induite par <i>Porphyromonas Gingivalis</i> .....	109
4.3.1.	Mécanismes physiopathologiques .....	109
•	Transport .....	109
•	Adhésion de la bactérie aux cellules endothéliales.....	110
•	Invasion des cellules endothéliales .....	111
•	Invasion des plaques d'athérome et participation aux évènements compliqués .....	112
•	Promotion de l'état pro-thrombotique et activation plaquettaire induite par l'invasion de <i>P.gingivalis</i> .....	113
•	Rôle du lipopolysaccharide bactérien (LPS).....	114
4.3.2.	Processus pathologique du mécanisme direct.....	116
•	Participation de <i>P.gingivalis</i> à l'initiation de l'athérogenèse .....	116
•	Participation de <i>P.gingivalis</i> à la formation de la plaque d'athérome.....	118
•	Participation de <i>P.gingivalis</i> à la maturation de la plaque et aux éventuelles complications aiguës associées.....	119
4.4.	Hypothèse pathogénique du mécanisme indirect : réaction immuno-inflammatoire systémique induite par <i>Porphyromonas Gingivalis</i> .....	121
4.4.1.	Participation de <i>P.gingivalis</i> à la production et au maintien de l'état inflammatoire local et systémique .....	121
•	Médiateurs et marqueurs pro-inflammatoires .....	121

• Les protéines de la phase aigüe.....	123
• Les métalloprotéases matricielles .....	124
4.4.2. Participation de <i>P.gingivalis</i> à l'introduction et au maintien d'un état pro-thrombotique.....	125
4.4.3. Participation de <i>P.gingivalis</i> au stress oxydant .....	129
4.4.4. Participation de <i>P.gingivalis</i> à l'aggravation de la dyslipidémie .....	130
4.4.5. Participation de <i>P.gingivalis</i> à une réaction anticorps-antigène croisée.....	134
• Les protéines de choc thermique (Heat-Shock Protein HSP) .....	134
• Anti-cardiolipine (anti-CL).....	136
• Autres réactions anticorps-antigène .....	138
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>140</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>143</b>
<b>TABLE DES MATIERES.....</b>	<b>169</b>

Vu la demande du doyen de la faculté d'odontologie de Lorraine sur le rapport du jury :

Président : M. ENGELS-DEUTSCH – Professeur des universités (Directeur de thèse)  
Membre du jury : K. YASUKAWA – Maître de conférences des universités  
Membre du jury : D. JOSEPH – Maître de conférences des universités  
Membre du jury : N. ZANNAD – Praticien hospitalier

le président de l'université de Lorraine autorise

**Monsieur Guillaume LALLEMAND**

né à SAINT-AVOLD (Moselle) le 9 octobre 1996,

à soutenir et imprimer sa thèse en vue d'obtenir le diplôme d'État de docteur en chirurgie dentaire intitulée :

**« RÔLE DE *PORPHYROMONAS GINGIVALIS* DANS L'ÉTIOLOGIE ET  
LA PROGRESSION DE L'ATHÉROSCLÉROSE. »**

Nancy, le 14 février 2022

N° autorisation : 123730

Le président de l'université de Lorraine



**P. MUTZENHARDT**



**LALLEMAND Guillaume – Rôle de *Porphyromonas Gingivalis* dans l'étiologie et la progression de l'athérosclérose.**

Nancy 2022 : 175 pages. 37 figures.

Th. : Chir.-Dent. : Nancy 2022

**Mots-clefs :**

*Porphyromonas gingivalis* ; atherosclerosis ; periodontitis ; microbiology ; inflammation

**RÉSUMÉ**

Bon nombre de données épidémiologiques, cliniques et épidémiologiques tendent à valider l'implication des bactéries parodontopathogènes, et la réaction immuno-inflammatoire qu'elles induisent, dans l'athérogenèse et les complications cliniques des plaques d'athérome. Initialement, *P.gingivalis* est considéré comme un pathogène majeur du microbiote oral associé positivement à la sévérité des maladies parodontales, mais depuis plusieurs décennies, plusieurs auteurs et chercheurs ont trouvé un rôle de cette bactérie dans des pathologies systémiques comme l'athérosclérose. Cette dernière est une pathologie chronique immuno-inflammatoire à l'origine d'une réduction du calibre des artères. Elle est à l'origine de la plupart des maladies cardio-vasculaires dites non congénitales et se manifeste cliniquement par des complications bien souvent mortelles. Il semble que *P.gingivalis* joue un rôle prépondérant dans le lien entre maladies parodontales et athérosclérose : soit de manière directe par la bactériémie causée par le micro-organisme qui se dissémine depuis les poches parodontales jusqu'à la barrière endothéliale ; soit de façon indirecte par l'induction d'une réaction immuno-inflammatoire systémique qui peut initier ou faire progresser la lésion athérosclérotique.

**Composition du jury :**

Président : Pr Marc ENGELS-DEUTSCH

Membres : Dr. Kazutoyo YASUKAWA

Dr. David JOSEPH

Co-directeurs de thèse : Pr. Marc ENGELS-DEUTSCH

Dr. Noura ZANNAD

**Adresse de l'auteur :**

Guillaume LALLEMAND

19 chemin de Reckling, 57220, VOLMERANGE-LES-BOULAY