UNIVERSITE TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE

ANNEE 2020 2020 TOU3 3035

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

Présentée et soutenue publiquement

par

Laura PASCALIN

Le 12 octobre 2020

INTERRELATIONS ENTRE LA SANTÉ BUCCO-DENTAIRE ET LES MALADIES CARDIOVASCULAIRES AU COURS DU VIEILLISSEMENT : LE RÔLE DU MICROBIOTE ORAL

Directeur de thèse : Docteur Vincent BLASCO-BAQUE et Docteur Thibault CANCEILL

JURY

Président :	Professeur Franck Diemer
1er assesseur :	Docteur Sara Laurencin-Dalicieux
2ème assesseur :	Docteur Vincent Blasco-Baque
3ème assesseur :	Docteur Thibault Canceill

Faculté de Chirurgie Dentaire

➔ DIRECTION

DOYEN
M. Philippe POMAR

ASSESSEUR DU DOYEN
Mme Sabine JONIOT
Mme Sara DALICIEUX-LAURENCIN

CHARGÉS DE MISSION
M. Karim NASR (*Innovation Pédagogique*)
M. Olivier HAMEL *(Maillage Territorial)*
M. Franck DIEMER *(Formation Continue)*
M. Philippe KEMOUN *(Stratégie Immobilière)*
M. Paul MONSARRAT *(Intelligence Artificielle)*

PRÉSIDENTE DU COMITÉ SCIENTIFIQUE
Mme Cathy NABET

DIRECTRICE ADMINISTRATIVE
Mme Muriel VERDAGUER

➔ HONORARIAT

DOYENS HONORAIRES
M. Jean LAGARRIGUE +
M. Jean-Philippe LODTER +
M. Gérard PALOUDIER
M. Michel SIXOU
M. Henri SOULET

➔ ÉMÉRITAT

M. Damien DURAN
Mme Geneviève GRÉGOIRE
M. Gérard PALOUDIER

➔ PERSONNEL ENSEIGNANT

Section CNU 56 : Développement, Croissance et Prévention

56.01 ODONTOLOGIE PEDIATRIQUE et ORTHOPEDIE DENTO-FACIALE (Mme Isabelle BAILLEUL-FORESTIER)

ODONTOLOGIE PEDIATRIQUE

Professeurs d'Université : Mme Isabelle BAILLEUL-FORESTIER, M. Frédéric VAYSSE
Maîtres de Conférences : Mme Emmanuelle NOIRRIT-ESCLASSAN, Mme Marie- Cécile VALERA, M. Mathieu MARTY
Assistants : Mme Alice BROUTIN, Mme Marion GUY-VERGER
Adjoint d'Enseignement : M. Sébastien DOMINE, M. Robin BENETAH

ORTHOPEDIE DENTO-FACIALE

Maîtres de Conférences : M. Pascal BARON, Mme Christiane LODTER, Mme Christine MARCHAL, M. Maxime ROTENBERG
Assistants : Mme Isabelle ARAGON, Mme Anaïs DIVOL,

56.02 PRÉVENTION, ÉPIDÉMIOLOGIE, ÉCONOMIE DE LA SANTÉ, ODONTOLOGIE LÉGALE (Mme NABET Catherine)

Professeurs d'Université : M. Michel SIXOU, Mme Catherine NABET, M. Olivier HAMEL
Maître de Conférences : M. VERGNES Jean-Noël
Assistant: M. Julien ROSENZWEIG
Adjoints d'Enseignement : M. Alain DURAND, Mlle. Sacha BARON, M. Romain LAGARD, Mme FOURNIER Géromine, M. Fabien BERLIOZ

Section CNU 57 : Chirurgie Orale, Parodontologie, Biologie Orale

57.01 CHIRURGIE ORALE, PARODONTOLOGIE, BIOLOGIE ORALE (M. Bruno COURTOIS)

PARODONTOLOGIE

Maîtres de Conférences : M. Pierre BARTHET, Mme Sara DALICIEUX-LAURENCIN, Mme Alexia VINEL
Assistants: Mme. Charlotte THOMAS, M. Joffrey DURAN
Adjoints d'Enseignement : M. Loïc CALVO, M. Christophe LAFFORGUE, M. Antoine SANCIER, M. Ronan BARRE , Mme Myriam KADDECH

CHIRURGIE ORALE

Professeur d'Université : Mme Sarah COUSTY
Maîtres de Conférences : M. Philippe CAMPAN, M. Bruno COURTOIS
Assistants : Mme Léonore COSTA-MENDES, M. Clément CAMBRONNE
Adjoints d'Enseignement : M. Gabriel FAUXPOINT, M. Arnaud L'HOMME, Mme Marie-Pierre LABADIE, M. Luc RAYNALDY, M. Jérôme SALEFRANQUE

BIOLOGIE ORALE

Professeur d'Université : M. Philippe KEMOUN
Maîtres de Conférences : M. Pierre-Pascal POULET, M Vincent BLASCO-BAQUE
Assistants : M. Antoine TRIGALOU, Mme Inessa TIMOFEEVA, M. Matthieu MINTY, Mme. Cécile BLANC
Adjoints d'Enseignement : M. Mathieu FRANC, M. Hugo BARRAGUE

Section CNU 58 : Réhabilitation Orale

58.01 DENTISTERIE RESTAURATRICE, ENDODONTIE, PROTHESES, FONCTIONS-DYSFONCTIONS, IMAGERIE, BIOMATERIAUX (M. Serge ARMAND)

DENTISTERIE RESTAURATRICE, ENDODONTIE

Professeur d'Université : M. Franck DIEMER
Maîtres de Conférences : M. Philippe GUIGNES, Mme Marie GURGEL-GEORGELIN, Mme Delphine MARET-COMTESSE
Assistants : Mme Pauline PECQUEUR, M. Jérôme FISSE, M. Sylvain GAILLAC, Mme Sophie BARRERE M. Dorian BONNAFOUS, Mme. Manon SAUCOURT
Adjoints d'Enseignement : M. Eric BALGUERIE, M. Jean- Philippe MALLET, M. Rami HAMDAN

PROTHÈSES

Professeurs d'Université : M. Serge ARMAND, M. Philippe POMAR
Maîtres de Conférences : M. Jean CHAMPION, M. Rémi ESCLASSAN, M. Florent DESTRUHAUT
Assistants: M. Victor EMONET-DENAND, M. Antonin HENNEQUIN, M. Bertrand CHAMPION, Mme Caroline DE BATAILLE, Mme Margaux BROUTIN
Adjoints d'Enseignement : M. Antoine GALIBOURG, M. Christophe GHRENASSIA, Mme Marie-Hélène LACOSTE-FERRE, M. Laurent GINESTE, M. Olivier LE GAC, M. Louis Philippe GAYRARD, M. Jean-Claude COMBADAZOU, M. Bertrand ARCAUTE, M. Eric SOLYOM, M. Michel KNAFO, M. Alexandre HEGO DEVEZA

FONCTIONS-DYSFONCTIONS , IMAGERIE, BIOMATERIAUX

Maîtres de Conférences : Mme Sabine JONIOT, M. Karim NASR, M. Paul MONSARRAT
Assistants : M. Thibault CANCEILL, M. Damien OSTROWSKI, M. Julien DELRIEU
Adjoints d'Enseignement : M. Yasin AHMED, Mme Sylvie MAGNE, M. Thierry VERGÉ, Mme Josiane BOUSQUET

Mise à jour pour le 02 mars 2020

Remerciements

Les premiers que j'aimerais remercier sont **mes parents**, sans qui que je ne serais pas où j'en suis aujourd'hui. Merci à ma mère de ne jamais rien lâché et de toujours tout faire pour mon bonheur. Merci à mon père de toujours me protéger et veiller à ce que ma vie soit celle que je souhaite. En espérant vous rendre fiers.

Merci à **ma sœur** de prendre soin de moi quand plus rien ne va et de mettre tous ses projets en attente quand j'ai besoin d'elle.

Merci à **ma sangsue chérie** qui m'a enfin rejoint, qui fait enfin partie de mon quotidien et qui est toujours là (dans le bon sens du terme). Je voulais simplement te dire que je ne me vois plus vivre sans toi. Je t'aime

Merci à ceux que je connais depuis toujours, vous vous reconnaîtrez. On est une famille, on ne se voit ni se parle ni s'aime tous les jours et c'est tant mieux mais vous êtes dans mon cœur à chaque instant. Ils vous diront qu'ils n'y croyaient pas mais je sais qu'ils seront toujours là pour me soutenir et me pousser à être une meilleure personne. Je vous aime très fort la **BTT** et spéciale dédicace à la **MBTT**.

Mes petits anges ou pas, je profite de ce moment pour vous dire merci. Merci d'exister, merci de me faire rire ou de me soutenir, merci pour absolument tout. Je ne conçois pas un monde sans vous et je ne serais pas la personne que je suis maintenant sans votre présence et sans votre aide. Vous êtes mes piliers et je vous aimerais toute ma vie. Vous faites partie des rencontres qui ont chamboulé mon existence.

Merci à tous les dentaires, à toi **Dada** (je sais que d'être le premier te fera plaisir), à toi **Marie** (que mon cœur a choisis dès le premier regard, je t'assure), à toi **Lola** (le binôme d'amour à la vie), à toi **Micha** (GP à vie), à toi **Beber** (pour tous les tête-à-tête et fou rire), à toi **Franck** (n'oublie jamais la table) et à tous les autres que je n'ai pas la place de citer ! Merci d'avoir fait de mes études une énorme méga gigantesque aventure. Je vous aime tous et j'espère que ce n'est que le début !

Merci à toi **Sophie**, mon premier binôme de cette aventure. Merci à mes petites filles chéries (**Aurorita, Josy et Margote**), on est un quatuor jamais réuni mais on l'est dans mon cœur. Vous avez été le premier groupe de mes études et vous resterez mes folles préférées.
Je vous aime fort et merci d'être toujours dans ma vie les filles.

Merci à mes colocs qui me supporte **Émilie** et surtout **Anaïs** qui réussi depuis… ben depuis toujours.

Et le meilleur pour la fin, à celui qui réussit à faire d'un simple dimanche une grande partie de jeux, celui qui change une gniongnionerie en fou rire, celui qui transforme ma vie. Merci n'est pas suffisant… Je souhaite simplement que ce n'est pas qu'un rêve mais ma réalité. Té fort **Didou**.

A mon président du jury de thèse,

A Monsieur le **PROFESSEUR DIEMER Franck**

- Professeur des Universités, Praticien Hospitalier d'Odontologie,
- Docteur en Chirurgie Dentaire,
- D.E.A de Pédagogie (Éducation, Formation et Insertion) Toulouse Le Mirail,
- Docteur de l'Université Paul Sabatier,
- Responsable du Diplôme Inter Universitaire d'Endodontie à Toulouse,
- Responsable de Diplôme Universitaire d'hypnose,
- Co-responsable du Diplôme Inter-Universitaire d'odontologie du Sport
- Vice-Président de la Société Française d'Endodontie
- Lauréat de l'Université Paul-Sabatier

Je vous remercie sincèrement de m'avoir fait l'honneur de présider mon jury de thèse.

Au cours de mes études vous m'avez permis d'aimer mon futur métier grâce à votre savoir mais aussi votre humour. J'ai été ravie et honorée d'être votre étudiante.

Je vous prie de trouver dans ma thèse le témoignage de toute ma gratitude.

A mon jury de thèse,

A Madame la **DOCTEUR LAURENCIN-DALICIEUX Sara**

- Maître de Conférences des Universités, Patricien Hospitalier d'Odontologie
- Docteur en Chirurgie dentaire,
- Docteur de l'Université Paul Sabatier,
- Diplôme Universitaire de Parodontologie
- Lauréat de l'Université Paul Sabatier

Je suis très flattée et reconnaissante de votre présence à mon jury de thèse.

Vous m'avez transmis votre passion et tout ce que vous avez pu de votre savoir sur la parodontologie, et j'espère vous rendre ce cadeau au travers de ma thèse.
Veuillez y trouver mes remerciements les plus sincères.

A mon co-directeur de thèse,

A Monsieur le **Docteur BLASCO-BAQUE Vincent**

- Maître de Conférence Universitaire et Praticien Hospitalier d'Odontologie,
- Docteur en Chirurgie Dentaire,
- Docteur de l'Université Paul Sabatier,
- Diplôme Inter-Universitaire d'Endodontie de la Faculté de Chirurgie Dentaire de Toulouse,
- Diplôme Universitaire de Pédagogie en Santé de l'université Paul Sabatier,
- Responsable Diplôme Universitaire de Médecine bucco-dentaire du Sport,
- Lauréat de l'Université Paul Sabatier,
- HDR

Je suis honorée de vous avoir comme co-directeur de thèse.

Je voudrais vous remerciez, pour avoir cru en moi dès la première année de clinique.
Merci de votre enseignement, de votre accompagnement lors de mon parcours et « de vos coups de pression ». Je vous dois la plupart de mes connaissances.

Vous trouverez dans cette thèse toute ma gratitude.

A mon co-directeur de thèse

A Monsieur le **DOCTEUR CANCEILL Thibault**

- Assistant Hospitalier-Universitaire
- Docteur en Chirurgie Dentaire
- Master 1 Santé Publique : Biostatistiques, modélisation et méthodologie des essais cliniques
- Master 2 de Physiopathologie : du moléculaire au médical
- CES Biomatériaux en Odontologie
- D.U.de conception Fabrication Assisté par ordinateur en Odontologie (CFAO)
- D.U. de Recherche Clinique en Odontologie
- Attestation de Formation aux gestes et Soins d'Urgence Niveau 2

Je tenais à vous remercier d'avoir été mon co-directeur de thèse.

Vous avez eu la patience et la bienveillance qu'il me fallait. Grâce à vos connaissances et vos conseils avisés, j'ai pu avoir une plus grande confiance en ma pratique.

Je vous prie de bien vouloir trouver ici le témoignage de toute ma gratitude.

TABLE DES MATIERES

Introduction.....14
1 La personne âgée :.....16
1.1 Introduction sur le vieillissement :..... 16
1.2 Définition & épidémiologiques pathologies cardiovasculaires :..... 17
1.2.1 Hypertension artérielle..... 17
1.2.2 Athérosclérose..... 18
1.3 Conséquences générales du vieillissement : 20
1.4 Conséquences bucco-dentaires du vieillissement :..... 21
1.4.1 Débit salivaire..... 21
1.4.2 Édentement 22
1.4.3 Hygiène Bucco-Dentaire 23
1.4.4 Altération du goût..... 24
1.4.5 Altération du parodonte..... 24
2 La maladie parodontale :.....25
2.1 Définition, Épidémiologie et Prise en charge 25
2.1.1 Définition et Épidémiologie 25
2.1.2 Prise en Charge 27
2.2 Pathologies bactériennes : Le microbiote oral et son rôle..... 28
2.3 Conséquences d'une dysbiose au niveau local & général : 30
2.3.1 Aspect bactériologique 30
2.3.2 Aspect immunologique et inflammatoire 32
2.3.3 Conséquences au niveau général 33
3 Les interactions entre les maladies parodontales et les maladies cardiovasculaires.....35
3.1 Introduction épidémiologique, athérosclérose et facteurs de risques 35
3.2 Le rôle du microbiote oral 36
3.3 Le rôle des facteurs de l'immunité 40

3.3.1 Médiateurs de l'inflammation 40
3.3.2 Les anticorps 43
4 L'étude clinique : 45
4.1 Matériels et Méthodes 45
4.1.1 Conception et contexte de l'étude 45
4.1.2 Population 46
4.1.2.1 Taille de l'étude 46
4.1.2.2 Critères d'inclusion 47
4.1.2.3 Critères de non inclusion 47
4.1.2.4 Critères de jugement 47
4.1.3 Types d'analyses 48
4.1.3.1 Analyses statistiques 48
4.1.3.2 Analyses microbiologiques 49
4.2 Résultats 50
4.2.1 Caractéristiques générales de la population 50
4.2.2 Caractéristiques hygiéno-diététiques 51
4.2.3 État de santé oral 54
4.2.4 Bilan biologique 55
4.2.4.1 Échantillons salivaires 55
4.2.4.2 Échantillons du fluide gingivale 55
4.3 Discussion 55
Conclusion générale 58
Annexes 59
Bibliographie 65

Introduction

Face à l'augmentation de la durée de vie de la population, la prévention ainsi qu'une prise en charge individuelle, deviennent des objectifs majeurs pour les scientifiques du XXIème siècle.

Le vieillissement est synonyme d'une augmentation de maladies chroniques chez les patients et notamment les pathologies cardio-vasculaires. Il existe une autre pathologie chronique et inflammatoire qui évolue avec l'âge, la parodontite. En effet la maladie parodontale touche plus de la moitié de la population adulte en France et devient un enjeu majeur de santé public. Des liens entre ces deux pathologies chroniques et inflammatoires ont été prouvé à l'heure actuelle et nous aide considérablement dans la prise en charge des personnes âgées. Cela nous permet d'avoir des traitements mieux adaptés, ainsi qu'une prise en charge plus individuelle.

