

Infarctus du myocarde et cavité buccale : la piste inflammatoire

Nicolas DANCHIN

Hôpital St Joseph, Paris, France

Fonds de recherche : Amgen, Astra-Zeneca, Bayer, BMS, Daiichi-Sankyo, Eli-Lilly, GSK, MSD, Novartis, Novo-Nordisk, Pfizer, Sanofi, Servier

Honoraires : Astra-Zeneca, BMS, IBSA Pharma, Novo-Nordisk, Servier, Socar

Ancien président du Conseil Scientifique de la CNAM-TS

Comprendre l'évolution de la maladie
coronnaire et le risque d'infarctus :
une évolution contre-intuitive

Cause de l'infarctus du myocarde

Occlusion aiguë,
généralement par un thrombus, d'une artère coronaire,
qui aboutit à une ischémie profonde de la zone
myocardique normalement alimentée par cette artère,
qui va perdre alors ses capacités contractiles.

Cause de l'infarctus du myocarde

Occlusion **aiguë**,

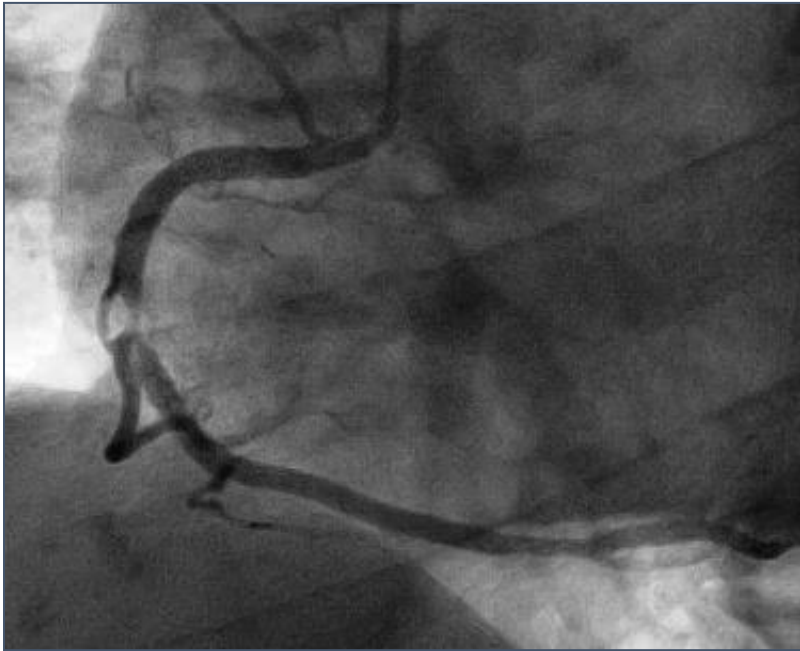
généralement par un thrombus d'une artère coronaire,

aboutissant à une ischémie profonde de la zone

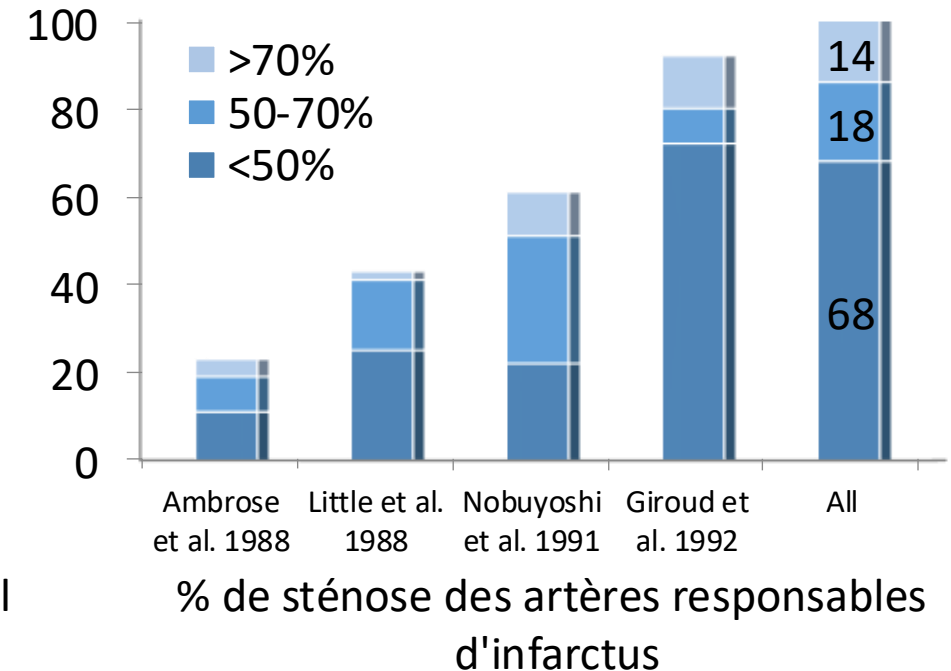
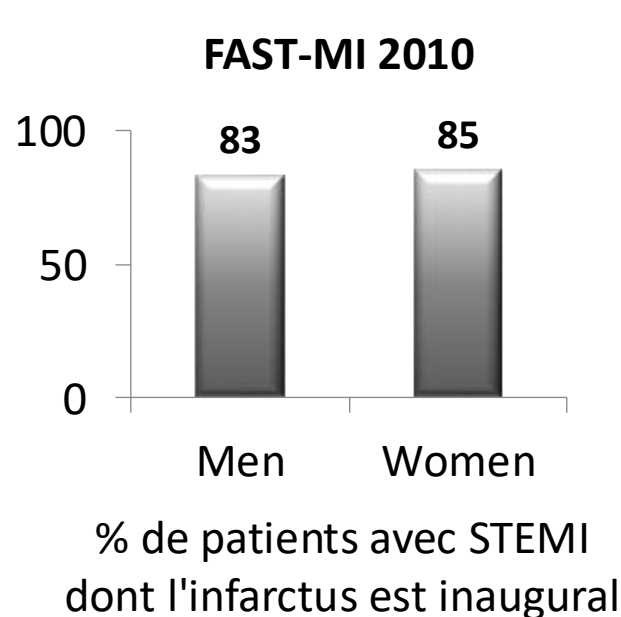
myocardique normalement alimentée par cette artère,

qui va perdre ses capacités contractiles

Maladie coronaire et infarctus du myocarde : quelles sont les situations les plus dangereuses ?

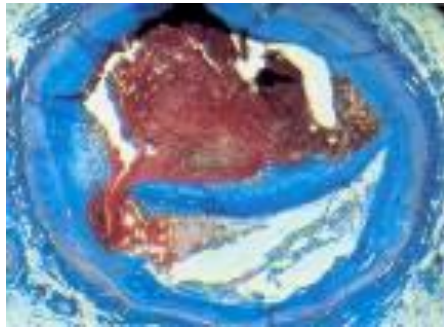


- Absence de complications chez les patients dont la sténose prévue pour une angioplastie est trouvée complètement occluse trois mois après la coronarographie diagnostique (5 % des cas)

