



HAL
open science

Implication des parodontites dans la maladie d'Alzheimer

Marion Pernot

► **To cite this version:**

Marion Pernot. Implication des parodontites dans la maladie d'Alzheimer. Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. hal-03298257

HAL Id: hal-03298257

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03298257>

Submitted on 23 Jul 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

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

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

Année 2020

N°11294C

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE-DENTAIRE

Présentée et soutenue publiquement le : lundi 26 octobre 2020 à 17h00

par

Marion PERNOT

Née le 07 avril 1995 à Vesoul (70)

Implication des parodontites dans la maladie d'Alzheimer

Composition du jury :

Président :

Pr Pascal AMBROSINI

Membres :

Dr Kazutoyo YASUKAWA

Dr David JOSEPH

Dr Vanessa MOBY-STUTZMANN

Directeurs de thèse :

Dr Kazutoyo YASUKAWA

Dr David JOSEPH

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

**Président : Professeur Pierre MUTZENHARDT
MARTRETTE**

Doyen : Professeur Jean-Marc

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

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

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

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

Souligné : responsable de département

* temps plein

Mis à jour le 01/09/2020

À notre président,

Monsieur le Professeur Pascal AMBROSINI

Docteur en Chirurgie Dentaire

Docteur de l'Université Henri Poincaré Nancy I

Habilité à diriger des recherches

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier

Responsable du département de parodontologie

*Vous nous faites l'immense honneur de
présider notre jury de thèse.*

*Nous vous remercions pour votre bienveillance
et vos conseils cliniques avisés.*

*Veillez trouver dans ce travail, le témoignage
de notre profond respect et de toute notre
admiration.*

**À notre juge et co-directeur de thèse,
Monsieur le Docteur Kazutoyo YASUKAWA**

Docteur en Chirurgie Dentaire

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

Spécialiste qualifié en médecine bucco-dentaire

Maître de Conférences – Praticien Hospitalier

Responsable du département de biologie orale

*Vous nous avez fait le très grand honneur
d'accepter la co-direction de cette thèse.*

*Nous vous remercions pour vos enseignements
et votre pédagogie.*

*Nous vous remercions particulièrement pour la
confiance et l'indépendance que vous nous
avez accordé pour l'élaboration de ce travail.*

*Veillez trouver dans ce travail, le témoignage
de notre profond respect et de toute notre
gratitude.*

À notre juge et co-directeur de thèse,

Monsieur le Docteur David JOSEPH

Docteur en Chirurgie Dentaire

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

Maître de Conférences – Praticien Hospitalier

*Vous nous avez fait le très grand honneur
d'accepter la co-direction de cette thèse.*

*Nous avons su apprécier votre disponibilité et
votre gentillesse tout au long de nos études.
Nous vous remercions pour la qualité de vos
enseignements et pour l'énergie que vous y
mettez dans le but de les rendre passionnants
et ludiques.*

*Veillez trouver dans ce travail, le témoignage
de notre profond respect.*

À notre juge,

Madame le Docteur Vanessa MOBY-STUTZMANN

Docteur en Chirurgie Dentaire

Docteur de l'université Henri Poincaré, Nancy I en ingénierie cellulaire et tissulaire

Maître de Conférences – Praticien Hospitalier

*Nous sommes très reconnaissants de votre
présence à notre jury de thèse.*

*Nous vous remercions pour votre gentillesse et
votre disponibilité lors de notre stage
hospitalier. Vos conseils nous ont permis
d'améliorer notre technique et d'élargir nos
compétences relationnelles.*

*Veillez trouver dans ce travail, le témoignage
de notre sincère respect.*

Remerciements

À ma famille :

À mes parents pour avoir toujours été présents. Merci de m'avoir donné la chance de faire des études. J'espère vous rendre fiers aujourd'hui comme je suis fière de vous avoir.

À Papou, pour m'avoir transmis ta passion pour les activités manuelles. Tellement de souvenir de bricolage avec toi à l'atelier que l'odeur de la sciure est aujourd'hui ma madeleine de Proust.

À Man, pour ta générosité, ton soutien et ta gentillesse sans égal.

