

## Article original

# Inflammation buccale et accidents vasculaires cérébraux ischémiques non fatals

Arnaud Lafon<sup>1,2,\*</sup>, Stéphane Tala<sup>3</sup>, Valérie Lafon<sup>4</sup>, Victorin Ahossi<sup>1</sup>, Patrick Larras<sup>1</sup>, Cécile Châtel<sup>1</sup>, Daniel Perrin<sup>1</sup>, Yannick Béjot<sup>5</sup>, Maurice Giroud<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Service d'Odontologie, Hôpital général, Dijon, France

<sup>2</sup> Unité fonctionnelle de Chirurgie buccale, Pôle d'Odontologie, Hôpital Maison blanche, Reims, France

<sup>3</sup> Faculté de Médecine, consultant indépendant en biostatistiques, Nancy, France

<sup>4</sup> Hôpital Trousseau, Chambray-lès-Tours, France

<sup>5</sup> Registre dijonnais des AVC, EA4184, Service de Neurologie, Dijon, France

(Reçu le 7 juin 2013, accepté le 19 juin 2013)

**Mots clés :**  
accident vasculaire  
cérébral / paramètres  
lipidiques / risque /  
inflammation buccale /  
perte osseuse

**Résumé – Objectif :** L'inflammation buccale pourrait constituer un facteur de risque des accidents vasculaires cérébraux d'origine ischémique (AVCI). L'objectif de notre étude est de rechercher un lien entre inflammation buccale et survenue d'AVCI non fatals, sans séquelle motrice ou cognitive (NIH < 1 et Rankin < 1) et marqueurs biologiques pro-athéromateux. **Matériel et méthodes :** Une étude observationnelle de type cas-témoins portant sur 48 cas d'AVCI et 47 patients témoins a été conduite au CHU de Dijon. Un examen clinique odontologique et un panoramique dentaire ont été effectués un mois après l'AVCI. Les données biologiques recueillies le jour de l'AVCI (C-reactive protein ou CRP, triglycérides, HDL, LDL, glycémie) ont été analysées. Les facteurs de risque vasculaires ont été relevés. Nous avons estimé les odds ratios (OR) après ajustement sur l'âge et le sexe. Les patients édentés et ayant une récurrence d'AVC, avec antécédents d'immunosuppression, de cancer, de syndrome infectieux ou inflammatoire systémique autre que l'inflammation buccale ont été exclus. **Résultats :** Les patients des deux groupes étaient comparables sauf pour l'hypertension artérielle qui était plus fréquente chez les cas d'AVCI (50 % vs. 17 % ;  $p = 0,014$ ). En analyse multivariée, le risque de développer un AVCI est plus élevé en cas d'atteinte parodontale sévère par rapport à une atteinte parodontale faible (OR = 5,57 ; [IC<sub>95</sub> % : 1,6–18,5]). L'indice CAOD était significativement plus important chez les cas d'AVCI (OR = 4,37 ; [IC<sub>95</sub> % : 1,78–10,7]). Un taux de CRP supérieur à 5 mg/l était aussi associé à la survenue des AVCI (OR = 5,6 [IC<sub>95</sub> % : 2–15,7]). L'analyse de la population de l'étude montrait une CRP ( $p < 0,001$ ) et des triglycérides ( $p = 0,001$ ) augmentés alors que les taux d'HDL étaient diminués ( $p = 0,0056$ ) chez les patients atteints de parodontite sévère par rapport à ceux atteints d'une maladie parodontale faible ou absente. **Conclusion :** Les résultats suggèrent l'existence d'un lien entre l'inflammation buccale et la survenue d'un AVCI. Un profil lipidique et inflammatoire favorisant l'athérome a été constaté chez les patients atteints d'une atteinte parodontale sévère. Le rôle de l'inflammation buccale dans les processus de l'athérosclérose est évoqué. Chez les patients avec une atteinte parodontale, la recherche de marqueurs biologiques favorisant l'athérosclérose pourrait permettre de contribuer à la prévention des AVCI.

**Key words:**  
stroke / lipid  
parameters / risk / oral  
inflammation / bone  
loss

**Abstract – Oral inflammation and occurrence of non-fatal ischemic strokes. Objective:** Oral inflammation has been described as a presumed risk factor of stroke with ischemic origin. The objective of this study was to investigate the link between oral inflammation, occurrence of non-fatal ischemic strokes without motor or cognitive sequelae (NIH < 1 and Rankin < 1) and pro-atherosclerotic biomarkers. **Materials and methods:** A retrospective observational study of 48 cases of ischemic stroke and 47 control patients was conducted at the University Hospital of Dijon. A clinical dental examination and dental panoramic were performed one month after the ischemic stroke. Biological data collected on the day of the ischemic stroke (C-reactive protein or CRP, triglycerides, HDL, LDL, glucose) were analyzed. The vascular risk factors were identified. We estimated the odds

\* Correspondance : arnaud\_lafon01@etu.u-bourgogne.fr

ratios (ORs) after adjusting for age and sex. Edentulous patients with recurrent stroke, with a history of immunosuppression, cancer, an infectious or systemic inflammatory syndrome other than oral inflammation, were excluded. **Results:** Patients in both groups were comparable except for hypertension, which was more common in the 48 cases of ischemic stroke (50% vs. 17%,  $p = 0.014$ ). In multivariate analysis, we found a higher risk of ischemic strokes in the case of severe periodontal disease compared to low periodontal disease (OR = 5.57; [95% CI: 1.6–18.5]). The DMFT index was significantly higher in ischemic stroke cases (OR = 4.37; [95% CI: 1.78–10.7]). Rates greater than 5mg/l CRP were also associated with the occurrence of ischemic strokes (OR = 5.6 [95% CI: 2–15.7]). The analysis of the entire study population showed an increased CRP ( $p < 0.001$ ) and increased triglycerides ( $p = 0.001$ ) while HDL levels decreased ( $p = 0.0056$ ) in patients with severe periodontitis compared to patients with low or no periodontal disease. **Conclusion:** These results suggest the existence of a link between oral inflammation and the occurrence of ischemic stroke. A lipid and inflammatory profile favouring atheroma was found in patients with severe periodontal disease. The role of oral inflammation in the process of atherosclerosis is evoked. In patients with periodontal disease, the search for biomarkers favouring atherosclerosis could help contribute in the prevention of ischemic strokes.