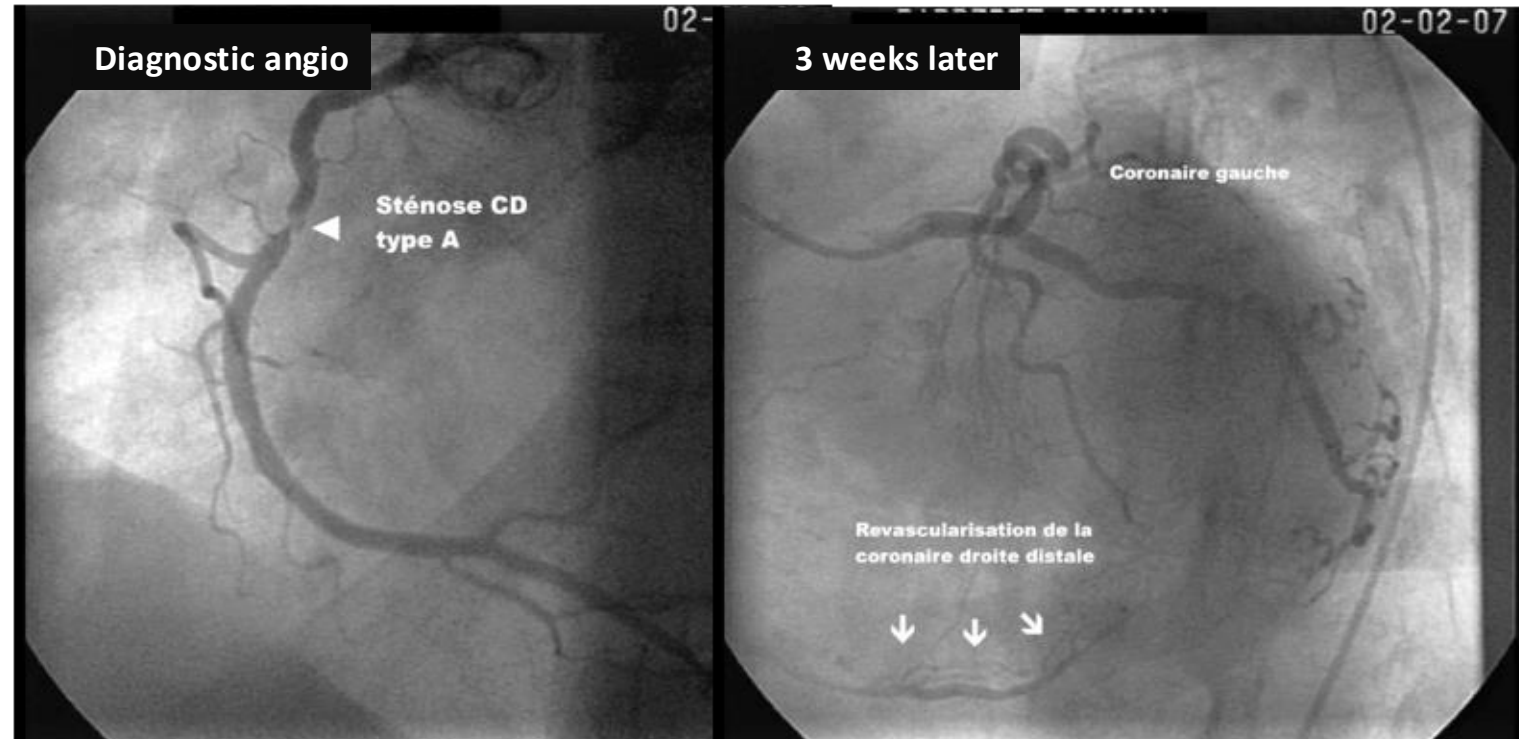


Quelles lésions provoquent des infarctus ?

La plupart des infarctus est due à la rupture d'une plaque **peu serrée**, sur laquelle se développe un thrombus qui occlut l'artère : 85 % des STEMI sont inauguraux

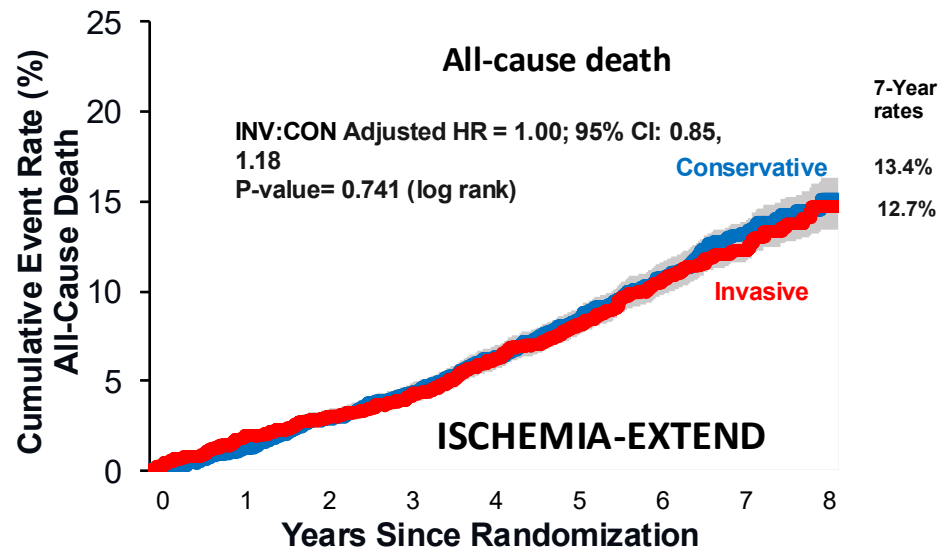
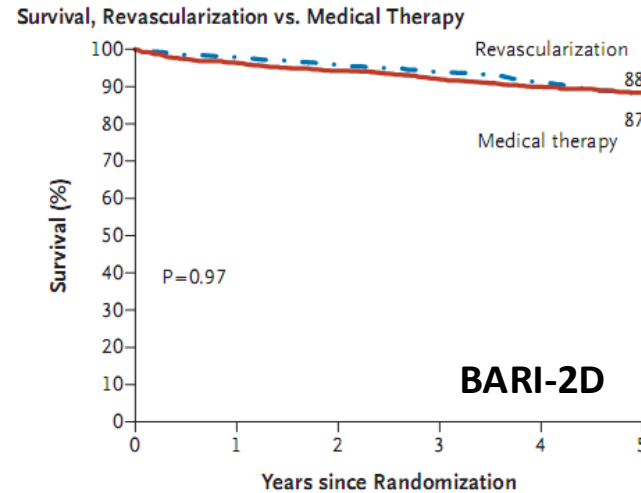
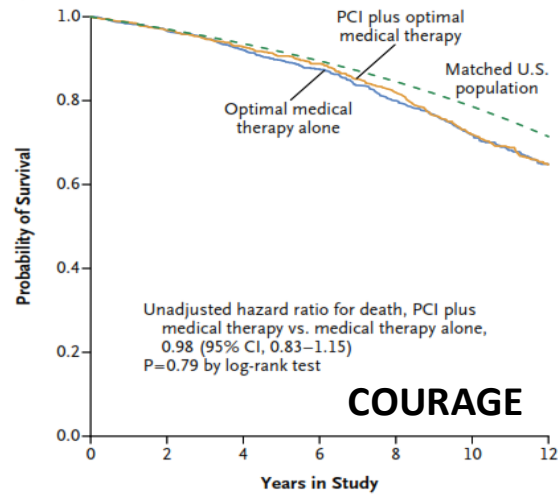


L'ischémie chronique provoquée par une lésion serrée "stable" laisse le temps à des mécanismes protecteurs de se mettre en place

