

Séance de travail

Mercredi 15 juin 2005

Association possible entre maladies parodontales et atteintes coronariennes : notes de recherche

G. SUSINI*, I. PETTENATI-SOUBAYROUX*, JJ BONFIL*

RÉSUMÉ

Le lien entre maladie parodontale et maladie coronarienne a fait l'objet de nombreux travaux plus ou moins contradictoires. Le modèle physiopathologique de cette liaison – si elle existe – pose également question.

Aussi, deux enquêtes "cas-témoins" ont été réalisées sur deux échantillons.

Le premier échantillon était constitué de 233 sujets, issus du Service d'odontologie de l'Hôpital Nord de Marseille, répartis d'après l'interrogatoire en cardiaque (26) et non cardiaque (207). Les variables étudiées étaient les variables socioculturelles et socio-économiques de base (l'assiduité des visites chez le dentiste, l'absence ou non de détartrage régulier et des variables relatives à la santé : HTA, stress et consommation de tabac).

La seconde enquête a porté sur 131 sujets issus du Service de cardiologie de l'Hôpital Nord de Marseille ayant subi une angiographie coronaire (46 cas et 85 témoins). Les résultats de l'angiographie étaient cotés selon l'échelle de l'*American Heart Association*, de 0 à 15 (0 pour les sujets sains) ou selon le nombre de blocs coronariens atteints (0 à 3). Les sujets étaient soumis à un examen médical, bucco-dentaire et à un dosage des marqueurs de l'inflammation (C réactive protéine CRP, fibrinogène, SAA, taux de polynucléaires).

Concernant le premier échantillon de type "cas-témoin", les résultats de la régression logistique établissent que la maladie parodontale (profondeur de poches) et le fait de ne jamais se faire détartrer sont des facteurs de risque de la maladie cardiaque (*odds ratio* OR profondeur de poche 2,28 ; OR absence de détartrage 2,082). Pour la deuxième série "cas-témoin", une régression logistique ajustée sur l'âge, le sexe, le tabac, la dyslipidémie, l'obésité et la catégorie socioprofessionnelle, montrait que la

* Service d'odontologie. Hôpital Nord, 13915 Marseille.

profondeur de poche représentait un facteur de risque de la maladie coronaire avec $OR = 2,37$. L'analyse selon le système des corrélations partielles montrait que la liaison "profondeur de poches – nombre de vaisseaux coronariens atteints" était dépendante du taux de CRP.

Ainsi, outre l'association, notre équipe a pu établir le fait que l'influence de la maladie parodontale sur des atteintes coronaires strictement diagnostiquées s'exerce au moins par le biais de médiateurs tels que la CRP.

INTRODUCTION

L'association entre maladie parodontale et maladie coronarienne a fait l'objet de nombreux travaux. Il semblerait que ce soient Mackenzie et Millard qui les premiers, en 1963, aient attiré l'attention sur une relation entre "accélération de la perte osseuse parodontale" et athérosclérose. Cette problématique a été reprise en 1987 par Nery et coll, puis surtout par Mattila et coll en 1989, qui montrent que la pathologie bucco-dentaire est plus importante chez les cardiaques (maladies ischémiques). Mais nombre d'auteurs ont nié cette liaison ; citons en particulier Joshipura et coll en 1996, Hujoel en 2002, Howel et coll en 2001... Ainsi l'existence de cette association, même si elle est très largement évoquée dans la littérature, est encore niée par certains.

Au moins autant que l'existence de cette association, le modèle physiopathologique de la liaison entre ces deux pathologies pose question.

Dans le présent mémoire nous relaterons les divers travaux entrepris par notre équipe pour élucider l'ensemble de ces problèmes : certains ont déjà fait l'objet de notes préliminaires et d'autres sont encore non publiés extensivement à ce jour.

MÉTHODOLOGIE

Deux enquêtes ont été mises en jeu au cours de ces dernières années.

La première enquête est à visée explicative, comportant une composante "cas-témoins" et a été conduite dans le Service d'odontologie de l'Hôpital Nord de Marseille (Pettenati et coll 2004).

Les sujets (cardiaques ou "cas" et non cardiaque ou "témoins") provenaient d'un échantillon de 130 hommes et 130 femmes répartis en 4 classes d'âge (49 – 54 ans, 55 – 59 ans, 60 – 64 ans, et 65 – 72 ans). Il n'y avait pas de différence statistiquement significative du point de vue âge ou sexe entre cardiaques et non cardiaques.