Le défi de la nouvelle génération de chirurgien-dentiste est de préserver la santé bucco-dentaire des patients afin d'assurer une dentition fonctionnelle le plus longtemps possible ainsi que de prévenir toute inflammation et/ou infection. Le chirurgien-dentiste aura donc un rôle de plus en plus déterminant dans la prise en charge globale du patient.

Pour démontrer le lien entre cavité buccal et maladies systémiques, nous nous sommes intéressés aux maladies cardio-vasculaires, qui est la 1ere cause de décès dans le monde selon l'OMS, et à la maladie parodontale.

Dans ce travail, nous traiterons tout d'abord le sujet du vieillissement. Nous allons voir toutes les conséquences physiologiques et plus particulièrement leurs impacts sur l'état bucco-dentaire de la personne âgée.

Dans un second temps nous développerons la maladie parodontale, maladie chronique de la sphère orale. Puis nous discuterons du lien déjà établi dans la littérature entre la santé bucco-dentaire et les pathologies cardiovasculaires.

Nous nous sommes donc posés la question de savoir s'il existait une relation entre les maladies parodontales et les maladies cardiovasculaires chez les personnes âgées.

L'objectif principal de cette thèse est de comprendre le lien entre ces pathologies à travers l'étude du microbiote oral.

Pour répondre à cet objectif nous avons réalisé une étude pilote descriptive au sein de l'hôpital de Rangueil dans le service d'urgences en odontologie. Nous avons étudié une cohorte de 31 patients avec des prélèvements salivaires et parodontaux.

1 La personne âgée :

1.1 Introduction sur le vieillissement :

Le vieillissement est un ensemble de processus physiologiques qui modifient la structure et les fonctions de l'organisme (De Winter, 2015).

L'âge mûr diffère suivant les institutions. Pour l'OMS, une personne est considérée comme personne âgée à partir de 60 ans. Alors que la Sécurité Sociale en France fixe le seuil à partir de 65 ans et les gériatres à 75 ans (ce qui correspond pour eux au début des pathologies chroniques) (R. Voumard et al., 2018).

Le vieillissement est la résultante des facteurs génétiques et environnementaux auxquels est soumis l'organisme tout au long de sa vie. Une variabilité entre les individus s'installe au cours du temps (De Ribaupierre, 2013). En cela il est possible de séparer l'âge physiologique et l'âge légal d'un patient. Un homme de 50 ans pourra par exemple avoir la capacité et l'état cardiaque d'un homme de 65 ans ou inversement suivant son patrimoine génétique et ses expériences de vie.

Selon les statistiques de l'institut Statista, 20% de la population française est âgée de plus de 65 ans en 2019 (Figure 1).

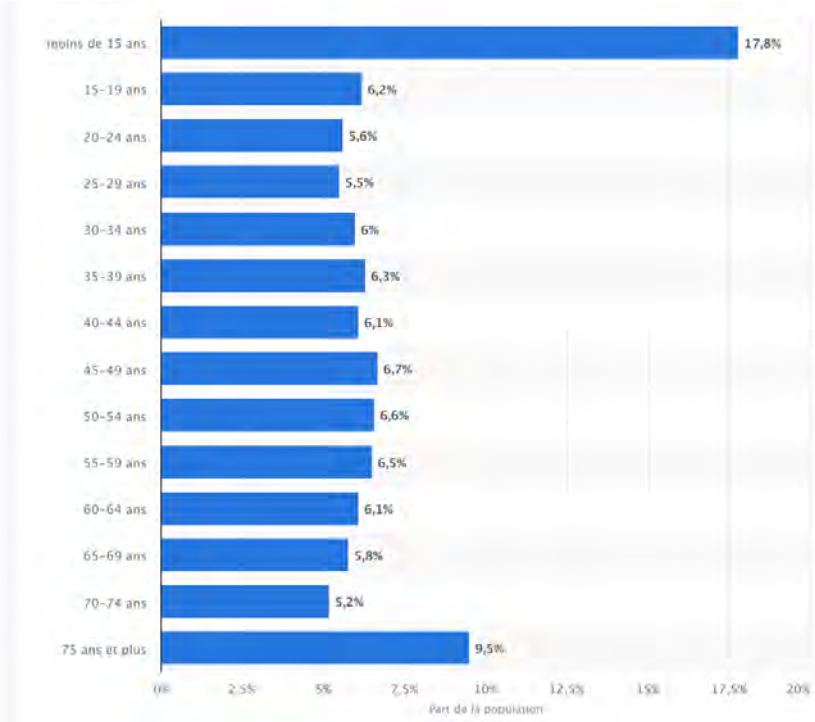


Figure 1 : Répartition des âges en France (Statista)

Le vieillissement s'accompagne de nombreuses pathologies neurodégénératives, cardiaques, métaboliques, cancers…

Nous allons nous intéresser principalement aux pathologies touchant le système circulatoire. Elles sont représentées par l'hypertension artérielle, l'athérosclérose, des pathologies rythmiques et génétiques.

1.2 Définition & épidémiologiques pathologies cardiovasculaires :

1.2.1 Hypertension artérielle

La tension artérielle, ou pression artérielle, mesure la force exercée par le sang sur les parois des artères.

Lors de la contraction, le cœur est en phase systolique et lors du relâchement, il passe en phase diastolique (Flynn, 2018). On parle d'hypertension artérielle (HTA) quand la tension augmente.

Sachant que ses valeurs normales selon l'OMS, doivent être :

- Inférieure à 140 mmHg pour la pression systolique
- Inférieure à 90 mmHg pour la pression diastolique

L'hypertension artérielle est la plus fréquente des pathologies cardiaques chroniques et concerne 20% de la population française. L'âge reste le facteur de risque le plus important. À celui-ci s'ajoute le tabac, l'alcool, la sédentarité, l'obésité.
90% des cas d'HTA sont idiopathiques. Donc le premier traitement mis en place est le changement du mode de vie (Pr R. Hassen-Khodja, 2018).

Les complications de l'HTA sont multiples et se divisent en trois catégories : complications neurosensorielles, cardiovasculaires et rénales. Elles amènent à des évènements graves comme les plus connus : l'accident vasculaire cérébral ischémique (AVC) ou l'infarctus du myocarde (Société française de cardiologie, 2018).

Les médicaments contre l'HTA sont principalement des antihypertenseurs. L'une des classes prescrites sont les inhibiteurs calciques (Carey et al., 2018). Ces derniers ont comme effet secondaire notable de provoquer des gingivites ou hypertrophies gingivales chez les patients (Dustan, 1989).

1.2.2 Athérosclérose

L'athérosclérose correspond à une perte d'élasticité de la paroi d'une artère due à une accumulation de lipides formant une plaque d'athérome dans la paroi interne de l'intima (Figure 2). Ses localisations préférentielles sont les artères situées autour du cœur, du rein, du tube digestif et des membres inférieurs (Pr R. Hassen-Khodja, 2018).

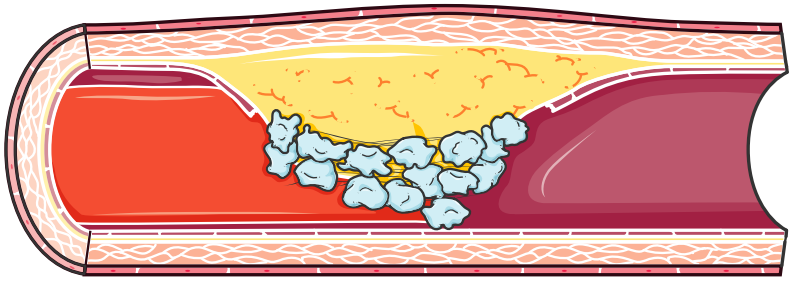


Figure 2 : Représentation d'une plaque d'athérome, accumulation lipidique

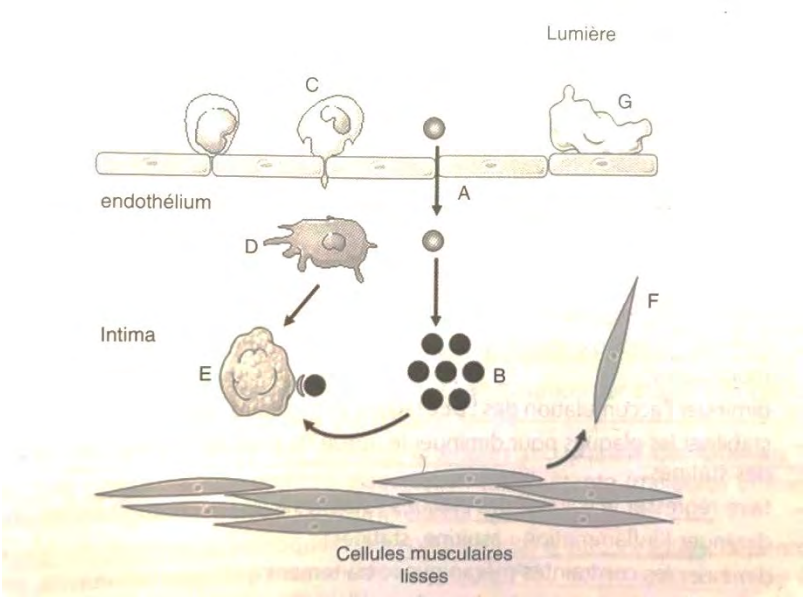


Figure 3 : Schéma de la formation d'une plaque d'athérome (Société française de cardiologie, 2018)

La formation de la plaque d'athérome est due à une accumulation de lipoprotéines de basse densité (LDL) dans l'intima (A sur la Figure 3). Ces mêmes LDL s'oxydent grâce aux radicaux libres présents dans l'intima (B).

Dans un même temps, pour tenter de lutter contre ce phénomène, les monocytes circulants se fixent sur la paroi endothéliale, passent la barrière (C) et se transforment en macrophages tout en exprimant des molécules d'adhésion (D).

Les LDL fixées sur ces derniers les transforment en cellules spumeuses (E).

Une réaction inflammatoire auto-entretenue provoque la sécrétion de métalloprotéases destructrices.

Ce processus combiné au recrutement des cellules musculaires lisses (F) provoque une dysfonction endothéliale, c'est-à-dire une diminution des capacités vasodilatatrices et antithrombotiques des vaisseaux (Société française de cardiologie, 2018).

La plaque évolue progressivement, avec accumulation de cellules spumeuses, de débris cellulaires et de fibres (de collagène notamment) dans le sous endothélium.

Si un évènement aigu se produit c'est la rupture de la plaque. Celle-ci crée un caillot mobile qui peut à terme obturer une artère et créer une ischémie.

Selon la localisation, le patient pourra présenter jusqu'à l'apparition d'un infarctus du myocarde ou d'un accident vasculaire cérébral (INSERM, 2018).

Le traitement est une prise en charge, la plus précoce possible, avec un changement du mode de vie. Cela permet de contribuer à la stabilisation de la pathologie avant l'accident fatal.
Il est préconisé une alimentation plus saine (Torres et al., 2015), un exercice physique et un arrêt du tabac et de l'alcool (Kobiyama & Ley, 2018).

Chirurgicalement, si le diamètre d'un vaisseau est trop réduit, la pose de stent peut être envisagée pour le ré-élargir. Cela ne résout cependant en rien le processus athérosclérotique. Il existe également une opération, nommée, endocardéite. Elle consiste à éliminer les plaques d'athéromes le long de la paroi artérielle et de retrouver un diamètre suffisant sans dépôts lipidiques.

1.3 Conséquences générales du vieillissement :

Chez les personnes âgées, l'intima, paroi interne des artères et des veines, s'épaissit avec le temps. Donc la capacité vasodilatatrice des vaisseaux semble diminuée (Seals & Alexander, 2018).
De plus les cellules épithéliales présentent des changements structurels lors du vieillissement, dont l'augmentation de leur perméabilité ce qui donne ainsi un accès facilité à l'espace sous-endothélial. L'élastine présente dans leur matrice extracellulaire est remplacée par du collagène, ce qui a pour conséquence une perte de l'élasticité des artères (Seals & Alexander, 2018).
Au niveau du cœur, le ventricule gauche s'épaissit, prend en masse et devient moins fonctionnel (S. Salcan et al., 2020).

D'un point de vue cellulaire, les capacités de réparation de l'ADN diminuent avec le temps et le stade de sénescence des cellules est atteint plus rapidement, ce qui implique une augmentation du nombre de cellules moins fonctionnelles et parfois problématiques (F. Anagnostou, 2010)

Au cours de la vie, le système immunitaire s'affaiblit. On parle de dysrégulation immunitaire induite par l'âge (Weksler ME, 1995). C'est-à-dire, pour une personne âgée,

considérée comme saine (sans pathologie), on a une diminution de la maturation et de la multiplication des lymphocytes T. Le renouvellement des lymphocytes périphériques est assuré de manière moins efficiente. De plus, la morphologie des lymphocytes est modifiée, avec une production de lymphocytes immatures qui prennent la place des lymphocytes matures dans le système de défense. Donc l'organisme est moins bien protégé.

En ce qui concerne l'immunité non spécifique, un hypercatabolisme des cytokines est noté, ce qui entraine un affaiblissement des réserves de cellules immatures (Lesourd, 2001).

Les capacités des autres systèmes (endocrinien, rénal, pulmonaire…) sont également diminuées.

1.4 Conséquences bucco-dentaires du vieillissement :

1.4.1 Débit salivaire

La salive est constituée en majorité d'eau (à 99%) à laquelle sont mêlées des électrolytes, des immunoglobulines, des protéines et des enzymes. Dans la cavité buccale, elle a pour fonction d'humidifier et de protéger les muqueuses buccales ainsi que les dents. Elle assure la première étape de la digestion des aliments dès l'entrée dans l'organisme par l'action des amylases salivaires notamment (Marsh et al., 2016).

Des études histologiques menées sur glandes salivaires montrent une dégénérescence des acini glandulaires et une augmentation des canaux intra-tubulaires avec l'âge. On observe une augmentation du tissu fibreux et adipeux dans les glandes, ainsi qu'une moins bonne vascularisation (Drummond et al., 1995). Cela explique notamment la moindre production de salive chez les personnes âgées.

A cela peuvent venir s'ajouter des maladies systémiques comme le diabète ou la maladie d'Alzheimer, et les désordres immunologiques comme le syndrome de Gougerot-Sjören.

Ceux sont des pathologies fréquentes chez la population âgée et elles sont connues pour provoquer une sécheresse buccale importante (F. Anagnostou, 2000).
Enfin, les personnes âgées sont souvent polymédiquées, et certains de leurs traitements, comme les hypertenseurs, ont comme effet secondaire une xérostomie (F. Anagnostou, 2000).

Pour des raisons pathologiques, physiologiques ou médicamenteuses, la personne âgée possède un fluide salivaire modifié. Cela peut entraîner une altération de l'état de santé bucco-dentaire.

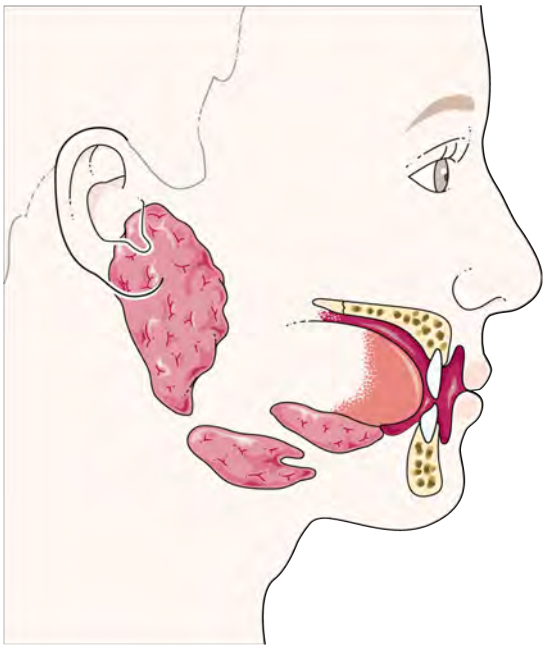


Figure 4 : Schéma des glandes salivaires

1.4.2 Édentement

L'édentement chez la personne âgée est plus étendu que chez la personne plus jeune. Il est dû à des caries, des traumatismes ou de pertes dentaires suite à une maladie parodontale.

D'un point de vue histologique, une altération desmodontale peut être observée lorsque les fibres gingivales se fibrosent et forment une attache plus faible. Une résorption physiologique des crêtes alvéolaires est aussi commune, ce qui entraîne une attache épithéliale de plus en plus basse avec l'âge (P.Revol, 2006).

Les défenses de la dent contre son environnement diminuent avec une modification morphologique des tissus qui la composent. Lorsque les dents absentes sont remplacées par un appareil amovible, cela sollicite fortement les dents supports et ne permet pas une stabilité pérenne de l'organe dentaire.

En conclusion, nous perdons nos dents tout au long de la vie.

1.4.3 Hygiène Bucco-Dentaire

La personne âgée est caractérisée par une baisse de son acuité visuelle (Alavi, 2016) ainsi que de sa mobilité (de Resende-Neto et al., 2019). Ces handicaps peuvent entraîner un mauvais brossage et une mauvaise utilisation des compléments de brossage.
Par exemple l'utilisation des bossettes inter-dentaires, qui peut s'avérer indispensable dans la qualité de l'hygiène bucco-dentaire, demande une manipulation assez précise qui devient compliquée pour les personnes âgées.