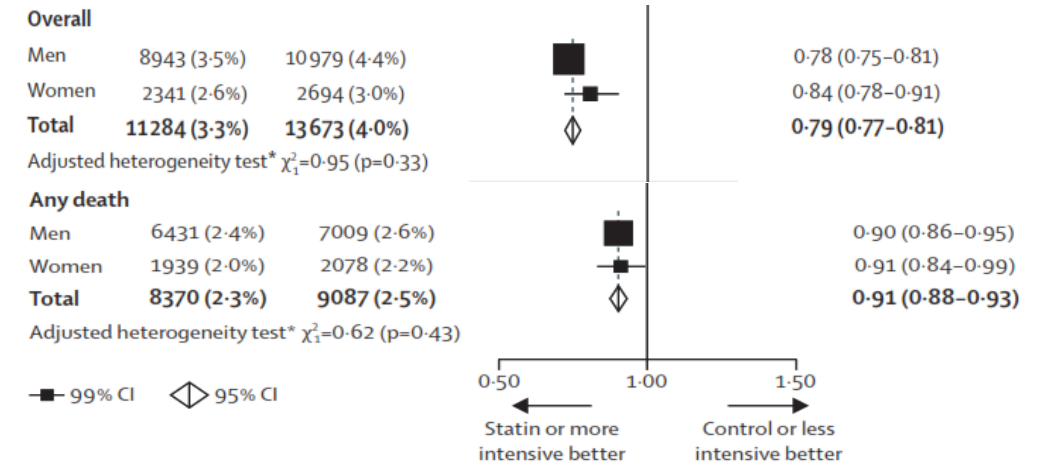


Revascularisation vs traitement médical

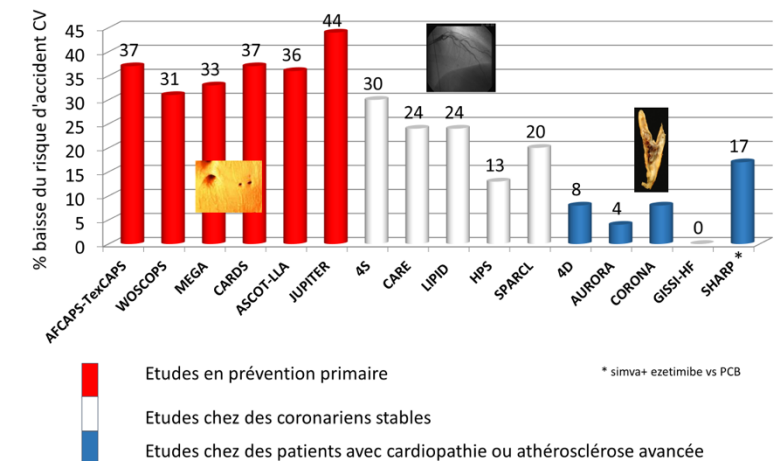
Etudes randomisées revascularisation vs traitement médicamenteux



Méta-analyse statines : prévention événements CV et mortalité



Réduction de risque avec les statines en fonction du degré initial de maladie athéroscléreuse : le bénéfice relatif est d'autant plus grand que l'intervention commence à un stade précoce



Santé bucco-dentaire,
maladie coronaire et infarctus

Association état bucco-dentaire et infarctus : les premières études, années 1980

Etude cas (n=100)-contrôles (n=102)

Appariement groupe d'âge, sexe et lieu d'habitation à Helsinki

Série 1, les cas :

hommes < 50 ans avec infarctus

Série 2, les cas :

hommes ≤ 60 ans, femmes ≤ 65 ans,
avec infarctus

Score d'état dentaire

	Series 1		Series 2	
	Patients	Controls	Patients	Controls
Median total dental index†	4 (2, 5.5)***	2 (1, 3)	6 (4,7)**	4 (2, 5)
Median pantomography index†	2 (1, 4.5)***	0 (0, 1)	6 (4, 9)**	3 (1, 6)
No (%) with artificial teeth in both jaws	4 (10)§		17 (28)**	6 (10)

TABLE 11—Demographic characteristics and conventional risk factors in two series of patients with myocardial infarction and their matched controls

Characteristic	Series 1		Series 2	
	Patients (n=40)	Controls (n=41)	Patients (n=60)	Controls (n=61)
Sex:				
Male	40	41	44	44
Female			16	17
Mean (SD) age (years)	44 (5)**	39 (6)	52 (8)	52 (8)
Mean (SD) serum cholesterol (mmol/l)	6.4 (1.3)	5.9 (1.3)	6.0 (1.2)**	6.7 (1.5)
Mean (SD) high density lipoprotein cholesterol (mmol/l)	1.0 (0.3)***	1.4 (0.4)	1.0 (0.4)***	1.3 (0.5)
Mean (SD) serum triglyceride (mmol/l)	2.4 (1.3)***	1.4 (0.8)	2.0 (1.9)**	1.5 (1.3)
Mean (SD) C peptide (µg/l)	2.5 (2.4)**	1.3 (0.8)	3.2 (2.0)**	2.3 (1.6)
Smoking habit:				
No (%) of current smokers	30 (75)**	19 (46)	35 (58)**	20 (33)
No (%) of former smokers	8 (20)	11 (27)	14 (23)	12 (20)
No (%) with hypertension†	10 (25)**	1 (2)	22 (37)	20 (33)
No (%) with diabetes‡	1 (3)	0	5 (8)	2 (3)
No (%) of social class§:				
I	13 (32)	19 (46)	13 (22)	16 (26)
II	11 (28)	9 (22)	13 (22)	18 (30)
III	14 (35)	13 (32)	33 (55)	25 (41)
IV	2 (5)	0	1 (1)	2 (3)

"Thus the possibility that bacterial endotoxin or similar factors may be related to the association between myocardial infarction and dental health observed in the present study cannot be excluded"

Athérome et bactéries du parodonte



Contents lists available at [ScienceDirect](#)

Atherosclerosis

journal homepage: www.elsevier.com/locate/atherosclerosis



Periodontal bacteria in human carotid atherothrombosis as a potential trigger for neutrophil activation



Hélène Rangé ^{a, b, c}, Julien Labreuche ^{a, 1}, Liliane Louedec ^a, Philippe Rondeau ^d,
Cynthia Planesse ^d, Uriel Sebbag ^e, Emmanuel Bourdon ^d, Jean-Baptiste Michel ^a,
Philippe Bouchard ^{b, c}, Olivier Meilhac ^{a, f, *}

73 % des plaques positives à l'ADN de bactéries du parodonte, en particulier *Tannerella Forsythia*

*This study suggests a potential role of periodontal microorganisms, especially *T. forsythia*, in neutrophil activation within hemorrhagic atherosclerotic carotid plaques*

Etude PAROKRANK : parodontite et premier infarctus

- Etude cas-contrôles
 - 805 patients ≤ 75 ans avec IDM (62 ans, 19 % F)
 - 805 témoins appariés sur âge, sexe, résidence

Periodontal Status	Patients n=796	Controls n=797	P Value
Healthy	458 (58)	530 (67)	
Mild-moderate periodontitis	261 (33)	231 (29)	<0.001
Severe periodontitis	78 (10)	35 (4)	

Crude OR 1.49 (1.21-1.83)

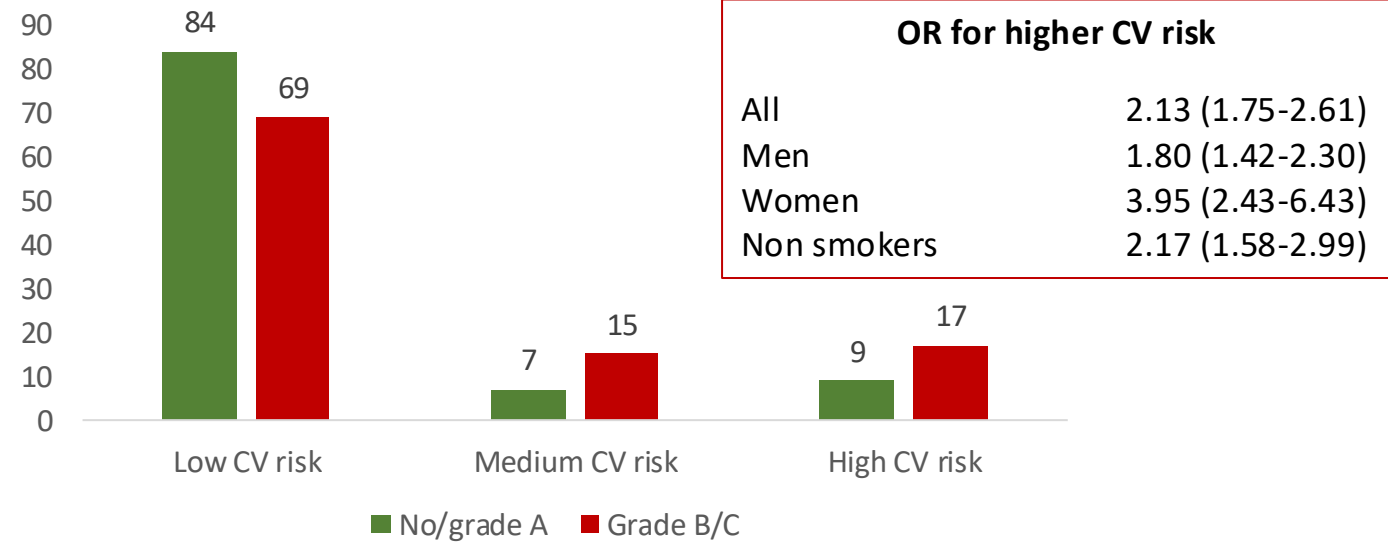
Adjusted* OR 1.28 (1.03-1.60)