## Introduction

Les maladies parodontales et l'athérosclérose sont des maladies inflammatoires fréquentes qui touchent jusqu'à 90 % de la population [1, 2]. Les accidents vasculaires cérébraux ischémiques (AVCI) sont responsables de 150 000 décès par an en France. Ils représentent la première cause de handicap moteur et la troisième cause de mortalité devant les infarctus du myocarde [3]. Bien que les principaux facteurs de risque des AVCI soient connus (hypertension artérielle, tabac, diabète, arythmie, cholestérol, sexe, âge), 9 % environ restent sans étiologie connue. Les facteurs de risque des AVCI ne sont pas tous validés à ce jour [4]. Le facteur de risque vasculaire athéromateux représenté par la maladie parodontale a été suspecté par quelques études épidémiologiques [5–8]. Plusieurs études récentes cas-témoins [9–12], études de cohortes [13–19], études longitudinales et transversales [20, 21] ont permis d'établir un lien bien documenté entre la survenue des AVCI et les parodontites.

Les mécanismes d'action liant l'inflammation buccale et l'athérosclérose dans la survenue des AVCI restent méconnus. Une des hypothèses, objet de nombreux travaux de recherche, porte sur le déclenchement de la réponse inflammatoire. En effet, l'inflammation favorise la survenue et la récurrence des pathologies athéromateuses [22, 23]. Dans la maladie parodontale, et l'inflammation buccale en général, cette réponse est le fait des lipopolysaccharides (LPS) présents dans la membrane des bactéries Gram négatif. Le parodonte représente une « porte d'entrée » pour les agents infectieux parodontaux tels que *Actinobacillus actinomycetemcomitans* et *Porphyromonas gingivalis* qui ont la capacité d'envahir les cellules épithéliales. Après leur internalisation, ces bactéries à majorité Gram négatif sont capables de franchir la membrane cytoplasmiques des cellules adjacentes entraînant une bactériémie [24] et une élévation des paramètres inflammatoires. On observe ainsi une augmentation de la CRP induite par la stimulation de l'interleukine 1-beta (IL1-beta) ou du TNF alpha [25, 26] par le LPS. La CRP, tout comme le cholestérol, représente une donnée biologique importante en neurologie car elle favoriserait le

développement de l'athérosclérose [27] et la survenue des AVCI. Une CRP supérieure à 2 mg/l multiplie par 5,6 le risque de morbidité des AVCI [28]. Elle représente un biomarqueur prédictif des maladies cardiovasculaires [29, 30].

Cette étude cas-témoins cherche à étudier le lien entre la maladie parodontale et la survenue des AVCI en évaluant de façon précise l'inflammation buccale et des marqueurs biologiques pro-athéromateux.

## Matériel et méthodes

L'étude cas-témoins a été intégrée au registre des AVC du CHU de Dijon et réalisée au sein du groupe de recherche odontologique intitulé « maladie parodontale et maladies vasculaires » affilié à l'équipe d'accueil de l'Université de Bourgogne EA-4184. Elle a été agréée par le comité de protection des personnes. Les témoins, adressés par leur chirurgien-dentiste pour un acte de chirurgie orale dans le service d'Odontologie du CHU de Dijon ont été pré-inclus au cours de leur première consultation. Ils devaient être munis d'un panoramique dentaire datant de moins de 3 mois effectué au CHU de Dijon par le même opérateur et le même appareil de radiographie ; ils ont alors été informés des objectifs de l'étude. Après vérification des critères d'inclusion, une fiche de consentement leur a été fournie. L'inclusion définitive était validée au deuxième rendez-vous au moment de l'unique visite spécifique de l'étude correspondant au jour de leur intervention de chirurgie orale. Les témoins inclus n'avaient pas eu d'extraction dentaire ou de détartrage dans les 8 jours avant l'inclusion. Le prélèvement de sang (environ 5 ml) a été effectué à jeun par l'investigateur le jour de l'inclusion définitive avant leur intervention. L'examen dentaire et l'interprétation du panoramique dentaire ont été ensuite analysés.

Les cas ont été sélectionnés lors de leur hospitalisation au sein de l'unité des « Urgences neuro-vasculaires » du CHU de Dijon après leur AVCI qui devait se définir comme « un développement rapide de signes localisés ou globaux de dysfonctions cérébrales avec des symptômes dont la durée est supérieure à 24 heures sans autre cause apparente qu'une origine

vasculaire » (ICD 10 : I63.0-9). La nature ischémique était confirmée sur l'imagerie cérébrale par un neurologue spécialiste de la prise en charge des AVC. Les cas inclus n'avaient pas ou peu de séquelles motrices (Rankin < 1, NIH < 1). Ils étaient inclus de façon définitive au cours de leur examen de contrôle neurologique 1 mois après leur AVCI lorsque le panoramique dentaire et l'examen clinique odontologique avaient été effectués.

Initialement, 122 patients avaient été recrutés de mars 2008 à septembre 2012. 11 patients témoins et 16 patients AVC n'étaient pas venus à leur deuxième rendez-vous pour l'inclusion définitive. Au total, ont été inclus 48 cas et 47 témoins majeurs. Les patients ont été appariés en fonction du sexe et de l'âge. Pour être inclus, les patients devaient avoir au moins une prémolaire ou une molaire en bouche. Les critères de non inclusion des cas et des témoins étaient les patients ayant déjà eu un AVC, un antécédent de cancer de la cavité buccale, un cancer en activité de moins de 5 ans ou une immunodépression. Ont été exclus les patients présentant un syndrome infectieux ou inflammatoire systémique ou d'organe non lié à la maladie parodontale, une prise d'antibiotiques 15 jours avant le prélèvement, de corticoïdes ou d'anti-inflammatoire non stéroïdien, ou de salicylé à dose anti-inflammatoire au cours des 8 jours précédents la prise de sang. Les patients présentant une démence, une maladie psychiatrique ne leur permettant pas de comprendre le protocole ont été aussi exclus.