Il y avait 26 "cardiaques" (cardiopathies ischémiques) et 207 "non cardiaques". Les variables à l'étude étaient : le sexe, l'âge, le niveau d'études – variable ordinale de 0

à 7 –, les revenus – variable ordinale de 1 (moins de 915 €) à 4 (plus de 2 287 €) – ; la catégorie socioprofessionnelle (sur échelle ordinale de 1 à 6), le type de couverture sociale (Sécu – mut), sur échelle ordinale de 0 à 2 ; 0 : absence totale de couverture (la majorité des données de cette première enquête a été recueillie avant l'instauration de la CMU), 1 : Sécurité sociale sans complémentaire ; 2 : Sécurité sociale avec couverture complémentaire. En outre étaient évaluées la présence d'un stress (oui non), la présence d'une hypertension artérielle ; la consommation de tabac était évaluée en indice "paquets – années" ; étaient également notées la fréquence du détartrage (jamais ou quelquefois), l'assiduité des visites chez le chirurgien dentiste (nombre de visites annuelles), et la morbidité dentaire évaluée par les composantes CAO.

La profondeur de poches était mesurée sur 4 faces de 16, 21, 24, 36, 41, 44 (ou dent immédiatement distale en cas d'absence) ; une moyenne individuelle pouvait ainsi être obtenue. L'indice de plaque de Loë et Sillness (1963) était établi à partir des mêmes dents et mêmes faces ; une analyse en composantes principales sur l'espace des variables nous a montré que certaines variables peuvent être corrélées entre elles et que, dans ce cas, une seule pouvait résumer assez d'information.

Ainsi, concernant le suivi médical : l'assiduité est fortement corrélée à la couverture sociale maladie (Sécu – mut) ; on considèrera que cette dernière variable a elle seule fournit une bonne information.

La deuxième enquête visait plus particulièrement à cibler la recherche sur les coronaropathies obstructives décelées par angiographie. Ont ici été étudiés 131 sujets issus du Service de cardiologie de l'Hôpital Nord de Marseille ayant subi une angiographie coronaire (pour épreuves d'effort anormales, suspicion d'angine de poitrine, douleurs, bilan avant chirurgie valvulaire, etc.). Les résultats de l'angiographie étaient cotés par les cardiologues selon l'échelle AHA (*American Heart Association*) de 0 à 15 (0 pour les sujets sains, et de 1 à 15 pour le niveau d'obstruction des coronaires), ou selon le nombre de blocs coronariens atteints (0 à 3). Outre l'examen médical et dentaire complet (CAO, poches : cf l'enquête supra), les sujets subissaient un ECG et un dosage des marqueurs de l'inflammation (CRP, fibrinogène, SAA, taux de polynucléaires). Les caractéristiques sociales et éducatives relevées étaient les mêmes que dans la première enquête ; en outre était noté le BMI, qui permettait de dire si tel sujet était atteint de surpoids (pour les valeurs de BMI supérieures à 26) ; on notait aussi la présence d'un diabète, le niveau de cholestérol, la tension artérielle, les habitudes tabagiques (évaluées ici en paquets – années selon les méthodes habituelles).

RÉSULTATS PRINCIPAUX

Concernant la première enquête, un modèle de régression logistique fut appliqué à l'ensemble de l'échantillon ; dans ce modèle la variable dichotome déterminée était

la maladie cardiaque ou son absence. Un ensemble d'autres variables candidates (tableau 1) étaient introduites dans l'analyse : la profondeur de poches, et diverses autres potentiellement confondantes (tabac, HTA...).

Ce modèle de régression établit que le fait de ne jamais subir de détartrage et la profondeur de poche sont des variables hautement déterminantes auxquelles s'attache un risque ; ainsi l'*odds ratio* OR représenté par la profondeur de poches est estimé à 2,289 (avec un intervalle de confiance IC à 95 % de 4,492-1,166). Ainsi l'*odds ratio* représenté par l'absence de détartrage est estimé à 2,082 (avec un intervalle de confiance de 4,236-1,023).

Variables déterminantes évaluées	Signification du coefficient de régression	OR	IC 95 %
Âge *	P = 0,638	1,020	1,106-0,940 (NS)
Études *	P = 0,678	0,948	1,217-0,739 (NS)
Stress *	P = 0,370	1,546	4,005-0,597 (NS)
C*	P = 0,153	0,911	1,035-0,802 (NS)
A*	P = 0,642	1,018	1,097-0,945 (NS)
O*	P = 0,105	0,913	1,019-0,817 (NS)
Profondeur poche	P = 0,016	2,289	4,496-1,166 (S)
Secu-mut*	P = 0,198	2,126	6,702-0,674 (NS)
Cigarettes*	P = 0,190	1,010	1,024-0,995 (NS)
Detjamais	P = 0,043	2,082	4,236-1,023 (S)
HTA *	P = 0,969	> 1	Indéterminé-0,000