À Ludo, mon amour, mon ami, mon amant, mon moteur, mon tout. Je n'aurais jamais suffisamment de mots pour exprimer tout l'amour et l'admiration que j'ai pour toi. Un collaborateur incroyable durant la PACES et un soutien indéfectible depuis toutes ces années. Merci pour tes encouragements et bravo pour avoir supporté tant de fois mon mauvais caractère en période d'examens... Aujourd'hui nous connaissons la distance par cœur, et en l'écrivant je me dis que tout cela sera bientôt du passé. Le nouveau chapitre de notre vie commencera par « il était un fois dans l'ouest... ». Je t'aime.

À Cécé parce qu'il n'est pas donné à tout le monde d'avoir une sœur de sang qui soit aussi sa sœur de cœur. Merci pour ton soutien et tes encouragements toujours donnés au bon moment, merci pour ta capacité à distribuer l'amour aussi facilement que le soleil rayonne.

À Mimi, merci pour ton énergie et ta bonne humeur communicative qui a été et sera toujours pour moi une façon de profiter du présent en oubliant tout le reste.

À mes merveilleux neveux et nièce, Enzo, Léo, Lucas, Elyna et Mathis. Votre tata/marraine a enfin terminé l'école (mais c'est promis, elle sera toujours la première à venir jouer avec vous).

À Mémère, un grand merci pour m'avoir transmis le goût des choses simples et appris à ne pas me soucier du regard des autres. Tu me manques.

À mes beaux-parents, Christelle et Éric pour vos conseils motivants. Vous m'avez appris qu'avec de la détermination tout devient possible.

À mes grands-parents de substitution, Marie et Michel, Nicole et Claude. Un grand merci pour votre soutien et pour tous ces agréables moments en votre compagnie.

À mes amis

À Nour, évidemment ! Tellement de souvenirs avec toi au cours des années de fac. De nos révisions intenses du CSCT à notre tour des restaurants nancéens, en passant par l'aquagym et toutes ces heures à discuter... Notre amitié complice me booste autant que tes Berocca !

À Chacha, parce que depuis la P2 c'est comme une évidence. Merci de n'avoir rien lâché et d'avoir tant donné pour me sortir de ma bulle. Tu m'as appris qu'il faut profiter de chaque instant et depuis tout me paraît plus simple.

À Justin et toutes ces années de « bah ce mec était dans mon lycée mais je le ne connais pas ». Il a fallu attendre la dernière année pour enfin te rencontrer et quel bonheur ! Merci pour ta bonne humeur sans faille et ton air rassurant quand le stress me gagnait.

À Guigui, désolé mais tu es et resteras ce voisin de TP un peu en retard et à qui il manquait (presque) toujours quelque chose. Au-delà de ces souvenirs naïfs, j'espère que notre amitié perdurera car ta culture générale n'a pas fini de m'épater !

À Amélie, une merveilleuse rencontre. Chère binôme, tu m'as appris beaucoup de choses, directement via ta pédagogie mais aussi indirectement par ton sens de la compassion et de l'éthique. Mais surtout, un grand merci pour ton amitié et ton sourire.

À Anne-Laure, Clo et Thom pour tous ces bons moments en votre compagnie.

Un remerciement tout particulier à toute l'équipe du cabinet dentaire des thermes, et notamment à Benoît. J'ai énormément appris à vos côtés.

Enfin, à tous les membres de ma famille et les amis que je n'ai pas cités mais qui se reconnaîtront dans ce grand merci.

Sommaire

1. Introduction
2. La démence
 - 2.1. Définition et symptômes
 - 2.2. La démence en quelques chiffres
 - 2.3. Causes de la démence
3. La maladie d'Alzheimer
 - 3.1. Définition
 - 3.2. Histoire de la découverte
 - 3.3. Epidémiologie
 - 3.4. Facteurs de risque de la maladie
 - 3.5. Diagnostic
 - 3.6. Rappels de neurophysiologie
 - 3.7. Lésions neuronales caractéristiques de la maladie d'Alzheimer
 - 3.8. Neuro-inflammation et maladie d'Alzheimer
4. Le parodonte et les maladies parodontales
 - 4.1. Définitions
 - 4.2. Les complexes bactériens de la plaque dentaire
 - 4.3. La colonisation microbienne du parodonte et le processus infectieux
5. Parodontie et maladie d'Alzheimer
 - 5.1. La santé parodontale des patients atteints d'Alzheimer
 - 5.2. Une association démontrée ?
 - 5.3. L'invasion bactérienne
 - 5.4. La réponse inflammatoire systémique
 - 5.5. Les risques cardio-vasculaires
6. Les bactéries parodontales mises en causes
 - 6.1. À propos