### Données épidémiologiques

Les principaux facteurs de risque des AVCI ont été relevés comme les antécédents d'hypertension artérielle, un diabète, un infarctus du myocarde, une arythmie cardiaque et les pathologies athéromateuses. Le sexe, l'âge, le niveau d'étude, l'indice de masse corporelle, la consommation de tabac, d'alcool et les traitements en cours ont été également pris en compte.

### Examen bucco-dentaire

L'examen du parodonte (sondage) et des dents a été effectué de façon précise grâce à un examen clinique et radiographique. Les données des cas et des témoins ont été recueillies par deux odontologues et retranscrites sur un cahier d'observation. Concernant les données cliniques, le degré d'atteinte parodontale, principal critère d'évaluation de l'étude, était évalué par la perte d'attache (PA). La parodontite a été estimée par la perte d'attache (PA) mesurée cliniquement avec une sonde parodontale millimétrique en relevant 4 sites sur chaque dent. Trois groupes d'atteinte ont été définis en fonction du niveau de perte d'attache : groupe d'atteinte parodontale faible ou absente ( $PA < 2$  mm), groupe d'atteinte parodontale modérée ( $2 < PA < 5$  mm) et groupe d'atteinte parodontale sévère ( $PA > 5$  mm). Le nombre de dents (D), cariées (C), absentes (A) et obturées (O) (indice CAOD), l'indice de plaque, l'indice gingival de Löe et Silness, le pourcentage des poches supérieur

à 5 mm et le pourcentage des sites saignants au sondage étaient également notés. Les données radiographiques ont permis de relever la perte osseuse sur la molaire ou la prémolaire la plus atteinte. La perte osseuse a été mesurée en millimètre en prenant chaque fois en compte le niveau osseux le plus bas visualisé autour de la racine et la ligne amélo-cémentaire.

### Données biologiques

Les examens biologiques de tous les patients de l'étude ont été réalisés par le laboratoire du CHU de Dijon en technique de routine. Il a été analysé les taux de CRP exprimés en mg/L, de cholestérol, triglycérides, lipoprotéines (HDL, LDL) et glycémie exprimés en mmol/L.

### Analyse statistique

Toutes les analyses ont été réalisées avec la version SAS 9,2 (SAS Institute Inc, NC). Le seuil de signification 2-tailed était fixé à  $p < 0,05$ , avec les variables continues exprimées en moyenne  $\pm$  écart-type et les variables catégorielles exprimées en pourcentage. La comparaison des caractéristiques de base a été réalisée avec le test t de Student, le test de Chi-2 et le test de Kruskal-Wallis si nécessaire. Les variables d'ajustement dans nos modèles étaient ajustées : au sexe, à l'âge, au saignement au sondage, aux poches supérieures à 5 mm, à la perte osseuse, au taux de CRP, au nombre de dents absentes, au CAOD, à la maladie parodontale, à l'hypercholestérolémie, à l'hypertension artérielle, aux antécédents cardiovasculaires, à l'indice de masse corporelle (IMC), au diabète, à la consommation d'alcool et de tabac, à l'activité professionnelle. Les hypothèses de validité des modèles ont été soigneusement vérifiées. Toutes les covariables significatives ont été conservées dans les modèles multivariés finaux.

## Résultats

### Caractéristiques de base

Le Tableau I présente les caractéristiques de base de notre population. Les deux groupes d'étude sont comparables. L'ensemble de notre cohorte est âgé de 44 à 78 ans, l'âge moyen des cas n'étant pas significativement plus élevé que celui des témoins (60,2 ans versus 56,1 chez les témoins ;  $p = 0,06$ ). On note un état d'hypertension moindre chez les témoins (50 % chez les cas versus 17 % chez les témoins ;  $p = 0,014$ ).

Les résultats des données odontologiques montrent un état inflammatoire buccal nettement plus dégradé chez les cas d'AVCI par rapport aux témoins (Tab. I). Ainsi, les cas d'AVCI ont 3 fois plus de parodontite sévère (15 patients) que les témoins (5 patients ;  $p = 0,001$ ). Concernant l'indice gingival moyen, il est de 2,68 chez les cas d'AVCI vs. 2,17 chez les témoins. L'indice de plaque moyen (2,63 chez les cas vs. 2,12)

**Tableau I.** Caractéristiques de base démographique et odontologique de la population.  
*Table I. Baseline demographic characteristics of the population and dental.*

Variables	Cas AVCI (n = 48)	Témoins (n = 47)	Valeur de p
<b>Variables démographiques</b>			
Age (moyenne ± SD)	60,2 ± 11,8	56,1 ± 8,8	0,06**
Homme n, (%)	26 (54)	21 (44)	0,47
Profession n, (%)			
Brevet	16 (33)	22 (46)	
BAC +2	24 (50)	18 (38)	
BAC +5	8 (16)	7 (14)	0,39
Tabac n, (%)			
Non Fumeur	17 (35)	18 (38)	
Fumeur	19 (39)	10 (21)	
Ancien Fumeur	12 (25)	19 (40)	0,11
Activité physique n, (%)	19 (40)	27 (57)	0,14
Alcool n, (%)			
Non	18 (38)	27 (57)	
Oui	30 (62,5)	20 (42)	0,81
HTA n, (%)	24 (50)	8 (17)	0,014
Antécédents maladie cardio-vasculaire n, (%)	6 (12,5)	1 (2)	0,12
IMC > 25 n, (%)	32 (66)	26 (55)	0,35
Hérédité maladie cardiovasculaire n, (%)	20 (41)	25 (53)	0,35
Diabète n, (%)	9 (18)	2 (4)	0,058
<b>Variables odontologiques</b>			
Maladie parodontale n, (%)			
Absente PA < 2 mm	14 (31)	26 (56)	
Modérée 2 < PA < 5 mm	16 (35)	15 (32)	
Sévère PA > 5 mm	15 (33)	5 (10)	0,001
% de poches > 5 mm n, (%)			
0-5 %	19 (42)	30 (65)	
> 5 %	26 (57)	16 (34)	0,04
% saignement au sondage n, (%)			
Présent	39 (88)	31 (67)	
Absent	5 (1)	15 (32)	0,003
Perte osseuse			
0 à 19 % : n, (%)	28 (58)	38 (81)	
> 20 % : n, (%)	20 (41)	9 (19)	0,003
Perte osseuse moyenne (moyenne, ± SD)	18,1 ± 9	13,7 ± 6	0,007**
Dents absentes			
Faible 0 à 14 n, (%)	28 (58)	38 (80)	
Importante >14 n, (%)	20 (41)	20 (41)	0,03
Moyenne (moyenne, ± SD)	13,7 ± 10,4	8,6 ± 6,5	0,005**