** adjusted on diabetes mellitus, smoking habits, years of education, and marital status*

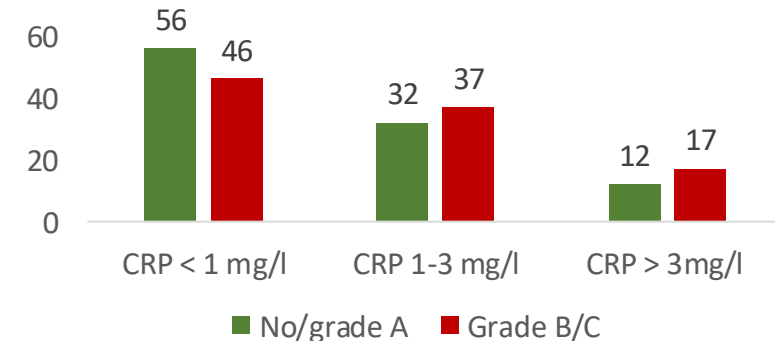
Etude de Tromso

- 7 enquêtes entre 1974 et 2016, 21 083 habitants de Tromso ≥ 40 ans, dont 3 943 avec examen dentaire
- Cohorte de 2 623 habitants 45-74 ans caractérisés par le score NORRISK 2
- Ajustement sur éducation, IMC, diabète, fréquence brossage des dents
- Parodontite grade A 32%, B 58%, C 2 %

Classe de risque CV



CRP selon grade de parodontite



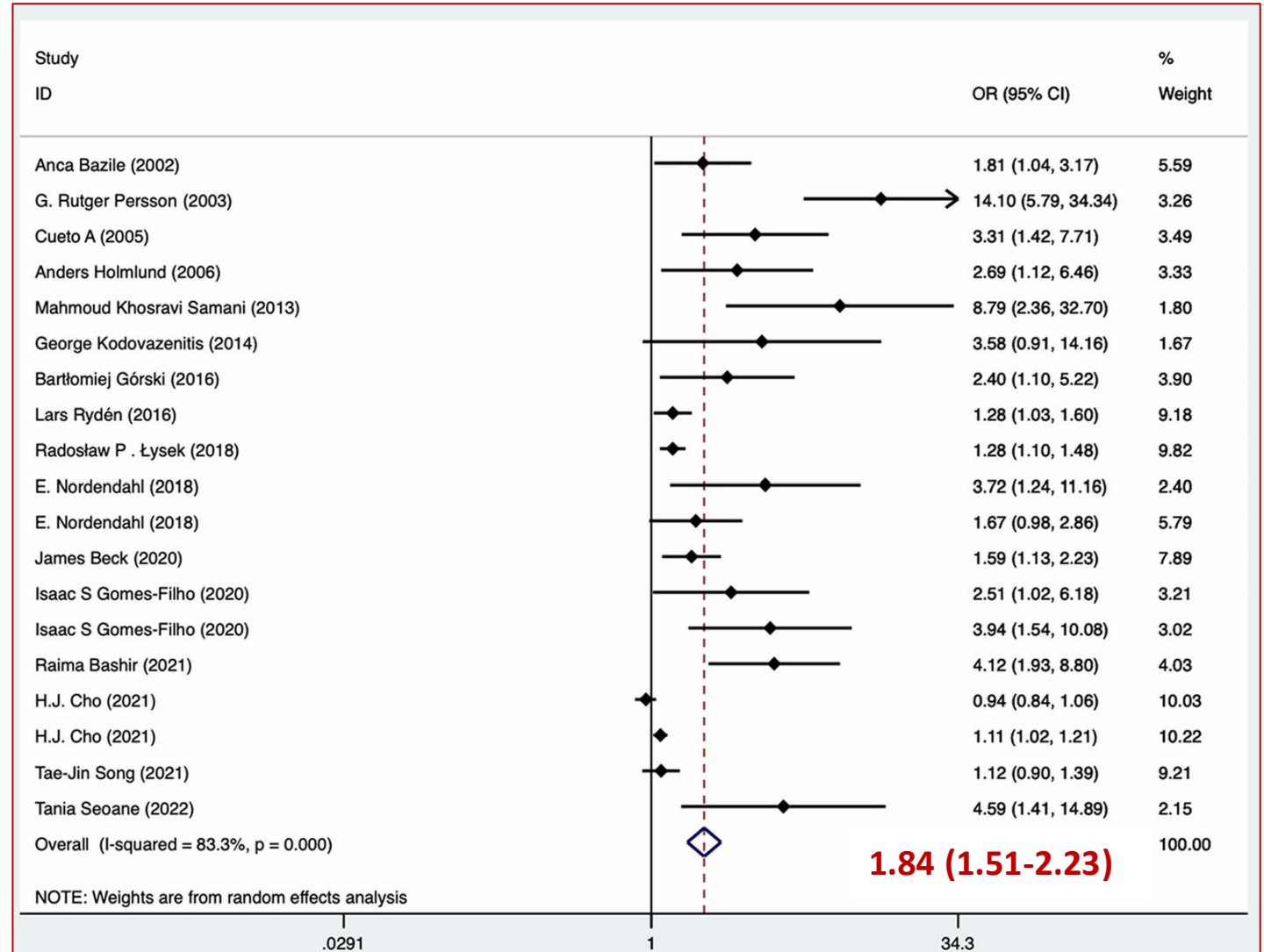
Perte de dents et mortalité : méta-analyse

Méta-analyse de 18 études d'observation

All-causes mortality [RR (95%CI)]		
10 teeth lost	20 teeth lost	32 teeth lost
1.15 (1.11–1.19)	1.33 (1.24–1.42)	1.57 (1.41–1.75)
CVD mortality [RR (95%CI)]		
10 teeth lost	20 teeth lost	32 teeth lost
1.21 (1.01–1.47)	1.45 (1.02–2.07)	1.83 (1.04–3.21)
CHD mortality [RR (95%CI)]		
10 teeth lost	20 teeth lost	32 teeth lost
1.21 (1.00–1.47)	1.47 (0.99–2.17)	1.87 (1.01–3.47)

Parodontite et infarctus du myocarde : méta-analyse

- 17 études : cohortes, cas-contrôles, transversales
- 146 001 participants, avec 3 199 cas d'infarctus



Une analyse critique des études

- Etudes cas-contrôles :

biais de sélection des témoins pouvant être considérable

- Etudes de cohortes longitudinales ou transversales

différences parfois majeures entre les populations, pouvant dépasser les capacités d'ajustement des meilleures techniques statistiques