Un déficit cognitif peut aussi engendrer des oublis de la part du patient.

1.4.4 Altération du goût

La sensation du goût peut être altérée au cours de la vie (Ogawa et al., 2017). Cela peut entraîner chez les patients une perte d'appétit ou une alimentation différente.

Dans une étude sur le rat Narukawa et al. (en 2017) ont pu constater une quantité significativement plus faible d'effecteurs de signalisation au niveau des papilles gustatives pour les souris âgées comparées aux plus jeunes.

Le changement d'alimentation peut aggraver les pathologies buccales, par exemple manger plus sucré.

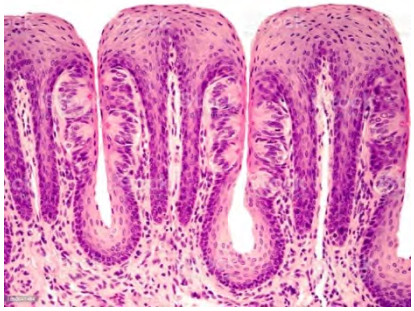


Figure 5 : coupe des papilles gustatives

1.4.5 Altération du parodonte

Toutes ces conséquences ont une action sur la cavité buccale et plus particulièrement sur l'altération du parodonte. La réponse immunitaire affaiblie, la diminution des capacités de remodelage des tissus et la diminution du pH en bouche provoquent consécutivement une baisse du contrôle du processus inflammatoire, un retard de cicatrisation et une prolifération plus conséquente des bactéries (Séguier et al., 2009).

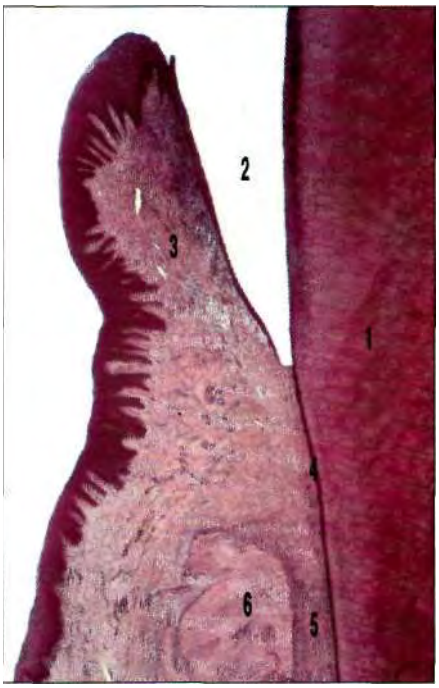
D'autant plus que le microbiote évolue avec le temps. En effet le microbiote intestinal change entre les personnes jeunes et les personnes âgées. Les mécanismes ne sont pas encore connus. Mais l'intestin et la cavité buccale sont en continuité donc on peut supposer qu'on a un changement également dans la bouche. (O'Toole & Jeffery, 2015)

2 La maladie parodontale :

2.1 Définition, Épidémiologie et Prise en charge

2.1.1 Définition et Épidémiologie

Le parodonte est un ensemble de tissus de la cavité buccale qui permet de maintenir les dents dans les maxillaires et de mettre en relation les dents avec le reste de l'organisme (J.Charon; C.Mouton, s. d.). Il se compose de deux tissus durs (l'os alvéolaire et le cément) et de deux tissus mous (la gencive et le desmodonte).



1 : Dentine
2 : Émail
3 : gencive
4 : Cément
5 : Ligament
6 : Os parodontal

Figure 6 : Coupe histologique d'un parodonte sain (J.Charon; C.Mouton, s. d.)

Lorsqu'il y a une atteinte de ces tissus : c'est la maladie parodontale.

Il existe une hétérogénéité dans la distribution des maladies parodontales entre les différents pays. La prévalence et la sévérité sont plus importantes dans les pays en voie de développement. Mais elles diffèrent également au sein d'une même population suivant l'âge, le sexe ou le groupe ethnique (P. Bouchard, 2015).

Selon une étude transversale multicentrique développée en France, l'UFSBD et le CETAF (en 2005) ont montré que :

- 20% des personnes âgées de 35 à 64 ans possèdent une perte d'attache de plus de 5mm
- 82,2% des 35 à 64 ans présentent une profondeur de poche supérieure à 2mm et 10% supérieure à 5mm

Les maladies parodontales se catégorisaient à l'origine en 2 stades distincts : la gingivite et la parodontite (Orban, 1955). Le premier correspond à l'inflammation des gencives : c'est la gingivite. La parodontite conduit à une destruction des tissus du parodonte profond et à un déchaussement dentaire (Jorgen Slots, 2017).

Aujourd'hui la classification des maladies parodontales s'avère plus riche puisqu'elle prend en compte les stades de sévérité et des grades d'évolution de la maladie (CNEP, SFPIO, gsk, 2017).

Depuis la conférence de Chicago en 2017, les maladies gingivales peuvent être déclenchées par la présence de plaque dentaire (Burnett GW, Scherp HW, 1968), mais elles peuvent être modifiées ou régulées par des facteurs de risques et/ou par la prise de médicaments … (CNEP, SFPIO, gsk, 2017).
Les facteurs de risques systémiques comme le tabac et l'hyperglycémie sont les deux principaux facteurs qui affectent cette pathologie. Nous y retrouvons également l'âge, le sexe, les facteurs héréditaires, le stress et les hormones. On peut rajouter les facteurs de risques locaux tel que les facteurs de rétention de plaque et les sécheresses buccales. Dans notre prise en charge, il sera nécessaire de les contrôler ou de les minimiser (Caton et al., 2018).

Ce dysfonctionnement peut ne pas être associé à la plaque et être dû à un désordre génétique, une infection spécifique, ou une maladie endocrinienne, nutritionnelle, métaboliques ou auto-immune … (CNEP, SFPIO, gsk, 2017).

Depuis la conférence de Chicago en 2017, on considère les maladies parodontales installées quand les poches sont au-dessus de 4mm et que l'on observe un saignement spontané ou au sondage sur plus de 10% des sites.

2.1.2 Prise en Charge

Lors d'une consultation chez le chirurgien-dentiste, le praticien doit observer l'état des gencives. Une santé parodontale est synonyme d'absence d'inflammation. Si il détecte une mobilité, un saignement, une halitose, un œdème ou des douleurs il doit poser le diagnostic de maladies parodontales (CNEP, SFPIO, gsk, 2017).

Des radiographies peuvent être réalisées pour l'interprétation clinique de l'alvéolyse dentaire. Elle permet de mettre en évidence la maladie parodontale (M. Zaghez, 2014).

Pour J. Charon et C. Mouton une bonne hygiène correspond à 5 à 20 mg de plaque dentaire dans la cavité buccale. Si le patient dépasse les 50 mg, un enseignement à l'hygiène doit être réalisé.

Quand le brossage est acquis et que le contrôle de plaque est bon, le parodontologiste maîtrise les facteurs de risque vu plus haut.
Le traitement initial débute par un détartrage puis un débridement radiculaire non-chirurgical et suivant l'antibiogramme, il peut prescrire une couverture antibiotique lors de l'acte.
À la réévaluation, 3 mois plus tard, on mesure les résultats du traitement initial. Une maintenance se met en place. Si certaines poches parodontales sont trop profondes, le traitement s'oriente vers une thérapeutique chirurgicale et ou régénératrice.
La prise en charge prothétique et orthodontique complète la suite du traitement.

Le suivi est primordial pour garder une attache physiologique après la stabilisation. Il se fait tous les 6 mois puis tous les ans quand le patient est stabilisé. (P. Bouchard, 2015)

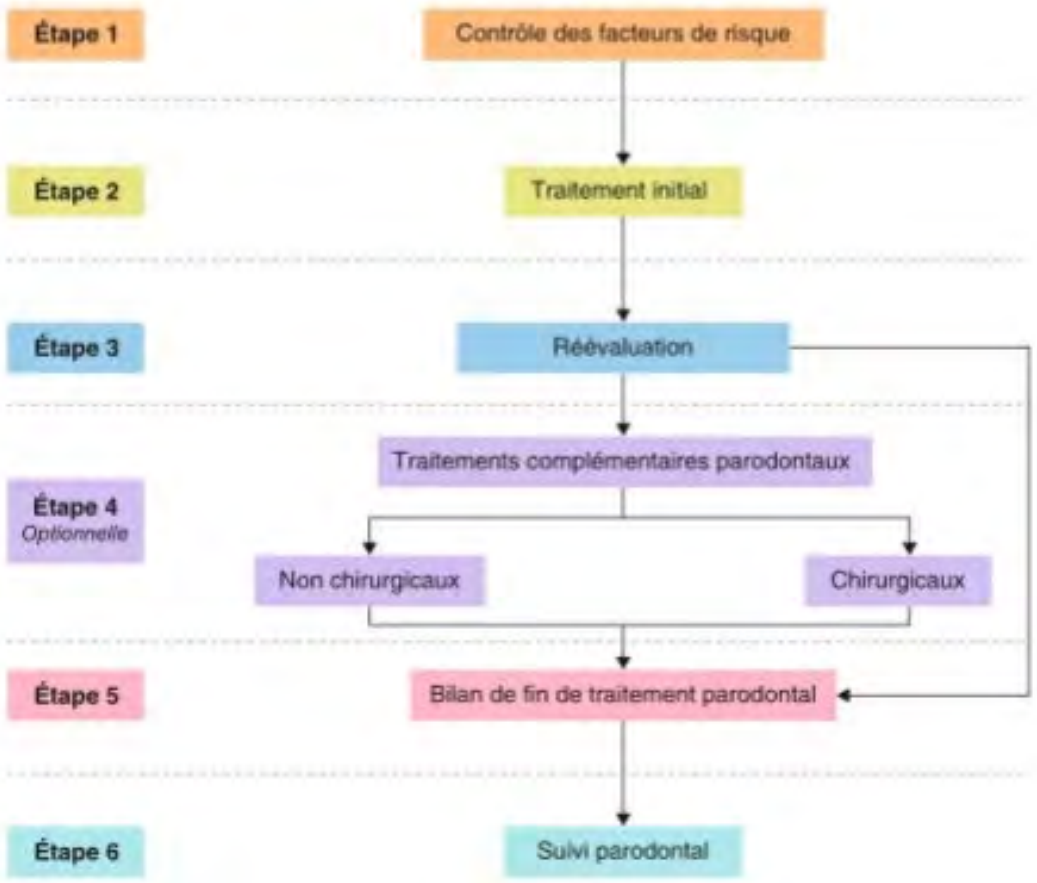


Figure 7 : Schéma de la thérapeutique à tenir pour une parodontite (P. Bouchard, 2015)

2.2 Pathologies bactériennes : Le microbiote oral et son rôle

Avant tout la parodontite est une pathologie infectieuse d'origine bactérienne.

L'organisme humain est composé de 100 000 milliards de cellules dont 90% sont des bactéries en symbiose avec le reste du corps. La cavité buccale est la porte d'entrée principale de ces organismes et elle effectue une première sélection bactérienne (Darveau et al., 1997).

Au niveau du parodonte sain, le milieu bactérien est toujours en interaction avec les tissus donc il y a une réaction inflammatoire physiologique équilibrée constante, c'est l'homéostasie.

Les cellules des défenses immunitaires comme les immunoglobulines, les polynucléaires neutrophiles, les lymphocytes et monocytes répriment l'invasion bactérienne. Dennison & Van Dyke, (en 1997) ont démenti cette hypothèse avec une expérimentation sur

l'animal. En bloquant la production de lymphocytes, l'équilibre parodontal était quand même maintenu.
Cependant Mahanonda et al. (en 2018), démontrent le rôle essentiel des lymphocytes T dans le tissu gingival. Grâce à l'immunohistochimie, ils ont pu mettre en évidence l'augmentation des LT CD4 + dans les tissus atteints par rapport aux tissus sains.

L'objectif est d'entretenir une flore sous-gingivale la moins virulente possible. Quand les bactéries s'accumulent, on a la formation de la plaque dentaire (Harvey, 2017).

La plaque dentaire se définit par un biofilm de microorganismes attachés aux surfaces bucco-dentaires qui se nourrissent du fluide gingival et de la salive. C'est une structure tridimensionnelle complexe qui s'accroche grâce à des ligands et des récepteurs au niveau de la jonction dento-gingivale. (J.Charon; C.Mouton, s. d.).
La formation de la plaque dentaire débute par la pellicule acquise exogène, d'où les bactéries pionnières vont adhérer, comme les streptocoques, puis il y a l'apparition des bactéries colonisatrices (J.Charon; C.Mouton, s. d.).

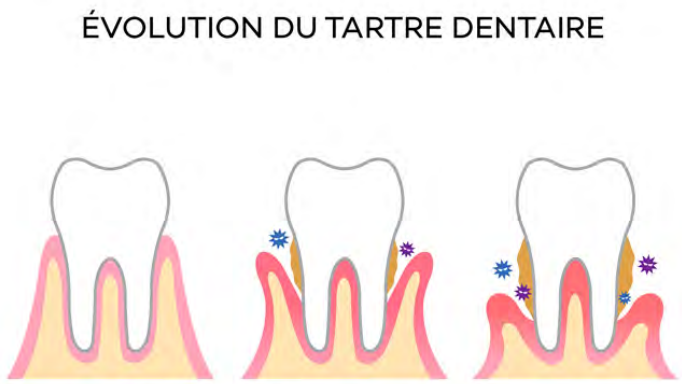


Figure 8 : Schéma de la plaque dentaire

L'hôte réagit à cette agression par une réaction inflammatoire pathologique. Cependant ce n'est bénéfique à l'hôte que si le système est sous contrôle et que la stimulation systémique n'est pas trop forte, ni trop longue (J.Charon; C.Mouton, s. d.).03/10/2020 15:31:00

2.3 Conséquences d'une dysbiose au niveau local & général :

2.3.1 Aspect bactériologique

La flore bactérienne est compatible avec la santé bucco-dentaire. Donc pour que les bactéries parodontales deviennent opportunistes et prennent le dessus sur les défenses immunitaires les 3 conditions suivantes doivent être réunies : une virulence spécifique des bactéries, une interaction spécifique entre les bactéries et également entre les bactéries et l'hôte (J.Charon; C.Mouton, s. d.)

À partir de ce moment-là, les bactéries deviennent des bactéries pathogènes (Sigmund S. Socransky & Haffajee, 1992).

S. S. Socransky et al. (en 1998) a mis en évidence les complexes bactériens (Figure 9), c'est-à-dire que lorsque l'on trouve un type de bactérie dans une poche parodontale, les autres bactéries du complexe devraient s'y trouver.

Il a également souligné des relations entre les différents complexes. Par exemple les bactéries du complexe Orange s'associent avec celles du complexe Rouge.

Le complexe Orange est observé dans les sites sains comme pathologiques. Fusobactérium nucleatum est inclus dans ce complexe (Moore & Moore, 1994).

Le complexe Rouge en revanche provoque une perte d'attache, il comprend principalement les bactéries Porphyromonas gingivalis, Bacteroides Forsythus et Treponema denticola (Haffajee en 1999).

Les complexes pourpres et jaunes permettent l'adhésion des autres bactéries. Elles sont des bactéries pionnières (S. S. Socransky et al., 1998).

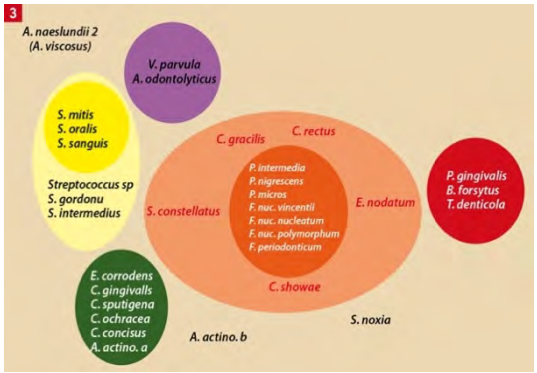


Figure 9 : Les complexes bactériens selon Socransky

La quasi-totalité des bactéries parodontopathogènes sont des Gram négatifs et anaérobies (Dahlen & Preus, 2017).
Par exemple le Fusobactérium Nucléatum, mis à l'honneur dans notre étude, se distingue sur une boîte de gélulose grâce à un contour « en face occusale de molaire ». C'est l'espèce la plus commune des prélèvements (Dzink et al., 1988).

Lorsque la quantité de bactérie devient trop importante et que le système immunitaire est submergé, nous avons une dysbiose parodontale et la formation de lésions.

Au moment de la lésion parodontale Page et Schroeder décrivent une chronologie histopathologique en 4 stades :

- Une lésion initiale se forme après 2 à 4 jours de contact avec le biofilm. Une réaction inflammatoire avec réquisition des PNN se crée.
- Une lésion précoce se développe au bout de 7 jours avec l'accumulation des lymphocytes.
- Une lésion établie qui est synonyme d'une réaction inflammatoire chronique. On a une infiltration des tissus par des cellules mononuclées, une prolifération des fibroblastes et des petits vaisseaux sanguins et une augmentation de la destruction tissulaire (S. S. Socransky et al., 1998). A ce stade, les lésions restent de l'ordre de la gingivite.
- Une lésion avancée se caractérise par les attaches supra-crestales sont détruites et l'os alvéolaire qui migre en apical de la dent : on retrouve un infiltrat inflammatoire dense, c'est la parodontite.