**Tableau I.** Suite.  
Table I. Continued.

Variabiles	Cas AVCI (n = 48)	Témoins (n = 47)	Valeur de p
CAOD			
0 à 19 : n, (%)	22 (45)	37 (78)	
> à 20 : n, (%)	26 (54)	10 (21)	0,002
Moyenne (moyenne, ± SD)	18,1 ± 9,2	13,7 ± 6,4	0,007*
Foyers péri-apicaux : n, (%)	27 (57)	23 (48)	0,5
Indice gingival (moyenne, ± SD)	2,68 ± 0,94	2,17 ± 1,14	0,002*
Indice de plaque (moyenne, ± SD)	2,63 ± 1,01	2,12 ± 1,27	0,003*

p : valeur obtenue avec le test du Chi<sup>2</sup> de Mac Nemar.

\*p : valeur obtenue avec le test de Student.

PA : Perte d'Attache, IMC : Indice de Masse Corporelle, CAOD : Dents Cariées Absentes, Obturées.

et le score de l'indice CAOD (18,1 ± 9,2 par rapport aux témoins 13,7 ± 6,4 ;  $p = 0,007$ ) sont plus élevés chez les cas d'AVCI. La perte osseuse moyenne supérieure à 20 % sur la molaire ou sur la prémolaire la plus atteinte était significativement plus importante chez les cas d'AVCI (41 %) par rapport aux témoins (19 %) ( $p = 0,003$ ).

Les données biologiques (Tab. II) montrent un taux de CRP supérieur à 5 mg/l significativement plus important chez les cas d'AVCI (38 %) contre seulement 13 % chez les témoins ( $p = 0,013$ ), le taux moyen de CRP des cas d'AVCI était en moyenne de 6,9 ± 10,8 mg/l contre 3,2 ± 5 mg/l pour les témoins ( $p = 0,04$ ). La glycémie à jeun est significativement plus élevée chez les cas (6,15 mmol/l) que chez les témoins (5,47 mmol/l ;  $p = 0,003$ ). Sans être significatif, le bilan lipidique apparaît à risque d'athérosclérose chez les cas d'AVCI avec un taux moyen de cholestérol, de triglycérides et de LDL augmenté par rapport aux témoins.

#### Analyse en sous-groupes de l'atteinte parodontale

Une analyse en sous-groupes (Tab. III) des cas AVCI a montré que la perte osseuse augmentait de façon graduelle dans chacun des trois 3 groupes de parodontite (faible ou absente, modérée et sévère) avec par exemple une différence significative entre le groupe d'atteinte légère et le groupe d'atteinte sévère (31,6 ± 28 % vs. 63 ± 28 % ;  $p < 0,001$ ).

En réunissant toute la population de l'étude (cas et témoins) (Tab. IV) afin de faire un focus uniquement sur la maladie parodontale, nous constatons que la perte osseuse augmente graduellement dans les trois groupes de parodontite avec une différence significative entre le groupe d'atteinte légère (18,8 ± 22 % de perte osseuse) et le groupe d'atteinte sévère (60 ± 25 % de perte osseuse) ( $p < 0,0001$ ). Le même type d'analyse entre les trois groupes d'atteinte (Tab. V) montre une association graduelle des taux de CRP entre une parodontite faible ou absente et une parodontite modérée (1,85 ± 1,55 mg/l vs. 6,035 ± 12 mg/l ;  $p = 0,032$ ) et entre une

parodontite faible et une parodontite sévère (1,85 ± 1,55 mg/l vs. 10,8 ± 8,5 mg/l ;  $p < 0,001$ ). Les résultats montrent également une augmentation du taux de triglycérides dans le groupe d'atteinte parodontale sévère 1,83 ± 0,68 mg/l par rapport au taux de triglycérides du groupe d'atteinte parodontale faible 1,18 ± 0,52 mg/l ( $p = 0,001$ ) et enfin une baisse significative du taux de HDL (1,60 ± 0,57 mg/l pour le groupe d'atteinte parodontale sévère vs. 1,21 ± 0,28 mg/L) pour le groupe d'atteinte parodontale faible ( $p = 0,0056$ ). Cette association « dose-dépendante » liée au degré d'atteinte parodontale semble être un argument fort confirmant une association entre le niveau de l'inflammation buccale et le risque d'athérogénèse.

#### Estimation des odds ratios (OR)

L'estimation des OR (Tab. VI) ajustée au sexe et à l'âge a montré que la survenue des AVCI était très significativement augmentée en cas de maladie parodontale sévère (OR = 5,57 ; [IC<sub>95%</sub> : 1,6–18,5]). Le CAOD supérieur à 20 augmentait aussi le risque d'AVCI (OR = 4,37 ; [IC<sub>95%</sub> : 1,78–10,7]). La CRP > 5 mg/l et l'HTA étaient fortement associés au risque d'AVCI avec respectivement (OR = 18,54 ; [IC<sub>95%</sub> : 2,01–171,18]) et (OR = 12,56 ; [IC<sub>95%</sub> : 2,29–6,96]). Les covariables tel que l'âge, le sexe masculin, la consommation de tabac, la consommation d'alcool, la présence d'un diabète et le BMI supérieur à 25 kg/m<sup>2</sup> n'étaient pas associées significativement à la survenue d'AVCI.