- Biais de publication

- Résultats discordants

Une analyse critique des études

- Etudes cas-contrôles :

biais de sélection des témoins pouvant être considérable

- Etudes de cohortes longitudinales ou transversales

différences parfois majeures entre les populations, pouvant dépasser les capacités d'ajustement des meilleures techniques statistiques

- Biais de publication

- Résultats discordants

Etude PAROKRANK : parodontite et premier infarctus

- Etude cas-contrôles
 - 805 patients ≤ 75 ans avec IDM (*62 ans, 19 % F*)
 - 805 témoins appariés sur âge, sexe, résidence

Variables avec différence statistiquement majeure entre cas et contrôles ($P < 0,001$)

- Antécédents familiaux CV
- Tabagisme *
- Pression artérielle
- Cholestérol
- Triglycérides
- HbA1c (*)
- Dépression

Une analyse critique des études

- Etudes cas-contrôles :

biais de sélection des témoins pouvant être considérable

- Etudes de cohortes longitudinales ou transversales

différences parfois majeures entre les populations, pouvant dépasser les capacités d'ajustement des meilleures techniques statistiques

- Biais de publication

- Résultats discordants

Etudes épidémiologiques: nombreux facteurs de confusion

- Edentulisme, inflammation parodonte, mortalité et complications cardio-vasculaires :
cohorte US de 57 001 femmes après ménopause

- Femmes édentées vs non édentées :

- Age *:	70 vs 68 ans
- Faible niveau éducatif **:	40 % vs 18 %
- Non blanches *:	21 % vs 13.5 %
- Obésité :	36 % vs 23.5 %
- Diabète :	11 % vs 5 %
- Hypertension traitée *:	47 % vs 36 %
- Fumeuses **:	10,5 % vs 4 %
- Alcool :	1,7 vs 2,6 doses / semaine
- THS *:	59 % vs 72%

Différences majeures,
souvent liées au contexte
socio-économique.
Pas forcément maîtrisables
par les techniques statistiques
même les plus évoluées...

Atteinte parodontale

* Significativité statistique, mais différence faible

** Franche différence

Une analyse critique des études

- Etudes cas-contrôles :

biais de sélection des témoins pouvant être considérable

- Etudes de cohortes longitudinales ou transversales

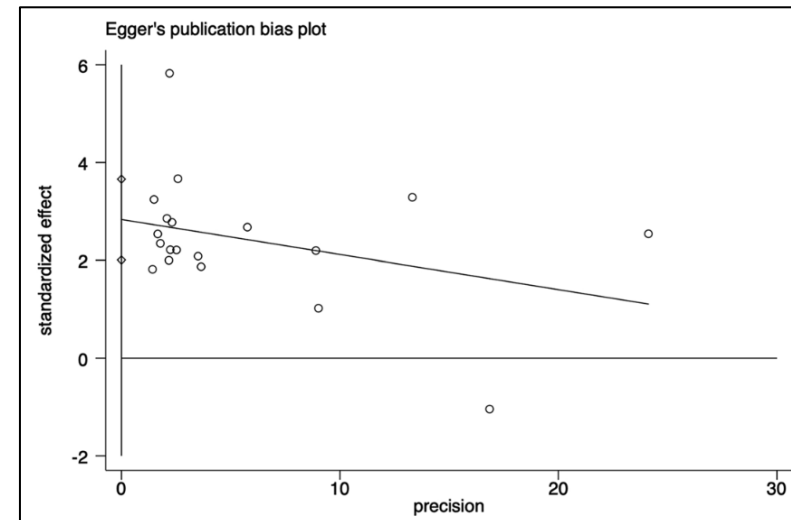
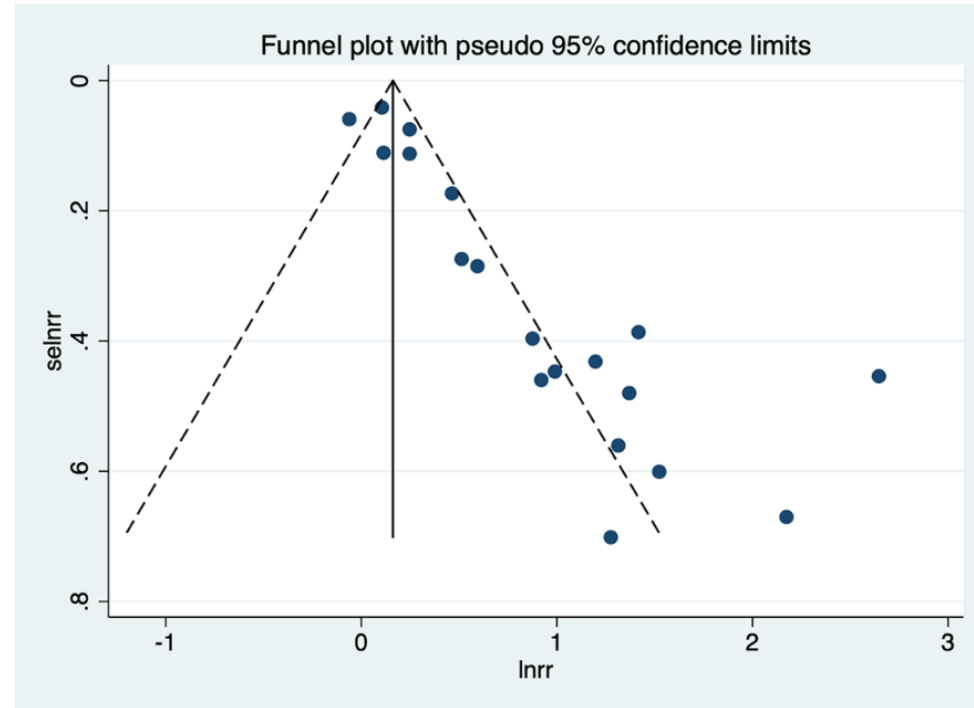
différences parfois majeures entre les populations, pouvant dépasser les capacités d'ajustement des meilleures techniques statistiques

- Biais de publication

- Résultats discordants

Parodontite et infarctus du myocarde : méta-analyse

- 17 études : cohortes, cas-contrôles, transversales
- 146 001 participants, avec 3 199 cas d'infarctus



Une analyse critique des études

- Etudes cas-contrôles :

biais de sélection des témoins pouvant être considérable

- Etudes de cohortes longitudinales ou transversales

différences parfois majeures entre les populations, pouvant dépasser les capacités d'ajustement des meilleures techniques statistiques

- Biais de publication

- Résultats discordants

Discordances mortalité et complications CV

Edentulisme, inflammation parodontite, mortalité et complications cardio-vasculaires :
cohorte US de 57 001 femmes après ménopause

Maladie coronaire	Coronary heart disease*	Parodontite non		Oui	Edentulisme non		Oui
	Events, No.	1238	450		1520	168	
	Person-years	287 232	103 353		369 907	20 678	
	Rate per 1000 person-years	4.3	4.4		4.1	8.1	
	Unadjusted HR (95% CI)	1.00 (ref)	1.01 (0.90–1.12)	0.92	1.00 (ref)	2.02 (1.72–2.37)	<0.001
	Model 1 adjusted HR (95% CI)	1.00 (ref)	1.02 (0.91–1.14)	0.72	1.00 (ref)	1.47 (1.25–1.73)	<0.001
	Model 2 adjusted HR (95% CI)	1.00 (ref)	1.07 (0.96–1.19)	0.25	1.00 (ref)	1.11 (0.91–1.36)	0.30
	Model 3 adjusted HR (95% CI)	1.00 (ref)	1.08 (0.97–1.20)	0.18	1.00 (ref)	1.10 (0.90–1.34)	0.36
Mortalité globale	Total mortality						
	Deaths, no.	2726	1090		3421	395	
	Person-years	288 976	104 059		372 149	20 886	
	Rate per 1000 person-years	9.4	10.5		9.2	18.9	
	Unadjusted HR (95% CI)	1.00 (ref)	1.11 (1.03–1.19)	0.005	1.00 (ref)	2.11 (1.90–2.34)	<0.001
	Model 1 adjusted HR (95% CI)	1.00 (ref)	1.08 (1.00–1.16)	0.04	1.00 (ref)	1.47 (1.32–1.63)	<0.001
	Model 2 adjusted HR (95% CI)	1.00 (ref)	1.12 (1.05–1.21)	0.002	1.00 (ref)	1.16 (1.02–1.33)	0.02
	Model 3 adjusted HR (95% CI)	1.00 (ref)	1.12 (1.05–1.21)	0.002	1.00 (ref)	1.17 (1.02–1.33)	0.02