Tableau 1 : Résultats de la régression logistique effectuée sur l'ensemble de l'échantillon – 1^{ère} enquête

Légende – Est fourni, pour chaque facteur étudié, un risque relatif estimé (sous forme d'OR). Celui-ci est indiqué avec son intervalle de confiance à 95 %. Toutes les variables ont été "forcées" à entrer dans le modèle. *In fine*, il ressort que la maladie parodontale (profondeur des poches parodontales) et le fait de ne jamais se faire détartrer sont associés à la pathologie cardiaque et apparaissent comme des facteurs de risque pour cette dernière (IC 95 % entièrement situé au-dessus de la valeur 1).

* Les autres variables ne constituent pas des facteurs de risque significatifs.

Dans la deuxième enquête, les cas étaient des patients avec coronaropathie obstructive confirmée à l'angiographie ; les témoins ne présentaient aucune coronaropathie obstructive à l'angiographie.

Pour cette deuxième série, une régression logistique ajustée sur l'âge, le sexe, les habitudes tabagiques, la dyslipidémie, le surpoids, le diabète et la catégorie socio-professionnelle, montrait que la profondeur de poche représentait un facteur de risque de la maladie coronaire avec un OR de 2,37 (95 % IC 3,93-1,43).

Cette enquête spécifie en outre les faits suivants :

- 1 – Il existe une corrélation statistiquement significative entre profondeur de poche et taux des métabolites de l'inflammation (CRP, SAA, fibrinogène, polyneutrophiles).
- 2 – Il existe une corrélation statistiquement significative entre le nombre de vaisseaux obstrués et ces métabolites ou marqueurs.
- 3 – Il existe une corrélation statistiquement significative entre profondeur de poche et nombre de vaisseaux obstrués (score AHA, ou nombre de vaisseaux coronariens atteints).

Une modélisation statistique (corrélations partielles) montre que la liaison "profondeur de poches – nombre de vaisseaux coronariens atteints" est dépendante du taux de CRP.

DISCUSSION

L'hypothèse d'un lien entre maladies parodontales et maladies cardio-vasculaires est corroborée par l'ensemble des recherches effectuées par notre équipe, une mention particulière étant faite pour les coronaropathies stables de type obstructif.

Les acquisitions faites par nos recherches vont donc dans le même sens que les travaux de Mattila et coll (1989, 1993, 2000), de Stefano et coll (1993), Garcia et coll (1998), Beck et coll (1996, 1999), Lopez et coll (2002), ainsi que Arbes et coll (1999).

Dans l'ensemble de ces recherches nous avons considéré un grand nombre de variables confondantes potentielles. Il eut été impossible, dans cette configuration, de procéder à des analyses stratifiées. La régression logistique, analyse multivariée, apparaît à beaucoup d'épidémiologistes à même de réaliser ces "ajustements" ou "neutralisations" sur les variables potentiellement confondantes (Fallissard 1998).

Dans nos recherches, les facteurs classiques de risque (ainsi le tabac) ne sont pas toujours "apparus" comme statistiquement significatifs : cela peut être dû au "manque de puissance" ; étant entendu qu'*a contrario*, dans la régression logistique, le facteur maladie parodontale pèse très lourd et capte une grande part de la significativité.

Il est frappant de constater que deux études menées à plus de deux ans de distance, et sur des échantillons de population différents, aboutissent pratiquement à la même quantification du risque. Dans la première étude, la profondeur de poche est liée à un OR de 2,28 et dans la deuxième étude à un OR de 2,32.

Cela étant, la nature du lien entre maladie parodontale et maladie coronarienne reste à préciser.

Les études entreprises chez les patients angiographiés mettent en évidence le lien entre maladie parodontale et atteinte coronarienne obstructive. Étant entendu, d'après les données récentes de la cardiologie, que l'angiographie, si elle révèle l'obstruction coronarienne, peut aussi être négative alors qu'une souffrance ischémique du myocarde est présente (Bongiardini et Bairey 2005).

C'est la poche parodontale, avec toutes ses conséquences inflammatoires, plutôt que la perte d'attache, qui est l'indicateur exprimant le mieux le risque (données comparatives non encore publiées).