#### Discussion

Les résultats de cette étude suggèrent un lien entre l'atteinte parodontale sévère et la survenue d'AVCI par l'intermédiaire d'une augmentation des marqueurs biologiques pro-athéromateux probablement induite par l'inflammation buccale. L'augmentation graduelle de la CRP en fonction du degré d'atteinte parodontale chez les patients AVCI évoque d'une part l'existence d'un lien entre ces deux covariables, et d'autre part souligne leurs rôles respectifs dans la survenue des AVCI. Cette

**Tableau II.** Données biologiques.  
Table II. Biological characteristics.

Variables	Cas AVCI (n = 48)	Témoins (n = 47)	Valeur de p
CRP mg/l n, (%)			
< 5	30 (62)	40 (76)	
> 5	18 (38)	6 (13)	0,01
CRP mg/l (moyenne, ± SD)	6,9 ± 10,8	3,2 ± 5	0,04*
Cholestérol mmol/l (moyenne, ± SD)	5,34 ± 1,2	5,15 ± 1,29	0,47*
Triglycérides mmol/l (moyenne, ± SD)	1,59 ± 0,69	1,37 ± 0,78	0,18*
LDL mmol/l (moyenne, ± SD)	3,2 ± 0,9	3,07 ± 1,1	0,29*
HDL mmol/l (moyenne, ± SD)	1,47 ± 0,49	1,50 ± 0,63	0,55*
Glycémie à jeun mmol/l (moyenne, ± SD)	6,15 ± 1,79	5,47 ± 1,14	0,003*

p : valeur obtenue par le test du Chi2 de Mac Nemar.

\*p : valeur obtenue par le test de Student.

**Tableau III.** Analyse en sous-groupes des cas d'AVCI : relation entre la perte osseuse, le pourcentage de poches > 5 mm et la perte d'attache (PA).

Table III. Subgroups analysis of cases of ischemic stroke: the relationship between bone loss, percentage of pockets > 5 mm and attachment loss.

	PA < 2 mm n = 14	2 < PA < 5 mm n = 16	PA > 5 mm n = 15	Valeur de p
Perte osseuse	31,6 (± 28)	61,3 (± 35)	63 (± 28)	= 0,01
% poche > 5 mm	3 (± 2,4)	5,7 (± 6,7)	22,6 (± 14,7)	< 0,0001

Test de Kruskal-Wallis.

**Tableau IV.** Analyse en sous-groupes de la population cas - témoins : relation entre la perte osseuse, le pourcentage de poches > 5 mm et la perte d'attache (PA).

Table IV. Subgroups analysis of cases of population based case-control: the relationship between bone loss, percentage of pockets > 5 mm and attachment loss.

	PA < 2 mm n = 40	2 < PA < 5 mm n = 30	PA > 5 mm n = 19	Valeur de p
Perte osseuse	18,8 (± 22)	48,5 (± 30)	60 (± 25)	< 0,0001
% poche > 5 mm	1,5 (± 2)	9,5 (± 9)	23,5 (± 17)	< 0,0001

Test de Kruskal-Wallis.

association retrouvée dans cette étude est confortée par le fait que les patients ont une moyenne d'âge peu élevée et n'ont pas de séquelles motrices ou cognitives. Dans les autres études, les résultats les plus significatifs liant l'atteinte parodontale à la survenue d'AVCI sont retrouvés pour des AVCI mortels chez des patients plus âgés [13, 15, 19]. Comme il est admis dans plusieurs études, nos résultats confirment aussi le rôle péjoratif de l'hypertension artérielle dans la survenue des ACV. Par ailleurs un bilan lipidique pro-athéromateux et pro-inflammatoire perturbé est retrouvé chez les patients de l'étude ayant une perte osseuse supérieure à 20 %.

### AVCI et inflammation du parodonte

Cette étude cas-témoins suggère que la parodontite est un facteur de risque indépendant de la survenue des AVCI dans une population n'ayant aucun syndrome infectieux documenté hormis une inflammation buccale. Les marqueurs cliniques de la parodontite témoignent d'un état inflammatoire plus important chez les patients atteints d'un AVCI. Les résultats montrent que l'association la plus importante est retrouvée avec l'atteinte parodontale la plus sévère. Ces résultats concordent avec ceux de l'étude de Grau et al. [9] qui montraient une

**Tableau V.** Analyse de la population cas - témoins : relation entre le niveau de perte d'attache parodontale et le bilan biologique.

Table V. Analysis of population-based case - control: the relationship between the level of periodontal attachment loss and biological assessments.

Variables	PA < 2 mm (1) n = 40	2 < PA < 5 mm (2) n = 30	PA > 5 mm (3) n = 19
CRP mg/l (moyenne, ± SD)	1,85 ± 1,55 p = 0,032 (1 vs. 2)	6,035 ± 12 p = 0,12 (2 vs. 3)	10,8 ± 8,5 p < 0,001 (1 vs. 3)
Triglycérides mmol/l (moyenne, ± SD)	1,18 ± 0,52 p = 0,39 (1 vs. 2)	1,56 ± 0,99 p = 0,039 (2 vs. 3)	1,83 ± 0,68 p = 0,001 (1 vs. 3)
HDL mmol/l (moyenne, ± SD)	1,60 ± 0,57 p = 0,049 (1 vs. 2)	1,41 ± 0,52 p = 0,16 (2 vs. 3)	1,21 ± 0,28 p = 0,0056 (1 vs. 3)
LDL mmol/l (moyenne, ± SD)	3,16 ± 0,84 p = 0,29 (1 vs. 2)	2,95 ± 1,21 p = 0,39 (2 vs. 3)	3,4 ± 1,03 p = 0,32 (1 vs. 3)
Glycémie mmol/l (moyenne, ± SD)	5,83 ± 1,5 p = 0,19 (1 vs. 2)	5,52 ± 1,33 p = 0,36 (2 vs. 3)	6,38 ± 1,91 p = 0,23 (1 vs. 3)
Cholestérol mmol/l (moyenne, ± SD)	5,34 ± 0,95 p = 0,12 (1 vs. 2)	4,82 ± 1,45 p = 0,076 (2 vs. 3)	5,45 ± 1,13 p = 0,68 (1 vs. 3)

PA : Perte d'attache ; CRP : C-reactive protein.

p : valeur obtenue avec le test de Student.

**Tableau VI.** Facteurs associés à l'AVCI.

Table VI. Confounding factors associated with ischemic stroke.