Periodontopathogens antibodies and major adverse events following an acute myocardial infarction: results from the French Registry of Acute ST-Elevation and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (FAST-MI)

A Boillot,^{1,2} H Range,^{1,3} N Danchin,^{4,5} S Kotti,⁶ G Cosler,³ S Czernichow,^{2,7}
O Meilhac,^{8,9} E Puymirat,^{4,5} M Zeller,¹⁰ D Tchetché,¹¹ P Bouchard,^{1,12} T Simon^{3,6,13}

Cohorte nationale FAST-MI 2005

223 centres français, dont 100 participants à une biobanque

Recrutement consécutif sur un mois

975 patients avec prélèvement sanguin

127 décès CV ou récidence d'infarctus à 1 an

	Crude models			Adjusted models		
	HR	95% CI	p Value	HR	95% CI	p Value
Aa_IgA	1.16	(0.82 to 1.65)	0.40	1.03	(0.72 to 1.48)	0.86
Aa_IgG	0.88	(0.78 to 0.98)	0.02	1.05	(0.91 to 1.22)	0.51
Pg_IgA	1.17	(0.94 to 1.46)	0.17	1.13	(0.90 to 1.42)	0.31
Pg_IgG	0.91	(0.77 to 1.07)	0.24	0.96	(0.78 to 1.18)	0.71
Pi_IgA	0.98	(0.89 to 1.09)	0.74	1.01	(0.91 to 1.12)	0.86
Pi_IgG	0.80	(0.72 to 0.90)	<0.01	0.91	(0.80 to 1.05)	0.19
Tf_IgA	1.01	(0.87 to 1.18)	0.86	1.01	(0.86 to 1.18)	0.93
Tf_IgG	0.77	(0.65 to 0.90)	<0.01	1.01	(0.80 to 1.26)	0.95

Pas de lien entre le risque de décès ou récidence à 1 an et les anticorps vis-à-vis de Aggregatibacter actinomycetemcomitans, Porphyromonas gingivalis, Prevotella intermedia et Tannerella forsythia.

Etude de randomisation mendélienne

Genome-wide association study (GWAS) summary statistics were obtained from the IEU OpenGWAS project, FinnGen consortium, and GLIDE consortium.

- Pas d'association entre parodontite et :
 - maladie coronaire
 - infarctus du myocarde
 - AVC
- Une seule association positive :
ostéoporose

PERSPECTIVE ARTICLE **OPEN ACCESS**

Decoding Causality in Periodontal Medicine: Background Factors and Other Sources of Uncertainty

Philippe Bouchard 

Université Paris Cité, Department of Periodontics, INSERM UMR 1333 Oral Health, Paris, France

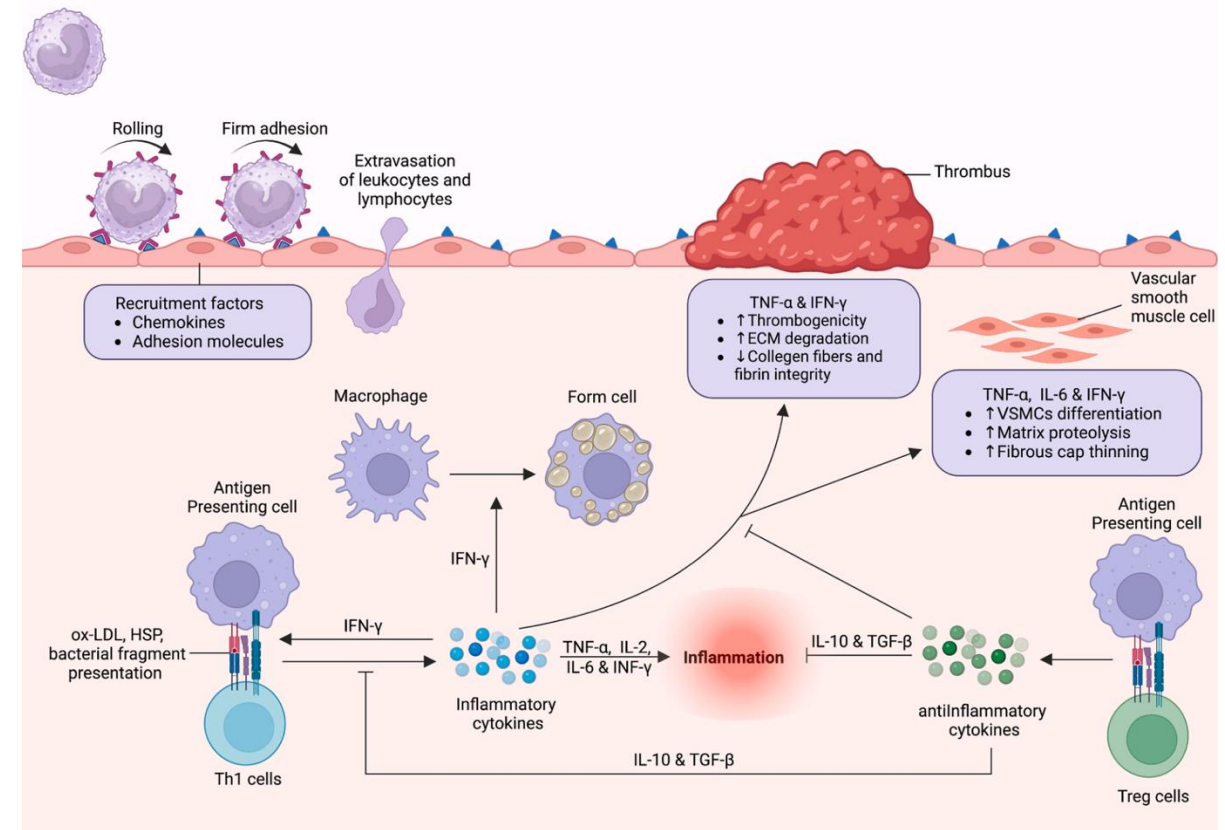
Correspondence: Philippe Bouchard (philippe.bouchard.perio@gmail.com)

Maladie coronaire et infarctus : la piste inflammatoire

Inflammation, athérogénèse et rupture de plaque

L'inflammation **altère la fonction protectrice de l'endothélium** vasculaire et le rend plus "poreux" : développement de l'athérome artériel.

La présence de lipides dans la paroi artérielle entretient l'inflammation et les macrophages, cellules T et autres **médiateurs inflammatoires fragilisent la plaque** : risque de rupture de plaque et d'infarctus.