La maladie parodontale et les marqueurs de l'inflammation sont liés, comme l'avaient déjà indiqué Ebersole et coll (1997). On sait aussi grâce à Mattila et coll (2002) que le traitement parodontal diminue le taux de CRP systémique. Dans cette optique, nous avons montré que la liaison entre sévérité de la maladie parodontale et nombre de vaisseaux obstrués s'exprime via le taux de CRP (cf résultats des corrélations partielles). Que le taux de CRP circulant – et donc la réponse inflammatoire lors de pathologies chroniques – soit un élément fondamental de la physiopathologie des coronaropathies obstructives est de plus en plus admis. Citons par exemple une preuve indirecte – mais éloquente – apportée par Kinjo et coll. Cette étude japonaise a montré que, chez des patients souffrant d'un infarctus du myocarde récent, l'administration de statine influence favorablement la mortalité. C'est sur les patients à taux de CRP élevé que le traitement par statine montre toute son efficacité. Ceci est en faveur d'un effet anti-inflammatoire de ces traitements et du rôle majeur de l'inflammation dans les coronaropathies obstructives.

D'autres aspects et d'autres médiateurs de la réaction inflammatoire peuvent être impliqués dans les phénomènes que nous étudions. Enfin le rôle de facteurs tiers de type génétique favorisant en particulier la réponse inflammatoire ne peut être exclu (cf les hypothèses de Beck et al 1996, Offenbacher 1996).

Variabes entrées dans le modèle	Odds Ratio (OR)	IC 95 %
Profondeur de poches	2.27	3.93 – 1.43 (S)
Diabète	0.99	5.16 – 0.70 (NS)
Hypertension	0.98	2.04 – 0.77 (NS)
Sexe	0.91	3.08 – 0.33 (NS)
Paquets / année	1.91	11. – 0.98 (NS)
Âge	1.26	12. – 0.95 (NS)
Statut socio-économique	1.01	1.28 – 0.65 (NS)
Dyslipidémie	0.67	1.64 – 0.27 (NS)
Surpoids	0.47	1.20 – 0.18 (NS)

Tableau 2 – Rôle de la profondeur de poche parmi d'autres facteurs de risque potentiels . Régression logistique. 2^e enquête

Légende – On fait entrer la profondeur de poches dans le modèle de régression logistique avec d'autres facteurs de risque potentiels et "confondants". Seule la profondeur de poche représente un risque (OR) significatif.

Marqueurs de l'inflammation	Profondeur de poche (échantillon total) N = 131	
	r	p
CRP	0,796	< 0.001
SAA	0,730	< 0.001
Fibrinogène	0,738	< 0.001
Neutrophiles	0,530	< 0.001

Tableau 3 – Résultats des calculs du coefficient de corrélation (Pearson) entre profondeur de poche et taux des métabolites de l'inflammation.

Légende – La corrélation entre profondeur de poche et métabolites de l'inflammation respectivement considérés dans l'étude est toujours hautement significative.

		Corrélations simples sur l'échantillon total (N = 131)			
	(PP) P. Poche	CRP	SAA	Fib	Neutro
Nb de blocs coronaires atteints (0, ou 1 à 3)	r=0.605 p=0.000	r=0.680 p<0.001	r = 0.676 p. < 0.001	r=0.801 p<0.001	r=0.723 p<0.001
Score AHA (0, ou 1 à 15)	r=0.582 p=0.000	r=0.621 p<0.001	r = 0.631 p< 0.001	r=0.727 p< 0.001	r= 0.675 p< 0.001
		Corrélations partielles sur échantillon total (N = 131) (PP) P. Poche			
Nb de blocs coronaires atteints (0, ou 1 à 3)		A) Blocs coronaires. PP/CRP r=0.140 p>0.05		B) Blocs coronaires. PP/fib r=0.093 p>0.05	
Score AHA (0, ou 1 à 15)		C) AHA score.PD/Fib constant r= 0,119 p>0.05			

Tableau 4 – Relations entre profondeur de poche, métabolites de l'inflammation et nombre de vaisseaux atteints.

Légende – Les données indiquent une corrélation positive entre le score AHA, ou le nombre de blocs coronaires atteints, et le niveau des métabolites inflammatoires (toujours à $p \pm 0.00$).

Les corrélations partielles montrent que lorsque le niveau des métabolites inflammatoires est contrôlé ou ajusté, la corrélation entre pathologie coronarienne et profondeur de poche n'est plus significative. Ce qui signifie que, dans ces cas, la relation entre profondeur de poche et pathologie coronarienne dépend des médiateurs de l'inflammation.

Dans ce tableau sont seulement mentionnées les corrélations partielles indiquant un tel modèle.