Variables odontologiques	OR (IC <sub>95</sub> %)	Valeur p
Saignement au sondage*	3,77 (1,23-11,52)	0,005
Site > 5*	2,57 (1,1-6)	0,005
Perte osseuse*	5,6 (2,1-15)	< 0,001
CRP > 5*	5,6 (2-15,7)	< 0,001
Dents absentes > 15*	3,02 (1,2-7,6)	0,05
CAOD > 20*	4,37 (1,78-10,7)	0,01
Maladie parodontale* (faible vs. sévère)	5,57 (1,6-18,5)	< 0,001
(faible vs. moyenne)	1,98 (0,76-5,1)	0,2

  

Facteurs	OR (IC <sub>95</sub> %)	Valeur p
Age	1,57 (0,45-5,22)	0,5
Sexe	0,52 (0,12-1,02)	0,7
Hypercholestérolémie	2,07 (0,92-4,64)	0,05
HTA*	4,8 (1,8-12,5)	< 0,001
Antécédents cardiovasculaires	0,15 (0,02-1,3)	0,05
Tabac	0,88 (0,38-2)	0,09
BMI	1,62 (0,71-3,7)	0,02
Diabète	5,1 (1,06-25)	0,005
Alcool	2,25 (0,99-5,12)	0,01
Activité professionnelle	1,83 (0,75-4,45)	0,2
Activité physique	1,54 (0,65-3,43)	0,6

\* Facteurs associés

OR : Odds Ratios ; site > 5 : poche supérieure à 5 mm ; CRP : C-reactive protein ; CAOD : Dents Cariées Absentes Obturées.

OR ajustés au sexe et l'âge (95 % d'intervalle de confiance)



association significative pour les individus ayant une perte d'attache supérieure à 6 mm (CAL > 6 mm ; OR = 4,34 [IC<sub>95</sub> % : 1,85–10,2]) ou avec ceux de l'étude de Kim *et al.* [31] qui montraient que l'association la plus importante était retrouvée pour les patients atteints d'une perte d'attache supérieure à 5 mm sur 73 % des sites (OR = 4,30 ; [IC<sub>95</sub> % : 2,27–8,16]). Les marqueurs cliniques de la parodontite montrent également que l'état inflammatoire est plus important chez les patients atteints d'un AVCI et l'indice gingival significativement plus élevé dans les cas d'AVCI. Nos résultats sont cependant en désaccord avec certains auteurs ne montrant pas d'association significative entre l'indice gingival et les cas d'AVCI [12, 14–16, 20, 21, 32].

Dans notre étude, l'augmentation de l'indice gingival chez les cas d'AVCI par rapport aux témoins, peut s'expliquer par la mise en place d'un traitement antiagrégant plaquettaire aussitôt après l'AVCI. Ce traitement, prescrit depuis 1 mois, peut effectivement augmenter artificiellement le saignement au sondage, et les valeurs de l'indice gingival. Cette augmentation de l'indice gingival est associée à une augmentation de l'indice de plaque ( $p = 0,003$ ). L'hygiène bucco-dentaire insuffisante n'est pas liée à un déficit moteur secondaire à l'AVCI mais reflète simplement l'état préexistant. Enfin, les patients inclus n'avaient pas de traitement anti-inflammatoire ou de traitement antibiotique qui pouvait modifier l'aspect clinique du parodonte ou les résultats biologiques.

### AVCI et perte osseuse

Comme dans l'étude de Dörfer *et al.* [10] montrant une association significative du risque augmenté d'AVC pour les individus ayant une perte osseuse supérieure à 5,5 mm (OR = 3,62 [IC<sub>95</sub> % : 1,58–8,28]), nos résultats montrent aussi une augmentation graduelle du risque d'AVCI en fonction de la perte osseuse (41 % des patients ayant un AVCI ont une perte osseuse supérieure à 20 % et 33 % des cas ayant un AVCI ont une parodontite sévère qui correspond à une moyenne de 63 % de perte osseuse). La perte osseuse que nous avons évaluée est certainement surestimée car elle est définie par le niveau de perte osseuse le plus important de la molaire ou de la prémolaire la plus atteinte. De plus, cette étude n'a pas été faite en double aveugle et a pu de ce fait contribuer à une surestimation des marqueurs cliniques des cas d'AVCI.

### AVC, inflammation buccale, CRP et lipides

Cette étude suggère que le taux de CRP, marqueur inflammatoire favorisant l'athérome, est plus important dans les cas d'AVCI. L'hypothèse d'une augmentation des médiateurs inflammatoires stimulés par les bactéries parodontogènes, et induisant entre autres une augmentation du taux de CRP [33, 34], semblent également confirmée par nos résultats. En effet, les marqueurs cliniques (IG, IP) et les marqueurs radiographiques

(perte osseuse supérieure à 20 %) de l'inflammation buccale suggèrent que l'augmentation de la CRP est liée à la présence de bactéries parodontogènes. Marqueur supposé favoriser l'athérome, cette CRP serait le lien entre l'inflammation buccale et la survenue de l'AVCI. En outre, rappelons que le traitement de la parodontite réduit le niveau de marqueur sérique de l'inflammation [28].

Ces résultats sont confortés par l'absence de syndrome infectieux ou inflammatoire documenté, hormis la maladie parodontale, dans les cas d'AVCI de cette étude. L'étude de l'ensemble de la population cas-témoins montre que, dans la maladie parodontale, l'augmentation du taux de CRP serait graduelle et fonction du degré de la perte osseuse comme cela a déjà été noté [35, 36]. L'augmentation du taux de la CRP chez les patients atteints de parodontite serait provoquée par l'augmentation des interleukines induites par l'inflammation buccale [37]. Nos résultats correspondent à ceux de l'étude de Kaptoge *et al.* [29] : l'augmentation du taux de CRP semble bien être un marqueur prédictif de la survenue d'un AVCI. Ridker *et al.* considèrent que la CRP pourrait être également un facteur prédictif pour les événements cardiovasculaires [38].

Comme Monteiro *et al.* l'avaient déjà constaté [39], nos résultats suggèrent qu'il y a un contexte lipidique particulier « à risque » d'athérosclérose (triglycérides augmentés et un taux moyen de HDL diminué) chez les patients atteints d'une parodontite sévère. Pour Pussinen *et al.*, A. actinomycetem-comitans diminuerait le taux de HDL ce qui augmenterait le risque de développer une athérosclérose [40]. Ceci conforte l'hypothèse de Ross qui a retrouvé un état biologique pro-inflammatoire et pro-athéromateux chez les patients atteints d'une parodontite sévère, illustrant ainsi le rôle de l'inflammation buccale dans l'athérogénèse [41].