Les bactéries sous-gingivales sont retrouvées intrinsèquement dans les tissus parodontaux (Saglie et al. 1982) et la quantité de bactérie dans la poche parodontale est proportionnelle à celle prélevée dans les tissus (Christersson et al. 1987).

Blasco-Baque et al (en 2017) démontrent grâce à un modèle sur le rat, qu'une dysbiose du microbiote parodontal induite en partie par Fusobactérium Nucléatum, entraîne une modification du métabolisme glucosique. C'est la conséquence d'une réponse immunitaire dirigée contre les pathogènes parodontaux.
Par ailleurs Branchereau et al (en 2016) met en lien la parodontite et le diabète avec les maladies cardiovasculaires.
Le lien entre toutes ses pathologies commence à être établi.

2.3.2 Aspect immunologique et inflammatoire

En rapport avec cette agression bactérienne, l'organisme va développer une réponse inflammatoire et immunitaire.

L'inflammation est un phénomène dynamique, évolutif, constitué par un ensemble de réactions vasculaires, cellulaires et humorales. Ces réactions sont déclenchées dans l'organisme quand il y a une atteinte de son intégrité (Abdeldjalil Gadra, en 2015).
Elle est aiguë ou chronique. La phase aiguë se constitue d'un phénomène vasculaire qui amène les cellules sur la zone grâce à la dilatation des vaisseaux et une meilleure perméabilité. Les cellules présentées sont les leucocytes polynucléaires et les monocytes. Elles permettent la phagocytose des pathogènes et la destruction tissulaire. Au contact des pathogènes, les monocytes se transforment en macrophages et activent le complément. Ce dernier va stimuler les lymphocytes.
A partir de ce moment, la phase chronique est en marche dont la phase immunitaire. Les lymphocytes sécrètent des cytokines et phagocytent l'antigène (Abdeldjalil Gadra, en 2015).

Un exemple d'agression, c'est la colonisation des bactéries au niveau du site parodontal.
Les cellules CRP ou amyloïde A, cellules de l'inflammation, reconnaissent le PAMP (= motif moléculaire associé aux pathogènes) des bactéries et activent la voie du complément également.
La lyse tissulaire s'effectue à cause des cytotoxines relarguées par les bactéries mais surtout par les cellules immunitaires comme vu plus haut (J.Charon; C.Mouton, s. d.).

Cette réaction va entraîner des altérations et la destruction des tissus parodontaux (M. Zaghez, 2014).

Le TNFα qui stimule la production de cytokines (Académie Nationale de Médecine, s. d.), les interleukines qui sont des messagers et la CRP qui joue un rôle dans la phagocytose (Nehring et al., 2020) augmentent avec la progression de la maladie parodontale (P. Bouchard, 2015). Cela représente la réponse inflammatoire pathologique.

En conclusion, les réponses inflammatoire et immunitaire permettent l'élimination des pathogènes. Cependant le revers de la médaille se voit sur les dégâts tissulaires dus à leur action.

2.3.3 Conséquences au niveau général

La maladie parodontale correspond à une colonisation agressive de bactéries pathogènes qui déclenchent une réaction inflammatoire non contrôlée au niveau du site concerné.
Les molécules ainsi que les bactéries sont retrouvées dans les tissus parodontaux (Saglie et al., 1982), elles passent la barrière épithéliale et interagissent avec les autres dysfonctions de l'organisme. .

Les auteurs utilisent les différents indices parodontaux comme l'indice de plaque, l'indice gingival, la profondeur de poche, le niveau d'attache et la perte osseuse pour catégoriser les niveaux de santé parodontale (P. Bouchard, 2015).
Ainsi grâce à ces valeurs, les auteurs peuvent étudier les associations entre la maladie parodontale et les autres pathologies comme le diabète, la polyarthrite rhumatoïde ou les maladies cardio-vasculaires (Kinane et al., 2017).

Qu'en est-il en ce qui concerne le diabète ?
Une première étude de Khader et al. (en 2006) compare l'état de gravité de la maladie parodontale chez les diabétiques par rapport aux autres. Même si l'étendue de la pathologie est similaire entre les deux groupes, la gravité des lésions est plus importante chez les diabétiques.

Demmer et al. (en 2012) ont sélectionné dans une population dentée allemande des personnes atteintes de diabète type 1 et type 2 et des non atteintes. Les tests parodontaux ont été réalisés à l'aveugle du statut diabétique. Au suivi, 5 ans plus tard, les personnes diabétiques avaient significativement plus perdu leurs dents que les personnes saines.

Parallèlement, les études de Chapple et al (en 2013) et Simpson et al (en 2010) ont révélé une diminution de 0,4% de l'hémoglobine glyquée au bout de 3 mois, après un traitement parodontal non chirurgical, chez un diabétique de type 1 ou type 2 atteint de parodontite.

Une amélioration métabolique chez les patients diabétiques est admise quand la maladie parodontale est en voie de stabilisation.

Cependant, Engebretson et al. (en 2013) et Vergnes et al. (en 2018) n'observent pas d'amélioration glycémique dans les groupes ayant reçu le traitement par rapport aux groupes témoins.

La maladie parodontale est reconnue comme la 6ème complication du diabète (Saini et al., 2011). C'est une relation bidirectionnelle entre les deux pathologies (Preshaw & Bissett, 2019).

La NHANESS III *(National Health and Nutrition Examination)* montre que les diabétiques américains sont deux fois plus atteints de parodontites que les autres, et dans la même étude on voit que les américains présentant une parodontite sont deux fois plus atteints par le diabète que les autres.

En conséquence, depuis 2020, le bilan de sondage et l'assainissement est pris en charge par la sécurité sociale, en France, pour les personnes possédant une ALD en rapport avec le diabète.

Si la réaction inflammatoire de la parodontite a une action sur le taux d'hémoglobine glyquée, il est intéressant de trouver une relation entre la maladie parodontale et les maladies cardio-vasculaires.

3 Les interactions entre les maladies parodontales et les maladies cardiovasculaires

3.1 Introduction épidémiologique, athérosclérose et facteurs de risques

La première cause de mortalité dans le monde est représentée par les maladies cardiovasculaires. En France, la mortalité cardiovasculaire a régressé à la deuxième place derrière les tumeurs chez les personnes de sexe masculin, grâce au progrès de la prise en charge et de la prévention (Société française de cardiologie, 2018)
Cependant de nombreuses équipes de recherche effectuaient encore des analyses sur les éventuelles comorbidités qui peuvent accélérer le développement des maladies cardiovasculaires ou aggraver leur évolution.

La parodontite liée à un déséquilibre entre le système immunitaire de l'hôte et le facteur étiologique bactérien (Kinane et al., 2017) pourrait constituer un facteur de risque pour d'autres pathologies du corps humain.
En effet, dans la littérature plusieurs études semblent orienter leurs conclusions en ce sens et les problèmes cardio-vasculaires sont les plus étudiés en particulier le lien avec l'athérosclérose.

Kinane et al. (en 2017), lors d'une étude transversale de 14 ans, ont estimé un risque de 25% plus élevé de déclarer une maladie coronarienne si l'on est déjà atteint de parodontite.

Dans un premier temps H.J Lee (en 2019) et Paunio K (en 1993) montrent que l'étendue des pertes dentaires est corrélée à l'apparition des risques cardiovasculaires.
Un édentement peut être la cause de traumatismes, de caries ou de maladies parodontales.

On a pu constater au cours des différentes études que les facteurs de risques entre les maladies parodontales et les maladies cardiovasculaires semblent similaires.
Ceux sont le tabagisme et le diabète. D'autres facteurs comme l'hypertension artérielle, l'âge, le sexe, le stress et les antécédents familiaux peuvent être à l'origine de l'aggravation de ces pathologies.

Ces études ne sont pas assez précises pour en conclure un lien entre la parodontite et les maladies cardiovasculaires.
Cependant, l'existence d'une interrelation physiopathologique entre ces deux pathologies ne peut être exclue. Le rôle du microbiote et/ou des cellules de l'inflammation ne peut être nié.

3.2 Le rôle du microbiote oral

Puisque la parodontite s'avère être une pathologie dont l'origine bactérienne est évidente, il est possible que le microbiote impliqué dans le développement de ces maladies orales puisse aussi être responsable de l'aggravation des maladies cardiovasculaires. C'est l'hypothèse de départ de notre étude.

Cela est appuyé par plusieurs publications qui ont analysé le rôle du microbiote oral dans le fonctionnement des maladies cardiovasculaires comme l'infarctus du myocarde, l'AVC ou l'athérosclérose.
Par exemple, Mahendra et al. (en 2015) ont réalisé des prélèvements sous-gingivaux et de plaques d'athéromes chez des patients pour mener ensuite des analyses par PCR. Ainsi ils ont montré que les patients atteints de pathologies cardiovasculaires affichent une prévalence de pathogènes parodontaux plus importants dans le biofilm sous-gingival par rapport au patients sains. Mais surtout, ils ont découvert une correspondance entre les pathogènes retrouvés dans le biofilm et dans leur propre plaque d'athérome. Ce qui prouve le rôle des parodontopathogènes dans le fonctionnement de la plaque d'athérome.

La PCR est une technique d'amplification sélective, *in vitro*, de séquences d'acides nucléiques, c'est-à-dire d'ADN. Elle correspond à 30 ou 40 cycles qui se décomposent en 3 étapes thermiques chacun : la dénaturation des brins d'ADN à haute température, l'hybridation des amorces sur les séquences cibles et l'extension des amorces grâce à l'ADN polymérase (D. LARZUL, 1993).

Cette technique est couramment utilisée en raison de sa capacité à amplifier une séquence en plusieurs millions de copies en quelques heures (D. LARZUL, 1993).

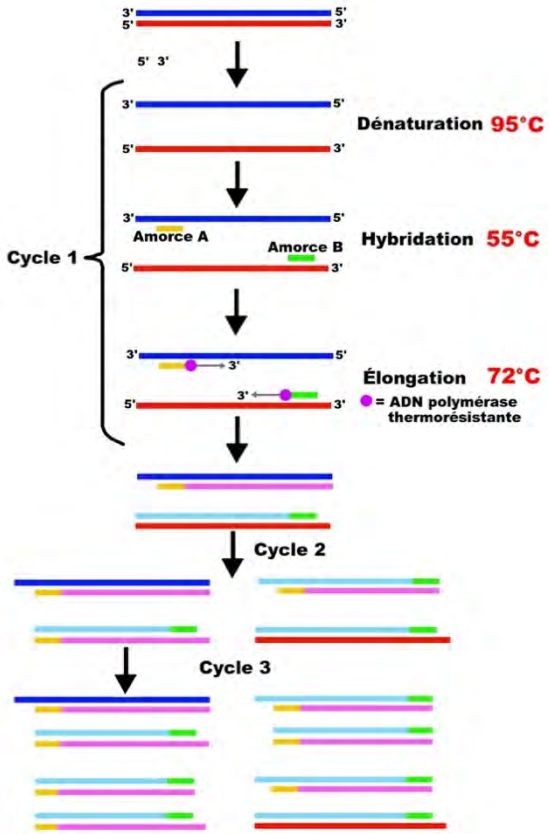


Figure 10 : Schéma explicatif PCR

Les techniques de prélèvements au sein de la plaque d'athérome se réalisent souvent lors d'un examen d'endartériectomie. C'est un examen qui vise à dilater une artère dont la lumière est rétrécie par une plaque d'athérome. Il est réalisé à la suite d'un AVC (Haraszthy et al. 2000).

Les bactéries mises en évidence lors de ces prélèvements sont Porphyromonas gingivalis, Aggregabacter actinomycetemcomitans, Prevoletta intermédia ainsi que Tanerella forsythensis. En parallèle, ces mêmes bactéries sont retrouvées dans la plaque gingivale des patients (Haraszthy et al., 2000).

Les parodontopathogènes ne sont situés qu'au niveau des plaques d'athéromes. Ils sont des acteurs dans la formation de la plaque. Dans l'étude de Pucar et al. (en 2007), en comparant des biopsies d'artères coronaires et mammaires internes (rarement affectées par l'athérosclérose), il est noté que les bactéries ne sont présentes que dans les plaques d'athéromes cardiaques.

Les bactéries révélées dans les vaisseaux coronaires sont suspectées d'initier la formation de caillots et de plaques d'athéromes instables.
Comme vu plus haut, les bactéries parodontales sont principalement des Gram négatives. Ces dernières produisent des enzymes et des toxines responsables de la destruction du tissu conjonctif ainsi que de la libération de PGE2 (prostaglandine E2). Cela provoque l'activation des ostéoclastes qui eux-mêmes détruisent l'os alvéolaire. Une réaction inflammatoire se produit. Ce phénomène est retrouvé d'un point de vue local au niveau des poches parodontales. Mais l'hypothèse émise est que ce processus inflammatoire s'étend jusqu'aux plaques d'athéromes par la propagation de ces bactéries, une fois qu'elles ont franchi la barrière épithéliale (Zaremba et al., 2007). Nous verrons plus bas les conséquences des médiateurs de l'inflammation sur les plaques d'athéromes.

Frank (en 1980) décrit l'internalisation des bactéries dans l'épithélium, tissu conjonctif et l'os alvéolaire. Le processus se réalise en 3 étapes :

- L'adhésion des bactéries aux cellules épithéliales
- L'internalisation à proprement parler grâce à une vacuole ou un endosome qui se dirige vers le cytoplasme. La bactérie échappe ainsi au mécanisme de défense
- Puis il y a la multiplication de la bactérie dans le cytoplasme de la cellule

Cela prouve la circulation des bactéries dans l'organisme.

La bactérie Porphyromonas gingivalis (Pg), qui est la plus étudiée car souvent très active chez les patients atteints de parodontites, pourrait certainement passer la barrière endothéliale pour se retrouver dans la circulation systémique et aller se greffer aux plaques d'athéromes (Ford et al., 2006).

Delbosc et al (en 2011) ont découvert le lien entre Pg et la formation de plaque d'athérome chez les rats. Cela a été permis par l'ingestion de la bactérie Pg par une partie des rats de l'étude, puis en les comparant aux témoins, ils ont relevé un développement d'athérosclérose plus important que pour les rats tests. Cependant l'ingestion de cette bactérie diffère du mécanisme de la parodontite.

De ce fait dans une autre étude sur le modèle animal, (Ashish Jain, 2003) on peut voir que la présence de Pg dans le parodonte accentue le dépôt lipidique présent dans les plaques d'athéromes. Des lapins ont été placés sous un régime alimentaire composé de matières grasses, pour augmenter la composante lipidique. Un groupe est affecté par la bactérie Pg à l'aide d'un fil de soie autour d'une molaire, un autre représente les témoins. Les animaux atteints de maladie parodontale possèdent un dépôt lipidique plus important comparés aux témoins, et une relation a été mise en évidence entre la gravité de la maladie parodontale et l'étendue des dépôts lipidiques dans les artères.

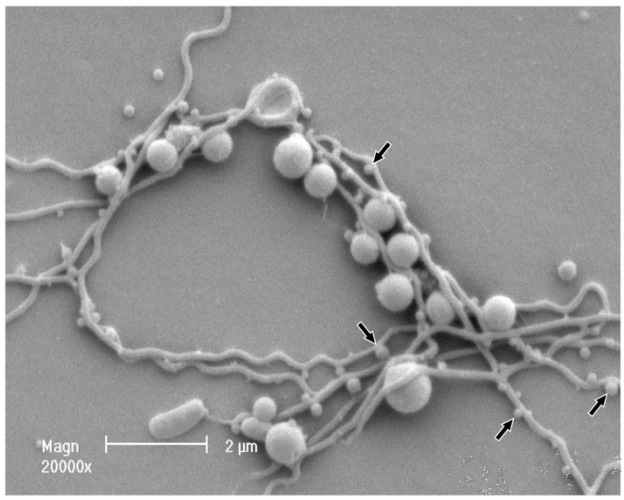


Figure 11 : Micrographie électronique à balayage de P. gingivalis et T. denticola cultivés en culture continue (« Porphyromonas Gingivalis and Treponema Denticola Exhibit Metabolic Symbioses », 2014)

Les études citées ci-dessus mettent en évidence certaines similitudes entre les flores parodontales et celles des plaques d'athéromes chez les patients.
Le taux de bactéries parodontales dans le sang semble être particulièrement plus important chez les patients qui présentent des signes cliniques associés à l'inflammation, comme le saignement au sondage. Il semblerait que la manifestation de l'inflammation au niveau local se généralise au niveau général. (Ford et al., 2006)

Le facteur bactérien ne pouvant pas pour autant expliquer l'ensemble des mécanismes physiopathologiques qui caractérisent le développement des parodontites et des maladies cardiovasculaires. Il convient dans un deuxième temps d'étudier l'implication des facteurs de l'immunité et de l'inflammation dans les interactions entre la cavité orale et le reste de l'organisme.