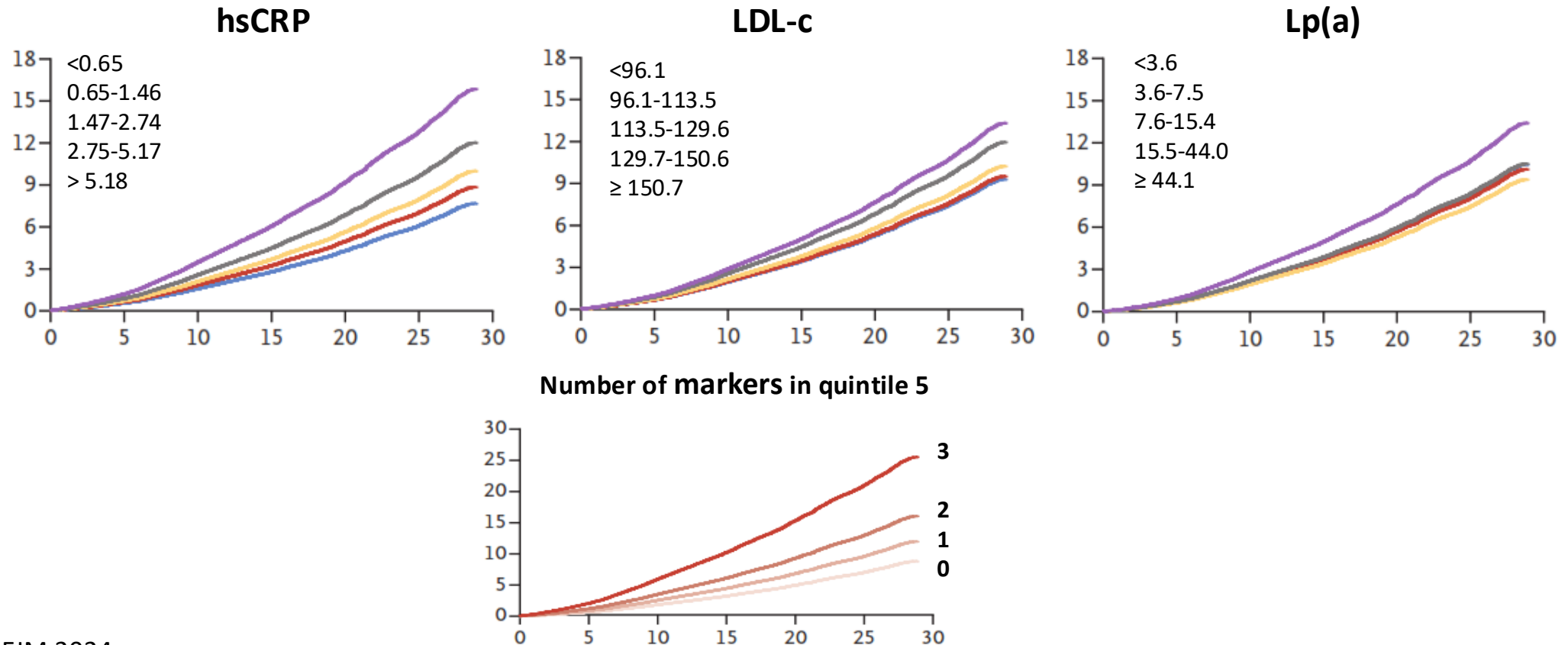
Inflammation et maladie coronaire :

Données épidémiologiques

WHS : LDL-c, CRP et Lp(a) et pronostic à long terme en population générale

27,939 healthy women, USA 1992-1995, 30-year follow-up

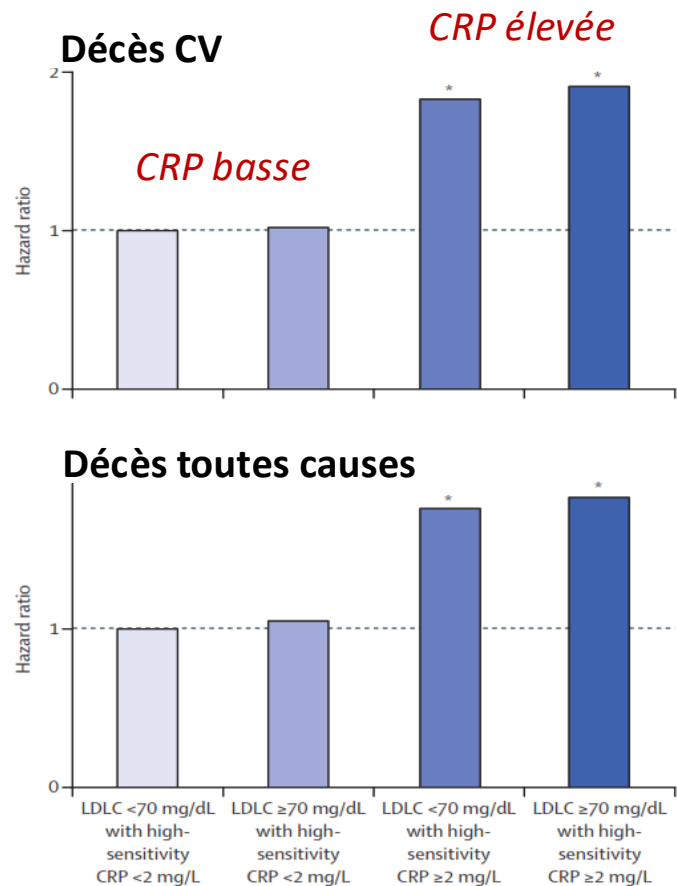
CV death, AMI, stroke, revascularisation



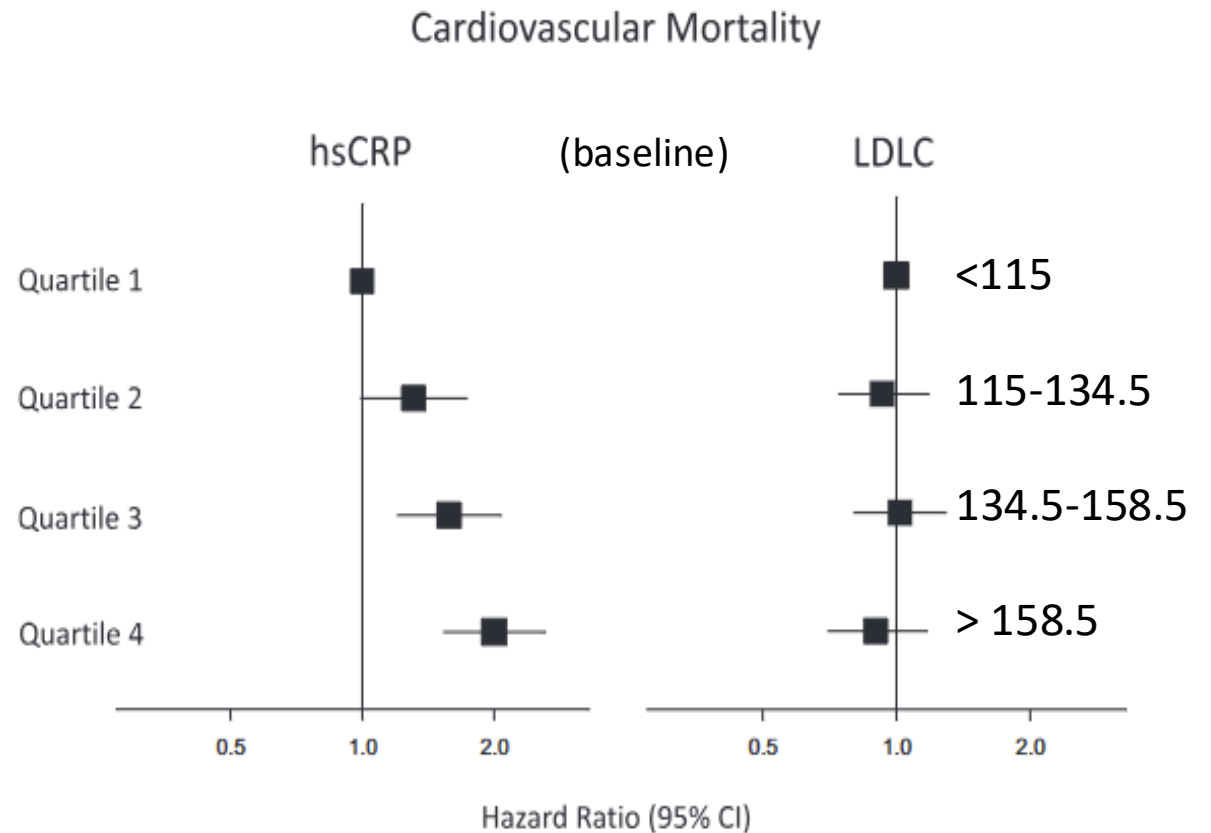
Risque résiduel malgré LDL-c contrôlé

CLEAR (bempedoic acid) et méta-analyse pemafibrate et omega-3 : PROMINENT, REDUCE-IT et STRENGTH