### AVCI et dents extraites

La perte de plus de 15 dents semble constituer un facteur de risque significatif de développer un AVCI (OR = 3 [1,2–7,6] si perte dentaire > 15). Ces résultats sont en accord avec les données de la littérature qui montre une association forte entre le nombre de dents extraites et la survenue d'un AVCI [15–17,42,43]. Comme le suggère l'étude de Pihlstrom *et al.* [2], ces résultats s'expliquent par le fait que la perte dentaire est en majorité imputable à la maladie parodontale : elle peut donc être considérée comme l'évolution terminale d'un état inflammatoire.

### Limite de l'étude

Avec un échantillon de plus grande taille, les résultats auraient été sans doute plus pertinents. En effet, bien que statistiquement significatif, la force d'association reste modeste comparée aux études de Grau *et al.* et Sim *et al.* [9, 11] qui montrent une corrélation entre l'AVCI et l'atteinte parodontale



sévère avec des OR respectifs de 4,30 (IC<sub>95</sub> % : 2,27–8,16) et de 4,34 (IC<sub>95</sub> % : 1,85–10,2). Cependant, nos résultats sont d'autant plus robustes que le recrutement de témoins a été issu de la consultation de chirurgie orale. En effet, le risque de sélectionner des patients dont l'état bucco-dentaire est plus mauvais que celui de la population générale n'était pas négligeable. Enfin, le diabète, facteur de risque primordial des AVC et de la maladie parodontale, représente le biais majeur de notre étude. En effet il est corrélé de façon significative chez les cas d'AVCI (OR = 5,1).

## Conclusion

Les résultats de cette étude montrent, chez les patients ayant une atteinte parodontale sévère, l'existence probable d'un contexte inflammatoire et lipidique particulier (« à risque ») favorisant l'athérosclérose. Une étude récente confirme ces résultats : elle montre que le traitement de la maladie parodontale peut contribuer à réduire l'AVCI [44]. Compte tenu de la forte prévalence de la parodontite dans la population occidentale, ces données devraient faire partie de la prévention des pathologies athéromateuses dont les AVC. Néanmoins, d'autres études épidémiologiques et cliniques sont nécessaires pour clarifier la pathogénie et l'interrelation entre ces maladies inflammatoires. Il serait souhaitable de développer des indicateurs cliniques plus fiables et valides pour évaluer avec plus de précision la présence de maladies parodontales dans les études. Cela permettrait une harmonisation des critères de résultats et de renforcer leur validité.

**Remerciements :** Ce travail a été soutenu par la bourse Dentsply (année 2008) de la Société française de Chirurgie orale

**Conflits d'intérêt :** aucun

## Glossaire

AVCI : Accident Vasculaire Cérébral Ischémique.  
CAOD : Indice du nombre de Dents Cariées, Absentes et Obturées.  
DMFT : CAOD en anglais (Dental, teeth, child, decay, cavities, caries).  
PA : Perte d'attache.  
CRP : C-reactive protein.

## Références

- Chapple I. Potential mechanisms underpinning the nutritional modulation of periodontal inflammation. *J Am Dent Assoc* 2009;140:178-84.
- Pihlstrom BL, Michalowicz BS, Johnson NW. Periodontal diseases. *Lancet* 2005;366:1809-20.
- Bejot Y, Benatru I, Rouaud O, Fromont A, Besancenot JP, Moreau T, Giroud M. Epidemiology of stroke in Europe: geographic and environmental differences. *J Neurol Sci* 2007;262:85-8.
- Gorelick PB. New horizons for stroke prevention: PROGRESS and HOPE. *Lancet Neurol* 2002;149-56.
- Beck J, Garcia R, Heiss G, Vokonas PS, Offenbacher S. Periodontal disease and cardiovascular disease. *J Periodontol* 1996;67:1123-37.
- Mattila KJ, Nieminen MS, Valtonen VV, Rasi VP, Kesäniemi YA, Syrjälä SL. Association between dental health and acute myocardial infarction. *BMJ* 1989;298:779-81.
- DeStefano F, Anda RF, Kahn HS, Williamson DF, Russell CM. Dental disease and risk of coronary heart disease and mortality. *BMJ* 1993;306:688-91.
- Desvarieux M, Demmer RT, Rundek T, Boden-Albala B, Jacobs DR, Sacco RL, Papapanou PN. Periodontal microbiota and carotid intima-media thickness: the Oral Infections and Vascular Disease Epidemiology Study (INVEST). *Circulation* 2005;111:576-82.
- Grau AJ, Becher H, Ziegler CM, Lichy C, Buggle F, Kaiser C, Lutz R, Bültmann S, Preusch M, Dörfer CE. Periodontal disease as a risk factor for ischemic stroke. *Stroke* 2004;35:496-501.
- Dörfer CE, Becher H, Ziegler CM, Kaiser C, Lutz R, Jörss D, Lichy C, Buggle F, Bültmann S, Preusch M, Grau AJ. The association of gingivitis and periodontitis with ischemic stroke. *J Clin Periodontol* 2004;31:396-401.
- Sim SJ, Kim HD, Moon JY, Zavras AI, Zdanowicz J, Jang SJ, Jin BH, Bae KH, Paik DI, Douglass CW. Periodontitis and the risk for non-fatal stroke in Korean adults. *J Periodontol* 2008;79:1652-8.
- Pradeep AR, Hadge P, Arjun Raju P, Shetty SR, Shareef K, Guruprasad CN. Periodontitis as a risk factor for cerebrovascular accident: a case-control study in the Indian population. *J Periodont Res* 2010;45:223-8.
- Wu T, Trevisan M, Genco RJ, Dorn JP, Falkner KL, Sempos CT. Periodontal disease and risk of cerebrovascular disease: the first national health and nutrition examination survey and its follow-up study. *Arch Intern Med* 2000;160:2749-55.
- Joshiyura KJ, Hung HC, Rimm EB, Willett WC, Ascherio A. Periodontal disease, tooth loss, and incidence of ischemic stroke. *Stroke* 2003;34:47-52.
- Abnet CC, Qiao YL, Dawsey SM, Dong ZW, Taylor PR, Mark SD. Tooth loss is associated with increased risk of total death and death from upper gastrointestinal cancer, heart disease, and stroke in a Chinese population-based cohort. *Int J Epidemiol* 2005;34:467-74.
- Tu YK, Galobardes B, Smith GD, McCarron P, Jeffreys M, Gilthorpe MS. Associations between tooth loss and mortality patterns in the Glasgow Alumni Cohort. *Heart* 2007;93:1098-103.
- Heitmann BL, Gamborg M. Remaining teeth, cardiovascular morbidity and death among adult Danes. *Prev Med* 2008;47:156-60.
- Jimenez M, Krall EA, Garcia RI, Vokonas PS, Dietrich T. Periodontitis and incidence of cerebrovascular disease in men. *Ann Neurol* 2009;66:505-12.
- Holmlund A, Holm G, Lind L. Number of teeth as a predictor of cardiovascular mortality in a cohort of 7,674 subjects followed for 12 years. *J Periodontol* 2010;81:870-6.