3.3 Le rôle des facteurs de l'immunité

3.3.1 Médiateurs de l'inflammation

L'inflammation joue un rôle dans le développement de l'athérosclérose.
Les éléments comme la CRP, l'amyloïde sérique A, le fibrinogène, des molécules d'adhésion et des cytokines comme l'interleukine 6 (IL-6) sont retrouvés de manière plus élevés chez les patients avec un risque d'occlusion coronaire. De plus les traitements médicamenteux prescrits chez ces patients pour y pailler sont l'aspirine ou l'hydroxy-méthylglutaryl (HMG). C'est deux molécules sont des anti-inflammatoires, ce qui prouve l'implication de ce processus dans la pathologie (P. M. Ridker, 1999).

L'IL-6 est une cytokine, produite par les monocytes, qui déclenche la phase aiguë de l'inflammation. Quand une bactérie se retrouve dans la circulation sanguine, on a la production l'IL6. Cette dernière a un impact sur les maladies cardiovasculaires (B. G. Loos, 2006).
Mengel et al., (en 2002) ont prouvé, grâce à une étude cas-témoin, l'augmentation des taux d'IL6 dans la parodontite.
Tandis que D'Aiuto et al. (en 2004), ont conclu à une diminution de l'IL6 après le traitement non chirurgical de la parodontite.

D’autres marqueurs de l’inflammation comme la néoptérine, l’haptoglobine ou le *Platelet Activating Factor* (PAF) sont en augmentation dans la maladie parodontale et ont un lien avec les pathologies cardio-vasculaires (Hina Makkar, 2018).

La protéine C-réactive (CRP), une protéine de la phase aiguë de l’inflammation. Elle est produite par le foie après induction de l’IL6 (Raghu et al., 2018).
Une étude sur les rats a montré un taux de CRP, d’haptoglobine et de fibrinogène en augmentation après avoir induit une inflammation hépatique. (Giffen et al., 2003).
Cependant le rat possède une réaction inflammatoire moins prédominante que chez l’humain. Donc As et al (en 1992) ont décrit chez l’humain en phase septique un taux de CRP significativement plus élevé que chez des patients sans choc septique. De plus le taux diminue avec la prise d’un traitement antibiotique.

Plus précisément, P. Ridker et al. (en 2001) ont permis d’identifier le rôle de la CRP dans le développement des maladies artérielles périphériques. Sur les 15 000 patients prélevés au départ, 140 ont déclaré une maladie cardiovasculaire par la suite. Leurs taux de CRP ont été comparés avec ceux de 140 témoins : il était plus élevé chez les patients ayant développé un problème cardiaque.
La conclusion de l’étude propose d’intégrer la CRP comme biomarqueur dans le dépistage primaire des maladies cardiovasculaires.
Dans 96% des cellules présentes au niveau de la zone d’épaulement des plaques d’athéromes, on retrouve la marque de CRP mais O. Morel (en 2014) conclut que le dosage de CRP est prématuré dans la stratification du risque vasculaire dans la prévention primaire.
Lloyd-Jones et al (en 2006), présente la maladie cardiovasculaire comme une pathologie complexe avec des antécédents multiples. De ce fait il est difficile de la prédire grâce à une protéine qui est d’autant plus impliquée dans plusieurs mécanismes.

La CRP et l'Haptoglobine (Hp) agissent dans les mécanismes d'action des maladies cardio-vasculaires mais également dans ceux de la parodontite. Ebersole et al. (en 1997), ont mis en avant l'augmentation des protéines inflammatoires dans le sérum des patients en phase aiguë de parodontite, par technique d'ELISA. Suite au traitement non chirurgical, les taux de CRP et Hp sont en baisse.

La technique ELISA (Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay) est une technique immuno-enzymatique. Elle permet de mettre en évidence un antigène ou un anticorps grâce à son analogue à l'aide de réactions enzymatiques (Aydin, 2015).

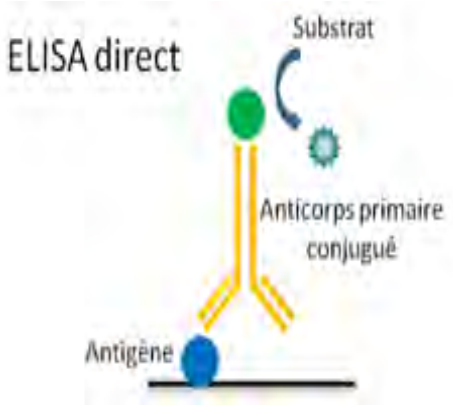


Figure 12 : Schéma explicatif de la technique ELISA

Pour prouver l'interrelation des maladies parodontales et cardiovasculaires Kumar et al (en 2014), ont comparé les taux sériques de CRP dans quatre groupes.

- Le premier groupe contient des patients atteints de maladies cardio-vasculaires et parodontales
- Les patients des deux suivants n'ont déclaré qu'une seule des deux pathologies.
- Le dernier groupe possède des individus en bonne santé systémique et parodontale.

Le bilan modélise trois fois plus de CRP dans le groupe des poly pathologiques, deux fois plus de CRP dans celui avec une seule maladie par rapport aux individus sains.

On peut en conclure que les deux pathologies combinées amplifient la réaction inflammatoire et peut avoir pour conséquence de potentialiser l'autre.

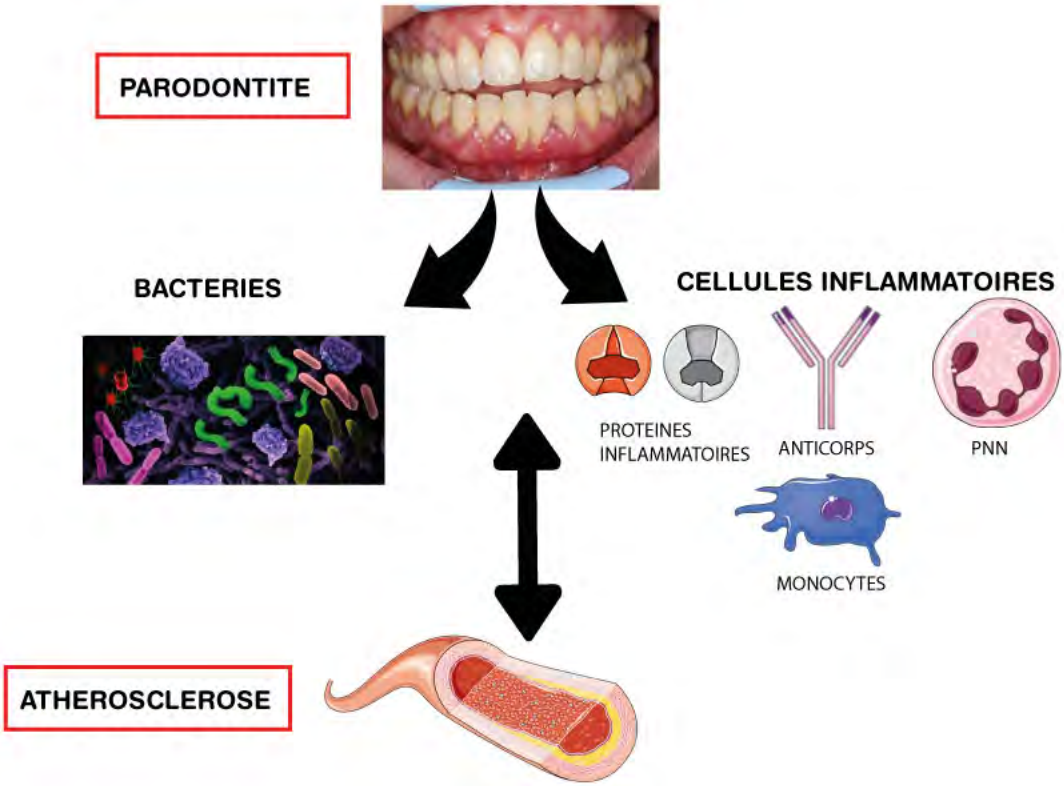
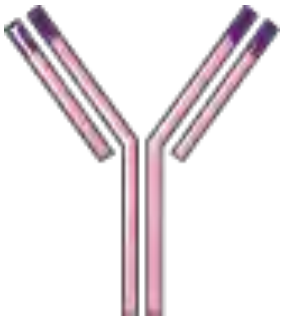


Figure 13 : Schéma lien entre les médiateurs de l'immunité

Deux hypothèses sont fournies par la littérature. Soit les pathogènes parodontaux passent la barrière épithéliale, circulent jusqu'aux plaques d'athéromes et déclenchent le phénomène inflammatoire avec sécrétion de CRP et Hp. Soit la libération des médiateurs se fait au niveau de la poche parodontale, puis ils circulent jusqu'aux plaques et entraînent la réponse inflammatoire (Freitas et al., 2012).

3.3.2 Les anticorps

Le nombre de globules blancs est plus élevé chez les personnes atteintes de parodontites (Bruno G. Loos et al., 2000). Elle est un signe d'aggravation dans l'athérosclérose car les globules blancs ont tendance à adhérer à la paroi vasculaire et à potentialiser le processus inflammatoire des plaques et ainsi obturer les vaisseaux (B. G. Loos, 2006).



Dans une étude de Christan et al (en 2002), qui a analysé une population non-fumeurs et atteinte de parodontite. Ils ont démontré que suite au traitement non chirurgical et non antibiotique le taux de globules blancs anormalement élevé, avait diminué. Cela montre l'effet du traitement sur la numération sanguine et le rôle des globules blancs dans la parodontite.

Les anticorps IgG sériques anti actinobacillus actinomycetemcomitans et anti porphyromonas gingivalis sont une source protectrice contre la maladie parodontale à termes. Rams et al. (en 2006) montrent que la majorité des patients présentant des IgG sériques ont un parodonte stable.

L'infection à Porphyromonas gingivalis est associée à une maladie athérosclérotique. Dans l'étude de Taniguchi et al (en 2003), chez les patients diabétiques de type 2 non obèses, le degré de sténose dans les segments de plaques était plus important chez le groupe possédant un haut pourcentage d'immunoglobuline G contre Pg que dans le groupe aux taux normaux.
Toujours dans une population japonaise, Aoyama et al. (en 2019) montrent le lien entre l'augmentation des anticorps anti-Pg et l'augmentation de la prévalence d'insuffisance cardiaque.

4 L'étude clinique :

L'étude réalisée dans le cadre de ce travail est présentée ci-dessous selon les recommandations de la grille Strobe (Cuschieri, 2019).

4.1 Matériels et Méthodes

4.1.1 Conception et contexte de l'étude

Une étude non interventionnelle transversale comparative a été montée au CHU de Toulouse. Son protocole a été enregistré sous le numéro 2019-A00383-54 auprès du CPP Ouest II.

L'objectif principal de l'étude est de comparer la fréquence de la bactérie *Fusobactérium Nucléatum* dans le microbiote oral de personnes âgées de plus de 65 ans atteintes ou non de maladies cardio-vasculaires.

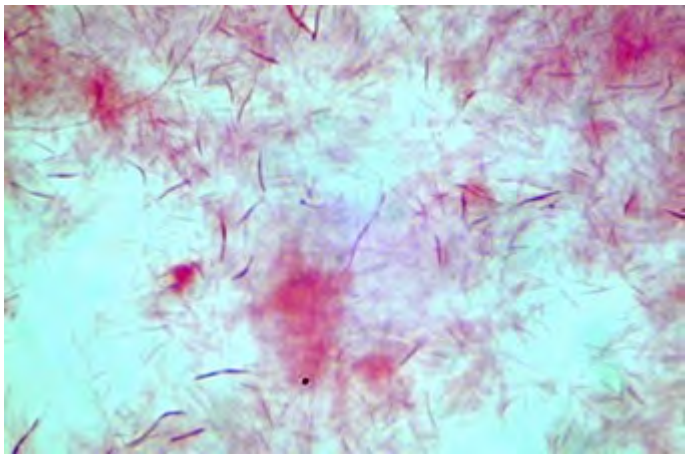


Figure 14 : Fusobactérium Nucléatum en coloration Gram

Les objectifs secondaires (OS) sont :

1) De comparer la distribution de la fréquence moyenne de *Fusobactérium Nucléatum* (FN) dans la plaque parodontale des personnes atteintes de MCV avec celle des personnes non atteintes.
2) D'évaluer la composition microbiologique de la salive et de la plaque parodontale des patients
3) D'évaluer l'état de santé bucco-dentaire des patients,
4) D'évaluer les habitudes hygiéno-diététiques des sujets

Déroulé de l'étude :

Les sujets ont été recrutés dans les centres de soins de Rangueil et de l'Hôtel Dieu du service d'Odontologie du CHU de Toulouse. N'ont été concernés que les patients se présentant pour une urgence ou en première consultation.

Les participants n'ont été vu qu'une seule fois dans le cadre de l'étude, le jour de l'inclusion et du prélèvement.

Après vérification des critères d'inclusion, une information claire et détaillée a été délivrée aux patients, puis il leur a été remis un formulaire de non-opposition pour finaliser leur inclusion. En cas de refus, la prise en charge dans le service n'a en aucun cas été différente.

Un questionnaire a été remis aux patients pour qu'ils renseignent leurs habitudes alimentaires, leurs habitudes d'hygiène bucco-dentaire ou encore leur ressenti vis-à-vis de leur santé et de leur bien-être. Dans un même temps un examen bucco-dentaire approfondi, un bilan de sondage rapide (CPITN, détaillé plus loin) et deux prélèvements ont été entrepris.

4.1.2 Population

4.1.2.1 Taille de l'étude

Le calcul du nombre de sujets nécessaires est basé sur les résultats d'une étude déjà réalisée chez des patients atteints d'athérosclérose (Koren et al., 2011). La fréquence de détection de *Fusobacterium Nucleatum* retrouvés était de 3% pour les sujets sains et de 6% chez les sujets malades. Nous anticipons dans notre étude que les proportions seront augmentées chez les patients atteints de MCV comme chez les patients non atteints car notre échantillon cible les + de 65 ans. En admettant un écart de 2% entre les groupes, le nombre de sujet à recruter pendant les 3 ans d'inclusion est calculé à 186. Une répartition sur le mode 1 :1 permettra de constituer deux groupes de 93 sujets. La puissance de l'étude est fixée à 80% et le risque de première espèce à 5%.

Au cours de notre travail, nous avons participé au démarrage de l'étude, jusqu'à atteindre un nombre de 31 participants.

4.1.2.2 Critères d'inclusion

- Patient de plus de 65 ans
- Ayant signé le formulaire de non-opposition au déroulé de la recherche
- Et se présentant pour la première fois dans le service ou n'ayant pas eu de consultation dans le service depuis plus de 6 mois

4.1.2.3 Critères de non inclusion

- Patient avec aucune contre-indication au bilan de sondage (patient à haut risque d'endocardite infectieuse notamment)
- Patient ayant eu un traitement prébiotique, probiotique ou antibiotique récemment (<3 mois)
- Patient avec une surconsommation d'alcool (30g ou plus par jour pour les hommes ou 20g par jour pour les femmes)

4.1.2.4 Critères de jugement

Le critère de jugement principal est la fréquence de l'identification de l'ADN de *Fusobacterium Nucleatum* (FN) par polymerase chain reaction (PCR) dans les prélèvements salivaires par rapport aux autres bactéries retrouvées.

Les critères de jugement secondaires, destinés à répondre à l'étude des objectifs secondaires précédemment listés de 1 à 6 sont :

1) L'analyse de la fréquence moyenne de Fn dans les prélèvements de plaque parodontale. L'identification quantitative de la présence de Fn est objectivée par l'identification de son ADN par polymerase chain reaction (PCR).
2) L'analyse taxonomique (MiSEQ) de la composition microbiologique de la salive et de la plaque parodontale (méthodologie déjà appliquée et validée dans notre laboratoire I2MC équipe 2)

3) L'indice de plaque (*Plaque Index*, O'Leary), l'indice gingival (*Gingival Index,* Loë et Silness), l'indice CAOD (*Decay Missing Filling-Tooth,* World Health Organization), l'indice CPITN (C*ommunity Periodontal Index of Treatment Needs,* Cutress) sur six sites par dent (mésio-vestibulaire, centro-vestibulaire, disto-vestibulaire, mésio-lingual, centro-lingual et disto-lingual) et un examen radiographique de type panoramique dentaire et de type rétro-alvéolaire si nécessaire
4) L'évaluation du comportement hygiéno-diététique des sujets (à l'aide du questionnaire Etude Nationale Nutrition Santé, disponible sur www.evaluation-nutrition.fr),

4.1.3 Types d'analyses

4.1.3.1 Analyses statistiques

Les données relevées auprès des patients ont été anonymisées et regroupées dans une base de données constituée avec le logiciel Microsoft Excel®. La correspondance entre le numéro d'anonymat et l'identité du patient n'est connue que de l'investigateur ayant procédé à l'inclusion et est répertoriée dans le classeur de l'étude où sont consignés tous les questionnaires.