6.2. Porphyromonas gingivalis

6.3. Les tréponèmes oraux

6.4. Aggregatibacter actinomycetemcomitans

7. Conclusion

Références bibliographiques

Annexes

Liste des abréviations

Table des matières

Table des illustrations

Figure 1 : Alois Alzheimer, 1864-1915 (source : Costandi, 2006)	16
Figure 2 : IRM cérébrale en séquence pondérée T1, coupes coronales passant par l'hippocampe. A : cerveau sain, B : patient souffrant d'Alzheimer. Les flèches localisent les hippocampes (source : Collège des enseignants de neurologie, 2016).....	20
Figure 3 : Vue microscopique du tissu cérébral d'un patient atteint de la maladie d'Alzheimer. Les plaques bêta-amyloïdes (flèche noire) et les enchevêtrements neurofibrillaires (tête de flèche rouge) sont les caractéristiques de la maladie (source : Taub Institute for Research on Alzheimer's Disease and the Aging Brain, 2018).	22
Figure 4 : les voies de dégradation de la protéine précurseur de l'amyloïde, APP (source : document personnel)	23
Figure 5 : Diagramme représentant les complexes bactériens de la plaque dentaire (source : Socransky et Haffajee, 2005)	31
Figure 6 : Images de coupes congelées de tissus cérébraux humains au microscope confocal. Les noyaux sont colorés en rouge dû à l'absorption d'iodure de propidium. Les anticorps dirigés contre <i>P. gingivalis</i> sont détectés à l'aide d'isothiocyanate de fluorescéine et apparaissent en vert. a) patient témoin. b) patient malade d'Alzheimer	44

1. Introduction

La sénescence, qui correspond au processus physiologique de vieillissement, entraîne une lente dégradation des fonctions cellulaires. Lorsque le déclin concerne les fonctions cognitives et comportementales, on parle de démence. Cependant la démence n'est pas une composante normale du vieillissement.

La maladie d'Alzheimer est la première cause de démence et touche environ 35 millions de personnes dans le monde (OMS, 2019). Son caractère universel ainsi que les conséquences sociales et économiques qui en découlent, font de la maladie d'Alzheimer l'objet de nombreuses recherches scientifiques.

Au cours des vingt dernières années, de nombreuses études ont démontrées l'implication et l'importance de la santé bucco-dentaire sur des pathologies générales (équilibre du diabète, endocardite infectieuse, prééclampsie). Parmi les affections bucco-dentaires fréquemment impliquées dans un contexte pathologique général nous retrouvons les maladies parodontales.

Cette thèse a pour but de regrouper les données issues de la littérature scientifique afin de comprendre et d'évaluer le possible impact des parodontites dans le processus pathologique de la maladie d'Alzheimer.

Nous introduirons ce travail par des généralités sur la démence. Nous poursuivrons avec l'exposé de l'état actuel des connaissances sur la maladie d'Alzheimer et ses mécanismes neuropathologiques. Dans un troisième temps nous décrirons le processus infectieux des parodontites. Enfin nous étudierons la corrélation entre les parodontites et la maladie d'Alzheimer ainsi que les bactéries parodontales pouvant être mises en cause.

2. La démence

2.1. Définition et symptômes

Selon l’OMS, l’Organisation Mondiale de la Santé, « la démence est un syndrome, généralement chronique ou évolutif, dans lequel on observe une altération de la fonction cognitive (capacité d’effectuer des opérations de pensée), plus importante que celle que l’on pourrait attendre du vieillissement normal. Elle affecte la mémoire, le raisonnement, l’orientation, la compréhension, le calcul, la capacité d’apprentissage, le langage et le jugement. La conscience n’est pas touchée. » (OMS, 2019).

Ce déclin des aptitudes cognitives et comportementales est irréversible et conduit à une altération de l’autonomie. Dans le monde, la démence est l’une des causes principales de handicap et de dépendance des personnes âgées (OMS, 2019).