BIBLIOGRAPHIE

1. Arbes SJ Je, Slade GD, Beck J. – Association between extent of periodontal attachment loss self reported history of heart attach : an analysis of NHAN data. *J. dent. Res.*, 1999, 78 (12), 1777-1782
2. Beck J, Garcia R, Heiss G, Vokonas PS, Offenbacher S. – Periodontal disease and cardiovascular disease. *J. Periodont.*, 1996, 67 (suppl. 10), 1123-1137
3. Beck J, Pankow J, TyrderR HA, Offenbacher S. – Dental infections and atherosclerosis. *Amer. Heart. J.*, 1999, 138, 528-533
4. Bongiardini R, Bairey CN. – Angina with "normal" coronary atherosclerosis. A changing philosophy. *J. Amer. med. Ass.*, 2005, 26, 477-484
5. De Stefano F, Anda R, Kahn H, Williamson D, Russel C. – Dental disease and risk of coronary heart disease and mortality. *Brit. Med. J.*, 1993, 306, 6886-6891
6. Ebersole JL, Machen RL, Steffen H, William D. – Systemic acute phase reactants, C reactive protein and haptoglobin in adult periodontities. *Clin. Exp. Immunol.*, 1997, 107, 347-352
7. Fallissard B. – Comprendre et utiliser les statistiques dans les sciences de la vie. Éd. Masson, Paris, 1998
8. Garcia R, Krall E, Vokonas P. – Periodontal disease and mortality from all causes in VA dental longitudinal study. *Ann. Periodont.*, 1998, 3 (1), 3404-3449
9. Howel H, Ridkers P, Ajani U, Hennekens C, Christen W. – Periodontal disease and risk of subsequent cardiovascular disease in US male physicians. *J. Amer. Cardiol.*, 2001, 37, 4450-4454
10. Hujoel P, Drangsholt M, Spiekerman C, De Rouen T. – Pre-existing cardiovascular disease and periodontitis : a follow up study. *J. dent Res.*, 2002, 81 (3), 186-191
11. Jorshipura KJ, Rimm EB, Douglass CW, Trichopoulos D, Aschiero A, Willet WC. – Poor oral health and coronary heart disease. *J. dent Res.*, 1996, 75, 1631-1636
12. Kinjo K, Sato H, Sakata Y, Nakatani D, Mizuno H, Shimizu M, Nischino M, Ito H, Tanouchi J, Nanto S, Hori M. – Relation of C reactive protein and one year survival after acute myocardial infarction with versus without statin therapy. *Amer. J. Cardiol.*, 2005, 96, 617-621
13. Loë H, Silness J. – Periodontal disease in pregnancy. *Acta Odontol. Scand.*, 1963, 25, 533-534
14. Lopez R, Oyarzun H, Naranjo C, Cumsille J, Ortiz M, Baelum V. – Coronary heart disease and periodontitis. A case control study in Chilean Adults. *J. clin. Periodont.*, 2002, 29, 468-473. Creation in *J. Clin. Periodontol.*, 2002, 29, 788
15. Mackenzie R, Milard H. – Interrelated effects of diabetes arteriosclerosis and calculus on alveolar bone. *J. Amer. dent. Assoc.*, 1963, 66, 192-198
16. Mattila K, Asikainen S, Wolf J, Jouisimies-Somer H, Valtonen V, Nieminen M. – Age, dental infections and coronary heart disease. *J. dent. Res.*, 2000, 79, 756-760

17. Mattila K, Nieminen MS, Valtonen V, Ras VP, Kesaniemi YA, Syrjala SL, Jungell PS, Isoluoma M, Hietaniemi K, Jokinen MJ. – Association between dental health and acute myocardial infarctions. *Brit. Med. J.*, 1989, (25) 298, 779-781
18. Mattila K, Valle M, Nieminen M, Valtonen V, Hietaniemi K. – Dental infections and coronary atherosclerosis. 1993, *103*, 205-211
19. Mattila K, Vesanen M, Valtonen V, Nieminen M. – Effect of treating periodontitis on C reactive protein levels : a pilot study. *Brit. med. Coun. Inf. Dis.*, 2002, 2, 30-35
20. Nery E, Meister F, Ellinger R, Eslami A, Mc Namara T. – Prevalence of medical problems in periodontal patients obtained from three different populations. *J. Periodont.*, 1987, 58, 564-568
21. Offenbacher S. – Periodontal diseases : pathogenesis. World Workshop in periodontology. *Ann. Periodont.*, 1996, 821-879
22. Pettenati-Soubayroux I, Paganelli F, Sedarat C, Boëtsch G, Bonfil JJ. – Association entre pathologie parodontale et maladie cardio-vasculaire. *J. Periodont.*, 2004, 23, 257-264
23. Ramfjord S. – Indices for prevalence and incidence of periodontal disease. *J. Periodont.*, 1959, 30, 51-55