Des analyses bivariées entre les patients atteints de MCV et les patients non atteints ont été menées avec tests de comparaison d'effectifs (test exact de Fisher) pour les variables qualitatives et tests de comparaison de distribution (t-test de Student ou test de Mann-Whitney Wilcoxon si les conditions d'applications du premier ne sont pas respectées) pour les variables quantitatives.

Variables qualitatives :

- Questionnaire général (données relatives au sexe, pathologies, traitements…)
- Questionnaire hygiéno-diététique

Variables quantitatives :

- L'analyse taxonomique (MiSEQ) de la composition microbiologique de la salive
- L'indice de plaque
- L'indice gingival
- L'indice CAOD
- Caractéristiques générales (âge)

La base de données a été constituée sur Microsoft Excel® puis les analyses menées grâce aux logiciels Stata v.13® et GraphPad Prism 5®.

4.1.3.2 Analyses microbiologiques

Pour les prélèvements salivaires et du fluide gingival :

- Pour le prélèvement parodontal : à l'aide de pointes de papier dans le sulcus et disposés dans un milieu sec et humide dans deux écouvillons distincts.
- Pour le prélèvement de salive via crachat dans un tube Eppendorf™.

La flore microbienne a été étudiée de façon <u>quantitative.</u>

Lors du prélèvement parodontal, on a placé les points de papiers dans des deux écouvillons différents, l'un vide et stérile et l'autre dans un milieu de transport qui permet de garder la vitalité des bactéries.

Une fois au laboratoire, les prélèvements sont ensemencés. Le contenu de chaque tube est dilué avec de l'eau distillée. La dilution des prélèvements salivaires est réalisée avec un facteur 5 et celle des prélèvements parodontaux avec des facteurs 3 et 4. Ensuite 100µL de chaque solution est étalés sur une plaque d'agar sélective ou non sélective.

Après un temps de 10 jours de pousse, on compte les colonies et on identifie les bactéries anaérobies présentes. Pour identifier les bactéries, leurs caractéristiques sont analysées à l'œil nu puis sous loupe binoculaire : couleur, taille, forme, aspect, éventuelle hémolyse entourant la colonie (M. P. Ravenel, 1926). Par exemple *Prevotella Intermedia* ou *Porphyromonas Gingivalis* se présentent sous forme de petites colonies noires.
Une fois le comptage effectué, les colonies étaient récupérées pour être congelées. Cela servira à l'avenir à des séquençages et des PCR que le laboratoire n'a pas eu le temps de mettre en place. Les patients, lors de leur inclusion, ont été informés oralement et par écrit de la congélation des prélèvements pour de futures analyses.

4.2 Résultats

4.2.1 Caractéristiques générales de la population

Données	Patients atteints de MCV (n=11)	Patients indemnes (n=20)	p
Sexe (femmes)	5 (45,45%)	10 (50%)	>0,99
Age moyen	76,64 ± 6,36	72,5 ± 6,29	0,09
Poids moyen (kg)	71,91 ± 12,36	71,25 ± 11,79	0,88
Taille moyenne (cm)	168,1 ± 7,45	166,05 ± 7,58	0,48
Niveau d'étude			
➢ Primaire	2 (18,18%)	0 (0%)	
➢ Collège	3 (27,27%)	8 (40%)	
➢ Lycée	0 (0%)	1 (5%)	
➢ Bac	5 (45,45%)	5 (25%)	0,4
➢ Bac+1 à bac +3	1 (9,09%)	5 (25%)	
➢ Bac+4	0 (0%)	1 (5%)	
Pratique sportive régulière	6 (54,55%)	15 (75%)	0,42
Fumeurs	1 + 6 anciens fumeurs	2 + 9 anciens	>0,99
Allergies	3 (27,27%)	4 (20%)	0,68
Maladie générale	7 (63,64%)	7 (35%)	0,15
Prise de médicaments autres que pour la MCV	8 (72,73%)	9 (45%)	0,26
Stress	3,09 ± 2,43	4,4 ± 2,6	0,18

Tableau 1 : Caractéristiques générales des sujets inclus

Le Tableau 1, nous présente les caractéristiques des participants à notre étude selon les critères médicales et sociodémographiques décrits dans la partie Matériels et Méthodes.

Les résultats ne montrent aucune différence significative entre le groupe de patients malades et les témoins pour les données sociodémographiques comme l'âge, le poids, la taille, le tabac. Les femmes sont aussi bien représentées que les hommes dans notre échantillon.

Cela permet d'assurer la comparabilité initiale des groupes.

4.2.2 Caractéristiques hygiéno-diététiques

Données	**Patients atteints de MCV (n= 11)**	**Patients indemnes (n=20)**	**p**
Fréquence de brossage des dents			
➢ 1 fois par jour	3 (27,27%)	2 (10%)	0,02
➢ 2 fois par jour	8 (72,73%)	9 (45%)	
➢ Au moins trois fois par jour	0 (0%)	9 (45%)	
Temps de brossage			
➢ Moins d'une minute	4 (36,36)%)	3 (15%)	0,24
➢ Entre une et deux minutes	6 (54,55%)	12 (60%)	
➢ Plus de deux minutes	1 (9,09%)	5 (25%)	
Brosse à dents manuelle	10 (90,91%)	18 (90%)	>0,99
Brosse à dents souple	3 (33,33%)	14 (77,78%)	0,03
Fréquence d'utilisation du fil dentaire			
➢ Jamais	9 (90%)	13 (65%)	0,58
➢ Tous les mois	1 (10%)	1 (50%)	
➢ Toutes les semaines	0 (0%)	2 (10%)	
➢ Une fois par jour	0 (0%)	3 (15%)	
➢ Au moins deux fois par jour	0 (0%)	1 (5%)	
Fréquence d'utilisation du bain de bouche			
➢ Jamais	2 (20%)	9 (45%)	0,32
➢ Tous les mois	5 (50%)	4 (20%)	
➢ Toutes les semaines	5 (50%)	4 (20%)	
➢ Une fois par jour	1 (10%)	5 (25%)	
➢ Au moins deux fois par jour	1 (10%)	1 (50%)	
Fréquence d'utilisation des brossettes interdentaires			
➢ Jamais	5 (50%)	5 (25%)	0,47
➢ Tous les mois	1 (10%)	1 (5%)	
➢ Toutes les semaines	0 (0%)	4 (20%)	
➢ Une fois par jour	2 (20%)	4 (20%)	
➢ Au moins deux fois par jour	2 (20%)	6 (30%)	
Consulte son dentiste au moins une fois par an	6 (54,54%)	11 (57,89%)	0,83

N'attend pas d'avoir mal pour se rendre chez le chirurgien-dentiste	4 (36,36%)	6 (30%)	>0,99
Se sent à l'aise sur le fauteuil	7 (63,64%)	16 (80%)	0,41
Se sent suffisamment informé sur les mesures d'hygiène bucco-dentaires	9 (81,82%)	19 (95%)	0,28
Fréquence de consommation de pain, céréales spéciales petit déjeuner, biscottes			
➢ Plusieurs fois par jour	7 (70%)	12 (60%)	0,71
➢ Une fois par jour	2 (20%)	7 (35%)	
➢ Plusieurs fois par semaine	1 (10%)	1 (5%)	
Fréquence de consommation de riz, pâtes, semoule, pommes de terre			
➢ Plusieurs fois par jour	1 (10%)	2 (10%)	>0,99
➢ Une fois par jour	6 (60%)	11 (55%)	
➢ Plusieurs fois par semaine	3 (30%)	6 (30%)	
➢ Une à deux fois par mois	0 (0%)	1 (5%)	
Fréquence de consommation de légumes secs ou fruits secs			
➢ Plusieurs fois par jour	2 (20%)	3 (15%)	>0,99
➢ Une fois par jour	2 (20%)	5 (25%)	
➢ Plusieurs fois par semaine	3 (30%)	6 (30%)	
➢ Une à deux fois par mois	3 (30%)	6 (30%)	
Fréquence de consommation de légumes frais			
➢ Plusieurs fois par jour	4 (40%)	4 (21,05%)	0,55
➢ Une fois par jour	3 (30%)	6 (31,58%)	
➢ Plusieurs fois par semaine	2 (20%)	8 (42,11%)	
➢ Une à deux fois par mois	1 (10%)	1 (5,26%)	
Fréquence de consommation de fruits+jus de fruit 100% pur jus			
➢ Plusieurs fois par jour	7 (70%)	9 (45%)	0,25
➢ Une fois par jour	2 (20%)	6 (30%)	
➢ Plusieurs fois par semaine	0 (0%)	4 (20%)	
➢ Une à deux fois par mois	1 (10%)	0 (0%)	
➢ Jamais	0 (0%)	1 (5%)	
Fréquence de consommation de produits laitiers			
➢ Plusieurs fois par jour	3 (30%)	10 (50%)	0,66
➢ Une fois par jour	6 (60%)	8 (40%)	
➢ Plusieurs fois par semaine	0 (0%)	1 (5%)	
➢ Une à deux fois par mois	1 (10%)	1 (5%)	
Fréquence de consommation de viande ou oeufs			
➢ Une fois par jour	3 (30%)	7 (35%)	>0,99

➢ Plusieurs fois par semaine	6 (60%)	11 (55%)	
➢ Une à deux fois par mois	1 (10%)	2 (10%)	
Fréquence de consommation de poissons ou autre produits issus de la pêche			
➢ Jamais	0 (0%)	1 (5%)	0,13
➢ Une fois par jour	1 (10%)	6 (30%)	
➢ Plusieurs fois par semaine	9 (90%)	9 (45%)	
➢ Une à deux fois par mois	0 (0%)	4 (20%)	
Fréquence de consommation de plats prêts à consommer			
➢ Plusieurs fois par semaine	1 (10%)	2 (10%)	0,83
➢ Une à deux fois par mois	1 (10%)	5 (25%)	
➢ Jamais	8 (80%)	13 (65%)	
Fréquence de consommation de produits sucrés			
➢ Plusieurs fois par jour	0 (0%)	3 (15%)	0,8
➢ Une fois par jour	2 (20%)	3 (15%)	
➢ Plusieurs fois par semaine	4 (40%)	5 (25%)	
➢ Une à deux fois par mois	3 (30%)	5 (25%)	
➢ Jamais	1 (10%)	4 (20%)	
Fréquence de consommation de biscuits apéritif, chips, biscuits de goûter			
➢ Jamais	5 (50	8 (40%)	0,79
➢ Plusieurs fois par semaine	3 (30%)	5 (25%)	
➢ Une à deux fois par mois	2 (20%)	7 (35%)	
Fréquence de consommation de compléments alimentaires			
➢ Plusieurs fois par jour	0 (0%)	1 (5%)	0,29
➢ Une fois par jour	2 (20%)	0 (0%)	
➢ Plusieurs fois par semaine	0 (0%)	2 (10%)	
➢ Une à deux fois par mois	1 (10%)	1 (5%)	
➢ Jamais	7 (70%)	16 (80%)	
Fréquence de consommation de boissons sucrées			
➢ Une fois par jour	2 (20%)	0 (0%)	0,23
➢ Plusieurs fois par semaine	1 (10%)	2 (10%)	
➢ Une à deux fois par mois	0 (0%)	2 (10%)	
➢ Jamais	7 (70%)	16 (80%)	
Fréquence de consommation de boissons alcoolisées			
➢ Plusieurs fois par jour	1 (10%)	0 (0%)	0,4
➢ Une fois par jour	0 (0%)	1 (5%)	

➢ Plusieurs fois par semaine	3 (30%)	5 (25%)	
➢ Une à deux fois par mois	1 (10%)	7 (35%)	
➢ Jamais	5 (50%)	7 (35%)	
Respectent les recommandations de 5 fruits et légumes par jour	7 (70%)	10 (50%)	0,44
Ont déjà connu un épisode boulimique	3 (30%)	4 (20%)	0,66

Tableau 2 : Réponses aux questionnaires hygiéno-diététiques

Le tableau 2 nous présente les habitudes de brossages et les habitudes alimentaires de nos participants.

Les fréquences de consommation alimentaire entre les deux groupes ne présentent pas de différences significatives.

L'hygiène bucco-dentaire, qui est représentée par le nombre de brossage, le temps de brossage des dents par jour ainsi que la fréquence de visite chez le chirurgien-dentiste, montre une différence entre les deux groupes. Aucune personne du groupe atteint ne semble avoir une hygiène correcte comme se brosser les dents 3 fois par jour par rapport au groupe non atteint. Dans le même sens, les patients indemnes utilisent significativement plus les brosses à dent souples (p=0,03), ce qui peut être considéré comme un facteur de risque supplémentaire à la santé parodontale chez les sujets atteints de maladies cardiovasculaires.

4.2.3 État de santé oral

Données	Patients atteints de MCV (n= 11)	Patients indemnes (n= 20)	p
CAO	22,91±6,02	16,89±9,71	0,07
Profondeur de poche	2,49±0,42	2,49±0,63	0,98
Indice de plaque	0,39±0,61	0,18±0,38	0,24

Tableau 3 : Caractéristiques parodontales

Dans le tableau 3, on remarque une tendance à l'augmentation de l'indice CAO dans le groupe atteint de maladies cardiovasculaires (p=0,07) alors que nous ne constatons aucune différence significative pour la profondeur de poche et l'indice de plaque (respectivement p=0,98 et p=0,24) entre le groupe témoin et celui atteint.

4.2.4 Bilan biologique

4.2.4.1 Échantillons salivaires

Voici les résultats du nombre de bactéries comptées dans les échantillons salivaires dilués à 10^{-5} exprimés en UFC/mL.

Données	Patients atteints de MCV (n= 11)	Patients indemnes (n= 20)	**p**
CFU (Colony Forming Unit)	182,57±124	177,07±121	**0,92**

Tableau 4 : Résultats des prélèvements salivaires

On ne remarque aucune différence significative entre les deux groupes de patients dans nos prélèvements.

4.2.4.2 Échantillons du fluide gingivale

Voici les résultats du nombre de bactéries comptées dans les échantillons parodontaux dilués à 10^{-3} exprimés en UFC/mL.

Données	Patients atteints de MCV (n= 11)	Patients indemnes (n= 20)	**p**
CFU (Colony Forming Unit)	64,13 ±50,85	167,92±147,91	**0,32**

Tableau 5 : Résultats des prélèvements parodontaux

On ne remarque aucune différence significative entre les deux groupes de patients dans nos prélèvements.

4.3 Discussion

Nous avons pu constater grâce aux questionnaires que l'hygiène bucco-dentaire des patients atteints de maladies cardiovasculaires était à revoir. Cela peut constituer un risque supplémentaire au niveau de la santé parodontale.

Les résultats bactériens préliminaires de l'étude mettent en évidence l'absence de différence significative concernant les quantités de bactéries. Il serait intéressant lors de la fin de l'étude de séquencer les échantillons bactériens afin d'avoir une cartographie complète bactérienne toujours dans le but de faire valoir une ou plusieurs bactéries particulièrement responsables de la dégradation de l'état de santé buccal et donc aussi général.

L'inclusion d'un plus grand nombre de participants à cette étude encore en cours pourrait permettre d'obtenir une réelle corrélation entre la présence de parodontopathogènes dans les fluides buccaux et une dégradation des pathologies cardiovasculaires. La poursuite de cette étude pourra permettre d'infirmer ou de confirmer la différence entre les groupes, à condition de respecter l'inclusion d'autant de patients indemnes de MCV qu'atteints de MCV (même si cela est plus compliqué). Malgré cet écart entre le nombre de participants atteints et non atteints, nos groupes semblent comparables notamment au niveau des données sociodémographiques comme le poids, le sexe, la taille.
Un séquençage complet de l'ADN bactérien 16S de nos groupes permettrait la mise en évidence d'une ou plusieurs potentielle(s) bactérie(s) buccale(s) pouvant être une signature du microbiote oral des sujets atteints. En effet comme expliqué à travers la littérature, les bactéries comme Porphyromonas gingivalis (Pg), Aggregabacter actinomycetemcomitans et Prevoletta intermédia (principaux parodontopathogènes) sont retrouvées dans les plaques d'athéromes et la plaque gingivale des mêmes patients (Mahendra et al. (2015) et Haraszthy et al. (2000)). Delbosc et al. (en 2011) prouvent eux aussi le lien entre l'ingestion de Pg et le développement des plaques d'athéromes chez un modèle animal.
A la suite du séquençage nous émettons l'hypothèse que la bactérie *Fusobacterium nucleatum* (Fn) présent dans les pathologies parodontales (Ma et al., 2018) apparaisse dans en excès et puisse donc être un facteur de risque de l'aggravation des pathologies cardiovasculaires.

Une autre explication qui pourrait relier le parodonte et le système circulatoire est liée à la présence de des médiateurs de l'inflammation. La CRP, qui est le principal marqueur de l'inflammation, est retrouvé dans les deux pathologies et entraine une augmentation

mutuelle de cette protéine. En effet, Kumar et Tonetti (Kumar et al., 2014) (Tonetti et al., 2013) nous expliquent que « les deux pathologies combinées amplifient la réaction inflammatoire et peuvent avoir pour conséquence de potentialiser l'autre ». Une diminution de l'inflammation du parodonte avec un traitement parodontal, accompagné de son suivi, entrainerait donc une amélioration notable du degré d'inflammation, comme notamment pour le diabète avec une réduction de 0,4 % de l'hémoglobine glyquée à la suite d'un simple traitement dentaire (Chapple et al., 2013).