Patients avec maladie CV ou à haut risque



CLEAR trial (bempedoic acid)



Adjusted on: age, sex, ethnicity, region, diabetes, body mass index, eGFR, blood pressure, alcohol use, smoking status, known atherosclerotic disease, and randomized treatment assignment.

Peut-on agir pour réduire
le risque inflammatoire ?

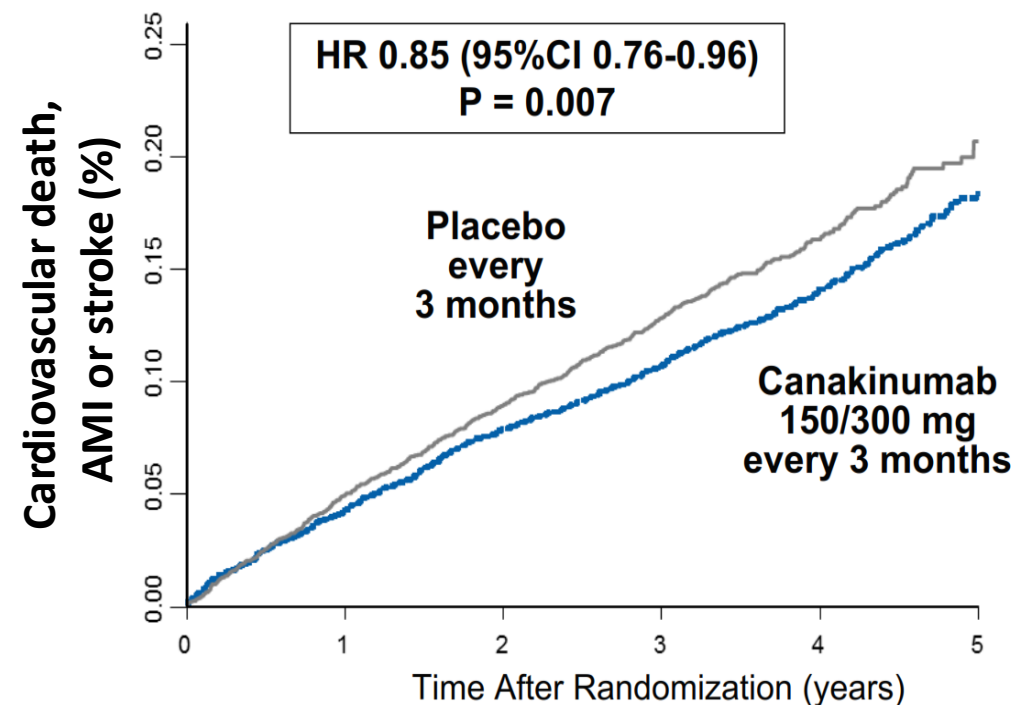
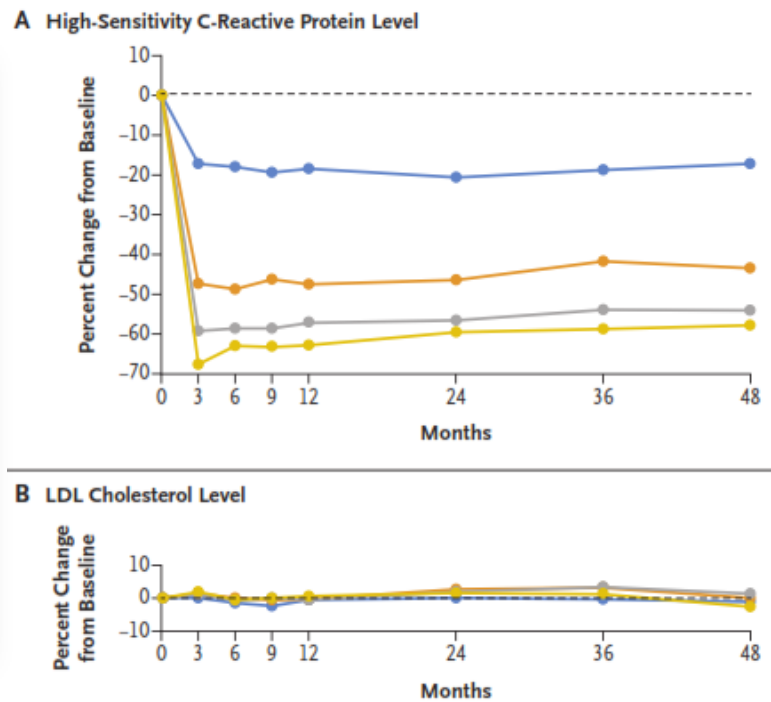
Rôle des traitements anti-inflammatoires dans la maladie coronaire

- Nombreux essais thérapeutiques négatifs : corticoïdes, méthotrexate, inhibiteurs sPLA2, inhibiteurs LpPLA2, inhibiteurs MAP kinase ...
- Discussion sur les Oméga-3 : études REDUCE-IT et STRENGTH contradictoires (rôle du placebo ?)
- Discussion sur la colchicine : COLCOT et LoDoCo2 versus CLEAR
- Etudes positives avec des traitements dont un effet secondaire est de réduire l'inflammation (sémaglutide, étude SELECT)

Residual Inflammatory Risk

Hypothesis: reducing IL1 β , an inflammatory marker involved in the atherosclerotic process may improve outcomes in patients with persisting inflammation after AMI

10,061 patients post-AMI
CRP > 2mg/l
61 years
LDL 82 mg/dl
F/U 48 months
Canakinumab vs PCB



Des réponses à venir ...

- Rôle d'un anti-IL6 en post-infarctus : étude ZEUS
- Rôle favorable d'une prise en charge dentaire après infarctus :
étude multicentrique PAROCARD, nichée dans le registre FRENCHIE
 - Patients de 30-70 ans hospitalisés pour infarctus
 - Recherche d'une parodontite sévère ; si oui, FDG-PET pour évaluation de l'inflammation des plaques carotidiennes + prélèvement sanguin
 - Randomisation des patients avec parodontite:
 - Traitement spécialisé supervisé
 - Suivi classique avec information du dentiste
 - Evaluation de l'activité inflammatoire des plaques carotidiennes à 12 mois
Evaluation de l'effet des soins sur marqueurs inflammatoires (CD31, IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF α , MMP8, MMP9)

En conclusion

- Le lien entre inflammation, développement de l'athérome et survenue de ses complications est avéré.
- Jusqu'ici, un seul traitement à visée spécifiquement anti-inflammatoire a montré une réduction de la survenue d'événements cardio-vasculaires sévères chez des patients ayant déjà présenté un infarctus.
- Le lien entre santé bucco-dentaire et risque cardio-vasculaire est plus complexe :
 - marqueur de risque très probable
 - mais facteur de risque authentique nettement plus incertain