Les symptômes d’une démence seront variables et différents d’une personne à l’autre. L’association *Alzheimer’s Disease International* a établi la liste des symptômes précoces les plus fréquents de la démence ; Ils sont au nombre de dix : (Alzheimer’s Disease International, 2017)

1. Des pertes de mémoire qui perturbent la vie quotidienne (exemple : ne plus reconnaître un voisin et avoir même oublié que cette personne est un voisin) ;
2. Des difficultés à effectuer les tâches quotidiennes (exemple : oublier des étapes dans la préparation d’un repas) ;
3. Des troubles du langage ou de l’expression écrite
4. Une désorientation temporelle et spatiale (même dans des lieux familiers) ;
5. Une capacité de jugement amoindri (exemple : mettre des vêtements chauds en été) ;
6. Des difficultés pour suivre une conversation ;
7. L’égarement d’objets par leur rangement dans des endroits improbables et perte de la capacité à reconstituer un parcours ;
8. Des sautes d’humeur ou des modifications de comportements ;
9. Des troubles de perception des images et des relations spatiales (exemple : difficulté à déterminer la couleur d’un feu de signalisation ou sa distance) ;
10. Un isolement social et un détachement pour les centres d’intérêts.

2.2. La démence en quelques chiffres

Très fréquente, la démence touchait en 2017 environ 50 millions de personnes dans le monde. L'OMS estime qu'un nouveau cas de démence est diagnostiqué toutes les 3 secondes, et que par conséquent le nombre de personnes atteintes devrait atteindre 82 millions en 2030 et augmenter à 152 millions d'ici 2050 (OMS, 2019).

2.3. Causes de la démence

Certaines démences peuvent être la conséquence d'un mécanisme carenciel, métabolique, vasculaire, inflammatoire, tumoral, infectieux, toxique ou traumatique. Mais 70 à 90 % des démences sont liées à des maladies neurodégénératives dont le processus pathologique conduit à la perte lente mais inéluctable des cellules nerveuses. La maladie d'Alzheimer représente pour plus de 70 % des démences neurodégénératives (Collège des enseignants de neurologie, 2016).

3. La maladie d'Alzheimer

3.1. Définition

La maladie d'Alzheimer est une pathologie neurodégénérative multifactorielle conduisant à la perte progressive des cellules nerveuses. Des troubles cognitifs (mémoire, langage, prise de décision, perception, motricité) apparaissent de façon lente, progressive et irréversible.

3.2. Histoire de la découverte

En 1907, le médecin allemand Alois Alzheimer décrit le cas clinique d'Auguste D., une patiente souffrant de démence. L'autopsie et l'analyse histologique du cerveau de la patiente permettent à Alois Alzheimer de décrire plusieurs anomalies caractéristiques : une atrophie cérébrale, la présence de plaques séniles et une dégénérescence neurofibrillaire. Plusieurs médecins vont confirmer la découverte de cette neuropathologie qui sera nommée maladie d'Alzheimer en 1910 (Fondation Vaincre Alzheimer, 2013).



Figure 1 : Alois Alzheimer, 1864-1915 (source : Costandi, 2006)

3.3. Épidémiologie

La maladie d'Alzheimer est la première cause de démence dans le monde (60 à 70% des cas) ce qui représente environ 35 millions de personnes en 2019 (OMS, 2019).

En 2019, l'institut national pour la santé et la recherche médicale (Inserm) évalue à 900 000 le nombre de personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer en France, et prévoit une augmentation à 1,3 millions en 2020 compte tenu du vieillissement de la population et de l'augmentation de l'espérance de vie (Inserm, 2019).

En France, c'est une maladie qui touche 2 à 4 % de la population générale et principalement les sujets âgés. Sa fréquence est d'ailleurs de 15 % chez les 80 ans et plus. A contrario elle est assez rare chez les moins de 65 ans où sa fréquence est de 2 % (Inserm, 2019).

La maladie est plus fréquente chez les femmes (60 % de femmes pour 40 % d'hommes (Inserm, 2019)), la cause de cette différence est inconnue, elle pourrait être liée à une différence d'espérance de vie entre les deux sexes.

3.4. Facteurs de risque de la maladie

3.4.1. Âge

L'âge est un facteur de risque avéré puisque la prévalence de la maladie double tous les 5 ans à partir de 65 ans (2 % à 65 ans, 15 % après 80 ans) (La Fondation pour la Recherche sur Alzheimer, 2018).