20. Pow EHN, Leung KCM, Wong MCM, Li LSW, McMillan AS. A longitudinal study of the oral health condition of elderly stroke survivors on hospital discharge into the community. *Int Dent J* 2005;55:319-24.
21. Lee HJ, Garcia RI, Janket SJ, Jones JA, Mascarenhas AK, Scott TE, Nunn ME. The association between cumulative periodontal disease and stroke history in older adults. *J Periodontol* 2006;77:1744-54.
22. Lundberg AM, Hansson GK. Innate immune signals in atherosclerosis. *Clin Immunol* 2010;134:25-4.
23. Moutsopoulos NM, Madianos PN. Low-grade inflammation in chronic infectious diseases: paradigm of periodontal infections. *Ann N Y Acad Sci* 2006;1088:251-64.
24. Saito A, Inagaki S, Kimizuka R, Okuda K, Hosaka Y, Nakagawa T, Ishihara K. *Fusobacterium nucleatum* enhances invasion of human gingival epithelial and aortic endothelial cells by *Porphyromonas gingivalis*. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2008;54:349-55.
25. Paraskevas S, Huizinga JD, Loos BG. A systematic review and meta-analyses on C-reactive protein in relation to periodontitis. *J Clin Periodontol* 2008;35:277-90.
26. Noack B, Genco RJ, Trevisan M, Grossi S, Zambon JJ, De Nardin E. Periodontal infections contribute to elevated systemic C-reactive protein level. *J Periodontol* 2001;72:1221-7.
27. Xu M, Bi Y, Chen Y, Xu Y, Li M, Wang T. Increased C-reactive protein associates with elevated carotid intima-media thickness in Chinese adults with normal low density lipoprotein cholesterol levels. *J Atheroscler Thromb* 2013;in press.
28. D'Aiuto F, Parkar M, Andreou G, Suvan J, Brett PM, Ready D, Tonetti MS. Periodontitis and systemic inflammation: control of the local infection is associated with a reduction in serum inflammatory markers. *J Dent Res* 2004;83:156-60.
29. Kaptoge S, Di Angelantonio E, Pennells L, Wood AM, White IR, Gao P, Walker M, Danesh J. C-reactive protein, fibrinogen, and cardiovascular disease prediction. *N Engl J Med* 2012;367:1310-20.
30. Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation* 2001;103:1813-8.
31. Kim HD, Sim SJ, Moon JY, Hong YC, Han DH. Association between periodontitis and hemorrhagic stroke among Koreans: a case-control study. *J Periodontol* 2010;81:658-65.
32. Howell TH, Ridker PM, Ajani UA, Hennekens CH, Christen WG. Periodontal disease and risk of subsequent cardiovascular disease in U.S. male physicians. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:445-50.
33. Schenkein HA, Loos BG. Inflammatory mechanisms linking periodontal diseases to cardiovascular diseases. *J Periodontol* 2013;84:551-69.
34. Schenkein HA, Loos BG. Inflammatory mechanisms linking periodontal diseases to cardiovascular diseases. *J Clin Periodontol* 2013; 14(Suppl):51-69.
35. Romagna C, Dufour L, Troisgros O, Lorgis L, Richard C, Buffet P, Soulat G, Casillas JM, Rioufol G, Touzery C, Zeller M, Laurent Y, Cottin Y. Periodontal disease: a new factor associated with the presence of multiple complex coronary lesions. *J Clin Periodontol* 2012;39:38-44.
36. Yakob M, Meurman JH, Jogestrand T, Nowak J, Söder PO, Söder B. C-reactive protein in relation to early atherosclerosis and periodontitis. *Clin Oral Investig* 2012;16:259-65.
37. Ballou SP, Cleveland RP. Binding of human C-reactive protein to monocytes: analysis by flow cytometry. *Clin Exp Immunol* 1991;84:329-35.
38. Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14 719 initially healthy American women. *Circulation* 2003;107:391-7.
39. Monteiro AM, Jardini MAN, Alves S, Giampaoli V, Aubin ECQ, Figueiredo Neto AM. Cardiovascular disease parameters in periodontitis. *J Periodontol* 2009;80:378-88.
40. Pussinen PJ, Jauhiainen M, Vilkkuna-Rautiainen T, Sundvall J, Vesanen M, Mattila K, Palosuo T, Alfhan G, Asikainen S. Periodontitis decreases the antiatherogenic potency of high density lipoprotein. *J Lipid Res* 2004;45:139-47.
41. Ross R. Atherosclerosis is an inflammatory disease. *Am Heart J* 1999;138:419-20.
42. Shirohani T, Takahara T, Wada K, Matsushita Y, Ono K. Tooth loss and the incidence of ischemic stroke. *No To Shinkei* 2005;57:314-9.
43. Elter JR, Offenbacher S, Toole JF, Beck JD. Relationship of periodontal disease and edentulism to stroke/TIA. *J Dent Res* 2003;82:998-1001.
44. Lee YL, Hu HY, Huang N, Hwang DK, Chou P, Chu D. Dental prophylaxis and periodontal treatment are protective factors to ischemic stroke. *Stroke* 2013;44:1026-30