A la suite de cette étude, il pourra être imaginé le développement d'un protocole de recherche clinique interventionnelle dans lequel serait appliqué un traitement parodontal non chirurgical aux patients et étudié la progression de quantité bactérienne par rapport à l'évolution de la maladie cardiovasculaire. On pourrait sûrement constater une diminution de la quantité de bactéries dont *Fusobacterium Nucleatum*. Et ainsi voir une amélioration de l'inflammation présente dans les plaques d'athéromes.

A la suite de ce travail, il serait également intéressant de comparer la parité homme-femme entre ces pathologies (Gustafsson et al., 2020).
La force de notre étude pourra être de mettre en évidence l'importance de la santé bucco-dentaire dans la santé générale. Une prise en charge et un suivi buccodentaire semblent donc importants d'un point de vu local mais systémique tant notre microbiote oral joue un rôle majeur dans la santé générale, notamment vis à vis des pathologies inflammatoires auto-immune comme la polyarthrite rhumatoïde (Kinane et al., 2017), le diabète (Demmer et al., 2012) (Minty et al., 2019) ou des pathologies dégénératives comme Alzheimer (Gaur & Agnihotri, 2015). On se rapproche donc d'une médecine personnalisée avec une prise en charge différente selon les individus, leur âge mais aussi leurs sexes. Le microbiote serait-il donc une clé de notre santé ? Un outil pour amélioration de celle-ci ?

Conclusion générale

La pratique de l'odontologie ne s'arrête pas à la cavité buccale. Avec l'avènement d'une prise en charge globale du patient il est important d'intégrer à notre pratique et notre démarche diagnostique la santé générale.

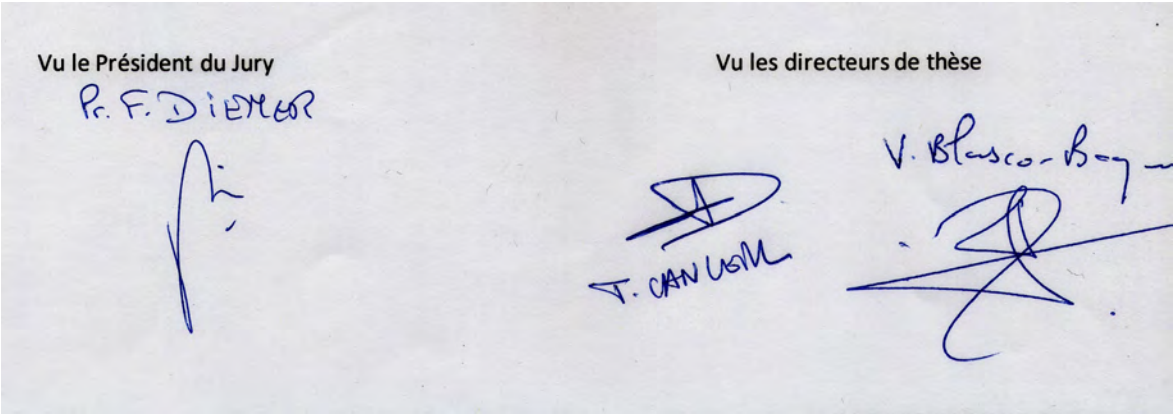
La sphère orale étant la première porte d'entrée du tube digestif, il est important de réaliser que nos soins en cabinet et nos actions de prévention seront primordiaux pour l'évolution des autres pathologies chroniques.

La population âgée présente une accumulation de maladies chroniques dont les interactions sont nombreuses.

L'accroissement des connaissances scientifiques et la multiplication des études permettent de mieux anticiper les interrelations entre les maladies bucco-dentaires et la santé générale, et ainsi d'adapter notre thérapeutique.

Les résultats préliminaires de notre étude mettent en évidence l'absence de différence quantitative entre les microbiotes oraux des patients atteints ou indemnes de maladies cardiovasculaires et âgés de plus de 65 ans. Mais la poursuite des inclusions s'avère nécessaire pour pouvoir procéder aux premières analyses de la composition exacte de ces microbiotes et ainsi découvrir un lien pertinent entre les deux pathologies.

Cette étude observationnelle pilote pourra servir de préalable à la rédaction de protocoles de recherches interventionnelles destinés à évaluer l'impact du traitement parodontal sur les pathologies cardiovasculaires.



Annexes

Questionnaire hygiéno-diététique

Nom - Prénom :

Signature du patient :

Numéro d'anonymat :

INDICE CAO :

	Nombre	Dents Causales
Caries		
Obturation		
Absente		

Indice de Plaque

Nom

	Dent	V	MV	DV	L
Ic Mx					
Ic Md					
Cn Mx					
Cn Md					
PM Mx					
PM Md					
Mmax					
Mmand					

•

Indice Loe Illness

Nom

	Dent	V	MV	DV	L
Ic Mx					
Ic Md					
Cn Mx					
Cn Md					
PM Mx					
PM Md					
Mmax					
Mmand					

Indice de Plaque et de saignement

Nom

	Dent	V	MV	DV	L
Ic Mx					
Ic Md					
Cn Mx					
Cn Md					
PM Mx					
PM Md					
Mmax					
Mmand					

Indice de profondeur de poche

mettre +/-

Nom

	Dent	V	MV	DV	L
Ic Mx					
Ic Md					
Cn Mx					
Cn Md					
PM Mx					
PM Md					
Mmax					
Mmand					

QUESTIONNAIRE :

Partie 1 ORDRE GENERAL :

- Date de naissance : ...../...../..... → âge au recueil des données : .....
- Pays de naissance : ..... Nationalité : .....
- Sexe : Femme ☐ | ou Homme ☐
- Taille (cm) : .....
- Poids (kg) : .....
- Quel est votre niveau d'étude ?
  ☐ Primaire | ☐ Collège/CAP/BEP | ☐ Lycée | ☐ Bac | ☐ Bac+1à+3 | ☐ Bac ≥+4
- Quel sport pratiquez- vous ?
- A quelle fréquence ?

☐Plusieurs fois / semaines | ☐ 1 fois / semaine | ☐ <1 fois / semaine | ☐ <1 fois / mois | ☐Rarement ou jamais

- Fumez-vous ? Oui ☐ | Non ☐ | Ancien fumeur ☐
  Si oui depuis combien de temps : .....
  Et combien de cigarettes par jour : .....
  ⇨ Score paquet/années (= nombre de paquets par jour x nombre d'années) = ...
- Présentez-vous des allergies ? Oui ☐ | Non ☐
  Si oui lesquelles :
  .....
  .....
  .....
  .....
- Quel est la date de votre dernière visite chez le Chirurgien-dentiste : .....
- Souffrez-vous d'une maladie cardio-vasculaire: Oui ☐ | Non ☐
- Si oui, merci de préciser lesquelles et depuis combien de temps :

.....
.....
.....

- Prenez-vous un/des traitement(s) pour cette maladie cardio-vasculaire: Oui ☐ | Non ☐
- Si oui, merci de préciser lesquels et depuis combien de temps :

.....
.....
.....

- Ce traitement a-t-il déjà été modifié ou arrêté ? Oui ☐ | Non ☐

- Si oui, merci de détailler :

.....

.....

.....

- Souffrez-vous d'une autre maladie générale : Oui ☐ | Non ☐
- Si oui, merci de préciser laquelle et depuis combien de temps :

.....

.....

.....

- Prenez-vous des médicaments autres que ceux pour la maladie cardio-vasculaire : Oui ☐ Non ☐
- Si oui, merci de préciser lesquels et depuis combien de temps :

.....

.....

.....

- Pouvez vous évaluer votre niveau de stress avec un score de 0 (stress nul) à 10 (stress absolu)

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Partie 2 SANTE BUCCO-DENTAIRE :

- Quel est votre fréquence de brossage des dents :
  Jamais ☐ Tous les mois ☐ Toutes les semaines ☐ Une fois par jour ☐
  Au moins deux fois par jour ☐ Au moins trois fois par jour ☐

- Combien de temps vous brossez vous les dents :
  Moins de 30 secondes ☐ Entre 30 secondes et 1 minute ☐ Entre 1 minute et 2 minutes ☐
  Plus de 2 minutes ☐

- Quel(s) moment(s) de la journée ?
  Matin ☐ Midi ☐ Soir ☐ Aléatoire ☐

- Quel type de brosse à dent ?
  Plutôt souple ☐ Medium ☐ Rigide ☐ Electrique ☐

- Quel est votre fréquence d'utilisation du fil dentaire :
  Jamais ☐ Tous les mois ☐ Toutes les semaines ☐ Une fois par jour ☐
  Au moins deux fois par jour ☐

- Quel est votre fréquence d'utilisation du bain de bouche :

Jamais ☐ Tous les mois ☐ Toutes les semaines ☐ Une fois par jour ☐
Au moins deux fois par jour ☐
Si oui quel produit utilisez-vous ?

- Quel est votre fréquence d'utilisation des brossettes inter-dentaires :
  Jamais ☐ Tous les mois ☐ Toutes les semaines ☐ Une fois par jour ☐
  Au moins deux fois par jour ☐

- Quelle est en moyenne votre fréquence de consultation chez le chirurgien-dentiste ?
  Moins d'une fois tous les deux ans ☐ 1 fois tous les 2ans ☐ 1fois par an ☐
  Au moins 2 fois par an ☐

- Allez-vous chez le dentiste alors que vous n'avez pas mal (simple visite de contrôle) ?
  Oui ☐ Non ☐

- Etes- vous à l'aise lorsque vous êtes assis sur le fauteuil dentaire ou dans la salle d'attente ?
  Oui ☐ Non ☐

- Vous sentez vous assez informé sur les mesures d'hygiène bucco-dentaire ?
  Oui ☐ Non ☐

Partie 3 : Questionnaire alimentaire

Tableau : combien de fois par semaine mangez-vous... ?

	Plusieurs fois par jour	Une fois par jour	Plusieurs fois par semaine	Une à deux fois par mois	Jamais
du **pain, des biscottes ou des céréales** spéciales « petit déjeuner »					
du **riz, des pâtes, de la semoule ou des pommes de terre**					
légumes ou des fruits secs (haricots, pois...)					
des **légumes (autres que légumes secs)**					
des **fruits** (jus de fruits 100% pur jus y compris)					
des **produits laitiers** (yaourt, lait, fromage...)					

de la **viande ou des œufs**					
du **poisson** ou tout autre produit issu de la pêche					
des **plats « prêts à consommer »** (surgelés, frais ou en conserve)					
des **produits sucrés** (viennoiseries, biscuits, pâtisseries, barres chocolatées…)					
des **biscuits d'apéritifs, des chips ou des biscuits de goûter**					
vous des **compléments alimentaires**					
des **boissons sucrées** (soda, jus de fruits, sirop…)					
des **boissons alcoolisées** (vin, bière, alcools forts, cocktails…)					

Question 1 : diriez-vous que vous arrivez à suivre la recommandation de consommation des 5 fruits et légumes par jour ?
Oui ☐ Non ☐

Question 2 : avez-vous déjà connu des épisodes de boulimie ?
Oui actuellement ☐ Par le passé ☐ Non jamais☐

Bibliographie

Abdeldjalil Gadra. (13:45:35 UTC). *4 la reaction de l'hote dans la maladie parodontale* [Sciences].

Académie Nationale de Médecine. (s. d.). *Place du TNF α et des cytokines dans la physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde—Perspectives thérapeutiques – Académie nationale de médecine | Une institution dans son temps*.

Alavi, M. V. (2016). Aging and Vision. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, *854*, 393-399.

Aoyama, N., Kure, K., Minabe, M., & Izumi, Y. (2019). Increased Heart Failure Prevalence in Patients with a High Antibody Level Against Periodontal Pathogen. *International Heart Journal*, *60*(5), 1142-1146.

As, Dofferhoff, (1992). Patterns of cytokines, plasma endotoxin, plasminogen activator inhibitor, and acute-phase proteins during the treatment of severe sepsis in humans. *Critical Care Medicine*, *20*(2), 185-192.

Ashish Jain. (2003). Role for Periodontitis in the Progression of Lipid Deposition in an Animal Model | *Infection and Immunity*.

Aydin, S. (2015). A short history, principles, and types of ELISA, and our laboratory experience with peptide/protein analyses using ELISA. *Peptides*, *72*, 4-15.

Belmin, J., & Tedgui, A. (1993). Le vieillissement de la paroi artérielle. *médecine/sciences*, *9*(10), 1068.

Blasco-Baque, V., Garidou, L., Pomié. (2017). Periodontitis induced by Porphyromonas gingivalis drives periodontal microbiota dysbiosis and insulin resistance via an impaired adaptive immune response. *Gut*, *66*(5), 872-885.

Branchereau, M., Reichardt, F., Loubieres. (2016). Periodontal dysbiosis linked to periodontitis is associated with cardiometabolic adaptation to high-fat diet in mice. *American Journal of Physiology. Gastrointestinal and Liver Physiology*, *310*(11), G1091-1101.

Burnett GW, Scherp HW. (1968). Oral microbiology and infectious diseases. *Baltimore : Williams and Wilkins*, *3rd edition*.

Carey, R. M., Whelton, P. K., (2018). Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults : Synopsis of the 2017 American College of Cardiology/American Heart Association Hypertension Guideline. *Annals of Internal Medicine*, *168*(5), 351-358.

Caton, J. G., Armitage, G., (2018). A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions—Introduction and key changes from the 1999 classification. *Journal of Clinical Periodontology*, *45 Suppl 20*, S1-S8.

Chapple, I. L. C., Genco, R. (2013). Diabetes and periodontal diseases : Consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *Journal of Periodontology*, *84*(4 Suppl), S106-112.

Christan, C., Dietrich, T., Hägewald, S., Kage, A., & Bernimoulin, J.-P. (2002). White blood cell count in generalized aggressive periodontitis after non-surgical therapy. *Journal of Clinical Periodontology*, *29*(3), 201-206.

Christersson, L. A., Albini, B., Zambon, J. J., Wikesjö, U. M. E., & Genco, R. J. (1987). Tissue Localization of Actinobacillus actinomycetemcomitans in Human Periodontitis. *Journal of Periodontology*, *58*(8), 529-539.

CNEP, SFPIO, gsk. (2017). *Nouvelle classification des maladies parodontales et péri-implantaires*. CHICAGO.

Cuschieri, S. (2019). The STROBE guidelines. *Saudi Journal of Anaesthesia*, *13*(Suppl 1), S31-S34.

D. LARZUL. (1993). *La PCR : un procédé de réplication in vitro*. Éditions Médicales Internales.

Dahlen, G., & Preus, H. R. (2017). Low antibiotic resistance among anaerobic Gram-negative bacteria in periodontitis 5 years following metronidazole therapy. *Anaerobe*, *43*, 94-98.

D'Aiuto, F., Parkar, M., Andreou, G., Brett, P. M., Ready, D., & Tonetti, M. S. (2004). Periodontitis and atherogenesis : Causal association or simple coincidence? *Journal of Clinical Periodontology*, *31*(5), 402-411.

Darveau, R. P., Tanner, A., & Page, R. C. (1997). The microbial challenge in periodontitis. *Periodontology 2000*, *14*, 12-32.

De Resende-Neto, A. G., do Nascimento, M. A., de Sá, C. A., Ribeiro, A. S., Desantana, J. M., & da Silva-Grigoletto, M. E. (2019). Comparison between functional and traditional training exercises on joint mobility, determinants of walking and muscle strength in older women. *The Journal of Sports Medicine and Physical Fitness*, *59*(10), 1659-1668.

De Ribaupierre, A. (2013). Un déclin loin d'être linéaire : Le vieillissement cognitif est synonyme de plasticité et de variabilité. *Psychoscope*, *34*(4), 16.

De Winter, G. (2015). Aging as disease. *Medicine, Health Care, and Philosophy*, *18*(2), 237-243.

Delbosc, S., Alsac, J.-M., Journe, C., Louedec, (2011). Porphyromonas gingivalis participates in pathogenesis of human abdominal aortic aneurysm by neutrophil activation. Proof of concept in rats. *PloS One*, *6*(4), e18679.

Demmer, R. T., Holtfreter, B., Desvarieux, M., Jacobs, D. R., Kerner, W., Nauck,

(2012). The influence of type 1 and type 2 diabetes on periodontal disease progression : Prospective results from the Study of Health in Pomerania (SHIP). *Diabetes Care*, *35*(10), 2036-2042.

Dennison, D. K., & Van Dyke, T. E. (1997). The acute inflammatory response and the role of phagocytic cells in periodontal health and disease. *Periodontology 2000*, *14*, 54-78.

DeStefano, F., Anda, R. F., Kahn, H. S., Williamson, D. F., & Russell, C. M. (1993). Dental disease and risk of coronary heart disease and mortality. *British Medical Journal*, *306*(6879), 688-691

Drummond, J. R., Newton, J. P., & Abel, R. W. (1995). Tomographic measurements of age changes in the human parotid gland. *Gerodontology*, *12*(1), 26-30.

Dustan, H. P. (1989). Calcium channel blockers. Potential medical benefits and side effects. *Hypertension (Dallas, Tex.: 1979)*, *13*(5 Suppl), I137-140.

Dzink, J. L., Socransky, S. S., & Haffajee, A. D. (1988). The predominant cultivable microbiota of active and inactive lesions of destructive periodontal diseases. *Journal of Clinical Periodontology*, *15*(5), 316-323.

Ebersole, J. L., Machen, R. L., Steffen, M. J., & Willmann, D. E. (1997). Systemic acute-phase reactants, C-reactive protein and haptoglobin, in adult periodontitis. *Clinical and Experimental Immunology*, *107*(2), 347-352.

Engebretson, S. P., Hyman, L. G., Michalowicz, B. S. (2013). The Effect of Non-surgical Periodontal Therapy on Hemoglobin A1c Levels in Persons with Type 2 Diabetes and Chronic Periodontitis : A Randomized Clinical Trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association*, *310*(23), 2523-2532.

F. Anagnostou. (2000). *Cavité buccale et sénescence : Chirurgie buccale chez la personne âgée*.

F. Anagnostou. (2010). *Introduction à l'odontologie gériatrique*.

Flynn, J. T. (2018). High blood pressure in the young : Why should we care? *Acta Paediatrica (Oslo, Norway: 1992)*, *107*(1), 14-19.

Ford, P. J., Gemmell, E., Chan, A., Carter, C. L., Walker, P. J., Bird, P. S., West, M. J., Cullinan, M. P., & Seymour, G. J. (2006). Inflammation, heat shock proteins and periodontal pathogens in atherosclerosis : An immunohistologic study. *Oral Microbiology and Immunology*, *21*(4), 206-211.

Frank, R. M. (1980). Bacterial penetration in the apical pocket wall of advanced human periodontitis. *Journal of Periodontal Research*, *15*(6), 563-573.

Freitas, C. O. T. de, Gomes-Filho, I. S., Naves, R. C. (2012). Influence of periodontal therapy on C-reactive protein level : A systematic review and meta-analysis. *Journal of Applied Oral Science: Revista FOB*, *20*(1), 1-8.

Gaur, S., & Agnihotri, R. (2015). Alzheimer's disease and chronic periodontitis : Is there an association? *Geriatrics & Gerontology International*, *15*(4), 391-404.

Giffen, P. S., Turton, J., Andrews, C. M., Barrett, P., Clarke, C. J., Fung, K.-W., Munday, M. R., Roman, I. F., Smyth, R., Walshe, K., & York, M. J. (2003). Markers of experimental acute inflammation in the Wistar Han rat with particular reference to haptoglobin and C-reactive protein. *Archives of Toxicology*, *77*(7), 392-402.

Gustafsson, N., Ahlqvist, J., Näslund, U., Buhlin, K., Gustafsson, A., Kjellström, B., Klinge, B., Rydén, L., & Levring Jäghagen, E. (2020). Associations among Periodontitis, Calcified Carotid Artery Atheromas, and Risk of Myocardial Infarction. *Journal of Dental Research*, *99*(1), 60-68.

Haffajee AD, & Socransky SS, Feres M, Ximenez-Fyvie. (1999). Plaque microbiology in health and disease. *Dental plaque revisited : oral biofilms in health and diseases.* Haraszthy, V. I., Zambon, J. J., Trevisan, M., Zeid, M., & Genco, R. J. (2000). Identification of periodontal pathogens in atheromatous plaques. *Journal of Periodontology*, *71*(10), 1554-1560.

Harvey, J. D. (2017). Periodontal Microbiology. *Dental Clinics of North America*, *61*(2), 253-269.

Hina Makkar. (2018). *Periodontal, metabolic, and cardiovascular disease : Exploring the role of inflammation and mental health in : Pteridines Volume 29 Issue 1 (2018)*.

H.J Lee. (2019). *Tooth Loss Predicts Myocardial Infarction, Heart Failure, Stroke, and Death—H.J. Lee, E.K. Choi, J.B. Park, K.D. Han, S. Oh, 2019*.

INSERM. (2018). *Athérosclérose*. Inserm - La science pour la santé.

J.Charon; C.Mouton. (s. d.). *Parodontite médicale* (CdP). JPIO.

Jorgen Slots. (2017). *Periodontitis : Facts, fallacies and the future—PubMed*.

Khader, Y. S., Dauod, A. S., El-Qaderi, S. S., Alkafajei, A., & Batayha, W. Q. (2006). Periodontal status of diabetics compared with nondiabetics : A meta-analysis. *Journal of Diabetes and Its Complications*, *20*(1), 59-68.

Kinane, D. F., Stathopoulou, P. G., & Papapanou, P. N. (2017). Periodontal diseases. *Nature Reviews. Disease Primers*, *3*, 17038.

Kobiyama, K., & Ley, K. (2018). Atherosclerosis : A Chronic Inflammatory Disease with an Autoimmune Component. *Circulation research*, *123*(10), 1118-1120.

Koren, O., Spor, A., Felin, J., Fåk, F., Stombaugh, J., Tremaroli, V., Behre, C. J., Knight, R., Fagerberg, B., Ley, R. E., & Bäckhed, F. (2011). Human oral, gut, and plaque microbiota in patients with atherosclerosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *108*(Supplement 1), 4592-4598.

Kumar, K. R. V., Ranganath, V., Naik, R., Banu, S., & Nichani, A. S. (2014).

Assessment of high-sensitivity C-reactive protein and lipid levels in healthy adults and patients with coronary artery disease, with and without periodontitis—A cross-sectional study. *Journal of Periodontal Research*, *49*(6), 836-844.
Lesourd, B. (2001). Nutrition, immunité et vieillissement. *Mise au point*, 8.
Lloyd-Jones, D. M., Liu, K., Tian, L., & Greenland, P. (2006). Narrative Review : Assessment of C-Reactive Protein in Risk Prediction for Cardiovascular Disease. *Annals of Internal Medicine*, *145*(1), 35-42.

Loos, B. G. (2006). Systemic effects of periodontitis. *International Journal of Dental Hygiene*, *4*(s1), 34-38.

Loos, Bruno G., Craandijk, J., Hoek, F. J., Dillen, P. M. E. W., & Velden, U. V. D. (2000). Elevation of Systemic Markers Related to Cardiovascular Diseases in the Peripheral Blood of Periodontitis Patients. *Journal of Periodontology*, *71*(10), 1528-1534.

M. P. Ravenel. (1926). *Bergey's Manual of Determinative Bacteriology*.

M. Zaghez. (2014). *La réaction de l'hôte dans la maladie parodontale*. Université Badji Mokhtar-annaba.

Ma, L., Feng, X. P., Wu, Q. L., Zhang, X. Y., & Zhang, X. (2018). Acquisition and the immunogenicity of the outer membrane FomA protein of Fusobacterium nucleatum. *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi = Zhonghua Kouqiang Yixue Zazhi = Chinese Journal of Stomatology*, *53*(10), 674-680.

Mahanonda, R., Champaiboon, C., Subbalekha, K., Sa-Ard-Iam, N., Yongyuth, A., Isaraphithakkul, B., Rerkyen, P., Charatkulangkun, O., & Pichyangkul, S. (2018). Memory T cell subsets in healthy gingiva and periodontitis tissues. *Journal of Periodontology*, *89*(9), 1121-1130

Mahendra, J., Mahendra, L., Nagarajan, A., & Mathew, K. (2015). Prevalence of eight putative periodontal pathogens in atherosclerotic plaque of coronary artery disease patients and comparing them with noncardiac subjects : A case-control study. *Indian Journal of Dental Research: Official Publication of Indian Society for Dental Research*, *26*(2), 189-195.

Marsh, P. D., Do, T., Beighton, D., & Devine, D. A. (2016). Influence of saliva on the oral microbiota. *Periodontology 2000*, *70*(1), 80-92.

Mengel, R., Bacher, M., & Flores-de-Jacoby, L. (2002). Interactions between stress, interleukin-1β, interleukin-6 and cortisol in periodontally diseased patients. *Journal of Clinical Periodontology*, *29*(11), 1012-1022.

Minty, M., Canceil, T., Serino, M., Burcelin, R., Tercé, F., & Blasco-Baque, V. (2019). Oral microbiota-induced periodontitis : A new risk factor of metabolic diseases. *Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders*, *20*(4), 449-459.

Moore, W. E. C., & Moore, L. V. H. (1994). The bacteria of periodontal diseases. *Periodontology 2000*, *5*(1), 66-77.

Narukawa, M., Kurokawa, A., Kohta, R., & Misaka, T. (2017). Participation of the peripheral taste system in aging-dependent changes in taste sensitivity. *Neuroscience*, *358*, 249-260.

Nehring, S. M., Goyal, A., Bansal, P., & Patel, B. C. (2020). C Reactive Protein (CRP). In *StatPearls*. StatPearls Publishing.

O. Morel. (2014). *CRP et risque coronaire*.

Ogawa, T., Annear, M. J., Ikebe, K., & Maeda, Y. (2017). Taste-related sensations in old age. *Journal of Oral Rehabilitation*, *44*(8), 626-635.

Orban, B. (1955). Gingivitis. *The Journal of Periodontology*, *26*(3), 173-179.

O'Toole, & Jeffery. (2015, avril 12). *Gut microbiota and aging*. Science (New York, N.Y.); Science.

P. Bouchard. (2015). *Parodontologie dentisterie implantaire: Vol. Volume 1-Médecine parodontale* (Lavoisier Médecine Sciences).

Page, R. C., & Schroeder, H. E. (1976). Pathogenesis of inflammatory periodontal disease. A summary of current work. *Laboratory Investigation; a Journal of Technical Methods and Pathology*, *34*(3), 235-249.

Paunio K. (1993). *Missing teeth and ischaemic heart disease in men aged 45-64 years. - Abstract—Europe PMC*.

Image: Porphyromonas gingivalis and Treponema denticola Exhibit Metabolic Symbioses. (2014).
PLOS Pathogens, *10*(3), e1003955.

Pr R. Hassen-Khodja. (2018). *Médecine vasculaire et de la Chirurgie vasculaire* (CFCV).
Preshaw, P. M., & Bissett, S. M. (2019). Periodontitis and diabetes. *British Dental Journal*, *227*(7), 577-584.

P.Revol. (2006). *Stomatologie gériatrique*.

Pucar, A., Milasin, J., Lekovic, V., Vukadinovic, M., Ristic, M., Putnik, S., & Kenney, E. B. (2007). Correlation between atherosclerosis and periodontal putative pathogenic bacterial infections in coronary and internal mammary arteries. *Journal of Periodontology*, *78*(4), 677-682.

R. Voumard (2018, septembre 20). *Geriatric palliative care : A view of its concept, challenges and strategies*. BMC Geriatrics; BMC Geriatr.

Raghu, C., Ekena, J., Cullen, J. M., Webb, C. B., & Trepanier, L. A. (2018). Evaluation of potential serum biomarkers of hepatic fibrosis and necroinflammatory activity in dogs with liver disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, *32*(3), 1009-1018.

Rams, T. E., Listgarten, M. A., & Slots, J. (2006). Actinobacillus actinomycetemcomitans and Porphyromonas gingivalis subgingival presence, species-specific serum immunoglobulin G antibody levels, and periodontitis disease recurrence. *Journal of Periodontal Research*, *41*(3), 228-234.

Ridker, P. M. (1999). Inflammation, atherosclerosis, and cardiovascular risk : An epidemiologic view. *Blood Coagulation & Fibrinolysis: An International Journal in Haemostasis and Thrombosis*, *10 Suppl 1*, S9-12.

Ridker, P., Stampfer, M., & Rifai, N. (2001). Novel Risk Factors for Systemic Atherosclerosis : A Comparison of C-Reactive Protein, Fibrinogen, Homocysteine, Lipoprotein(a), and Standard Cholesterol Screening as Predictors of Peripheral Arterial Disease. *JAMA : the journal of the American Medical Association*, *285*, 2481-2485.

S. Salcan, (2020, mars). *Elastic titin properties and protein quality control in the aging heart*. Biochimica et Biophysica Acta. Molecular Cell Research; Biochim Biophys Acta Mol Cell Res.

Saglie, R., Newman, M. G., Carranza, F. A., & Pattison, G. L. (1982). Bacterial Invasion of Gingiva in Advanced Periodontitis in Humans. *Journal of Periodontology*, *53*(4), 217-222.

Saini, R., Saini, S., & Sugandha, R. (2011). Periodontal disease : The sixth complication of diabetes. *Journal of Family and Community Medicine*, *18*(1), 31.

Seals, D. R., & Alexander, L. M. (2018). Vascular aging. *Journal of Applied Physiology*, *125*(6), 1841-1842.

Séguier, S., Bodineau, A., Giacobbi, A., Tavernier, J., & Folliguet, M. (2009). *Pathologies bucco-dentaires du sujet âgé : Répercussions sur la nutrition et la qualité de vie*. 11.

Simpson, T. C., Needleman, I., Wild, S. H., Moles, D. R., & Mills, E. J. (2010). Treatment of periodontal disease for glycaemic control in people with diabetes. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, *5*, CD004714.

R. Isnard (2018). *Collège national des enseignant de cardiologie* (ELSEVIER MASSON).

Socransky, S. S., Haffajee, A. D., Cugini, M. A., Smith, C., & Kent, R. L. (1998). Microbial complexes in subgingival plaque. *Journal of Clinical Periodontology*, *25*(2), 134-144.

Socransky, Sigmund S., & Haffajee, A. D. (1992). The Bacterial Etiology of Destructive Periodontal Disease : Current Concepts. *Journal of Periodontology*, *63*(4S), 322-331.

Taniguchi, A., Nishimura, F., (2003). Porphyromonas gingivalis infection is associated with carotid atherosclerosis in non-obese Japanese type 2 diabetic patients. *Metabolism: clinical and experimental*, *52*, 142-145.

Tonetti, M. S., Van Dyke, T. E., & working group 1 of the joint EFP/AAP workshop. (2013). Periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease : Consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *Journal of Periodontology*, *84*(4 Suppl), S24-29.

Torres, N., Guevara-Cruz, M., Velázquez-Villegas, L. A., & Tovar, A. R. (2015). Nutrition and Atherosclerosis. *Archives of Medical Research*, *46*(5), 408-426.

UFSBD - CETAF. (2005). Prévalence des maladies parodontales et des facteurs de risque associé. *Dossier de Presse « Santé Parodontale et facteurs de risques associés »*.

Weksler ME. (1995). *Immune senescence : Deficiency or dysregulation.*

Zaremba, M., Górska, R., Suwalski, P., & Kowalski, J. (2007). Evaluation of the Incidence of Periodontitis-Associated Bacteria in the Atherosclerotic Plaque of Coronary Blood Vessels. *Journal of Periodontology*, *78*(2), 322-327.

PASCALIN LAURA 2020 TOU3 3035

INTERRELATIONS ENTRE LA SANTÉ BUCCO-DENTAIRE ET LES MALADIES CARDIOVASCULAIRES AU COURS DU VIEILLISSEMENT : LE RÔLE DU MICROBIOTE ORAL

RESUMÉ EN FRANÇAIS :

La population âgée présente une accumulation de maladies chroniques. Notre pratique de l'odontologie ne doit pas s'arrêter à la cavité buccale et doit prendre en compte les interrelations entre les maladies bucco-dentaires et la santé générale, et ainsi d'adapter notre thérapeutique. L'objectif de l'étude est de comparer la fréquence d'apparition de la bactérie Fusobactérium Nucléatum, bactérie responsable de maladie parodontale, dans le microbiote oral des personnes âgées de plus de 65 ans atteints de maladies cardiovasculaires par rapport à ceux non atteints. Les résultats préliminaires de notre étude mettent en évidence l'absence de différence quantitative entre les microbiotes oraux des deux groupes.

TITRE EN ANGLAIS :

RELATIONSHIP BETWEEN ORAL HEALTH AND CARDIOVASCULAR DISEASE DURING AGING : THE ROLE OF ORAL MICROBIOTA

RÉSUMÉ EN ANGLAIS :

Elderly people show an accumulation of chronic diseases. Our work in dentistry should thus not be restricted to the mouth, but should also take into account the interrelationships between dental pathologies and the general health of patients, adapting our therapeutic choices accordingly.

The objective of this study is to study the appearance of the bacterium Fusobacterium Nucleatum, responsible for periodontal pathologies, in the microbiota of patients over 65, comparing those patients with cardiovascular disease to those not showing such disease. The initial results of our study show an absence of significant quantitative differences between these two populations.

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Chirurgie dentaire

MOTS-CLÉS : Parodontite, Maladie cardio-vasculaire, Santé buccale, Microbiote, Pathologie systémique

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :
Université Toulouse III-Paul Sabatier/Faculté de chirurgie dentaire 3 chemin des Maraîchers, 31400 Toulouse

Directeurs de thèse : Docteur Vincent BLASCO-BAQUE et Docteur Thibault CANCEILL