3.4.2. Héritéité

Le caractère héréditaire de la maladie d'Alzheimer existe mais reste très rare (moins de 5 % des cas). Cette forme génétique est caractérisée par une apparition précoce des symptômes (autour de 50 ans) (La Fondation pour la Recherche sur Alzheimer, 2018). Si un parent au premier degré est touché, le risque de développer la maladie est multiplié par 1,5 (Inserm, 2019).

Certaines modifications génétiques, comme celle du gène codant l'Apolipoprotéine E (ApoE), sont associées au risque de survenue de la maladie. L'allèle "epsilon 4" code une variante génétique de l'ApoE, ApoE4, dont la forme tridimensionnelle aberrante est associée à de nombreuses pathologies. L'apolipoprotéine, très impliquée dans le métabolisme des lipides, n'assure plus sa fonction correctement. La présence de cet allèle multiplie le risque de survenue de la

maladie d'Alzheimer par 3 ou 4. Les porteurs de deux copies de cet allèle (porteurs homozygotes) voient leur risque multiplié par 15 (Inserm, 2019).

3.4.3. Sexe

Comme évoqué précédemment, le sexe féminin est plus à risque. Ainsi, 33 % des femmes après 85 ans seraient touchées par cette maladie, contre 25 % pour les hommes (Lacoste-Ferré et coll., 2013).

3.4.4. Les facteurs de risque cardio-vasculaires

Non pris en charge, les facteurs de risques cardio-vasculaires (hypertension artérielle, hyperlipidémie, diabète, tabac, obésité) sont associés à une survenue plus fréquente de la maladie d'Alzheimer (La Fondation pour la Recherche sur Alzheimer, 2018).

3.4.5. Niveau d'éducation

Un faible niveau d'éducation est un facteur de risque de développer la maladie d'Alzheimer (Collège des enseignants de neurologie, 2016).

3.5. Diagnostic

Le diagnostic de cette maladie réalisé lors du vivant du patient est dit probabiliste et repose sur un faisceau d'arguments positifs et négatifs. Le plus souvent, l'examen clinique, l'imagerie cérébrale par IRM et le bilan biologique suffisent à obtenir un diagnostic de haute probabilité. Le diagnostic de certitude est *post-mortem* et repose sur l'autopsie cérébrale et l'analyse histopathologique (Collège des enseignants de neurologie, 2016).

3.5.1. Évaluation initiale

Dans la première phase dite prodromale, le patient souffre surtout d'un trouble de la mémoire de consolidation en mémoire épisodique : il n'enregistre pas les nouvelles informations (Collège des enseignants de neurologie, 2016). Devant une plainte mnésique rapportée par le patient et/ou par son entourage ou un changement psychocomportemental inexpliqué, le médecin se doit de proposer une démarche diagnostique. Le diagnostic nécessitera l'intervention d'un médecin spécialiste (neurologue, gériatre, ou psychiatre) (HAS, 2011).

La HAS (Haute Autorité de Santé) recommande d'effectuer un entretien avec le patient et un accompagnant afin de préciser et de reconstituer l'histoire de la plainte mnésique et/ou comportementale et d'explorer les antécédents médicaux : facteurs de risques cardio-vasculaires, antécédents psychiatriques, antécédents familiaux de maladie d'Alzheimer, médicaments, etc. (HAS, 2011).

Une évaluation psychique est indispensable en cas de suspicion de maladie d'Alzheimer. En effet, une dépression peut prendre l'aspect d'un syndrome démentiel (HAS, 2011).

L'examen clinique permettra au médecin d'apprécier l'état général du patient, son degré de vigilance et la présence de déficits sensoriels ou moteurs. Enfin, le médecin procède à l'évaluation cognitive globale. Utilisé de façon universelle, le score *Mini Mental State Examination* (MMSE) est un test d'évaluation des fonctions cognitives. Il se compose de 30 questions, chacune valant 1 point (cf. annexe 1). Le déclin cognitif est considéré léger lorsque le score est supérieur à 20 points. Entre 10 et 20 points on parle de déclin cognitif modéré. En dessous de 10 points, le déclin cognitif est dit sévère (HAS, 2011).

Dans la phase plus avancée, dite démentielle, en plus des troubles mnésiques, des troubles des fonctions exécutives sont observés ce qui entraîne une perte d'autonomie dans les gestes de la vie quotidienne (Collège des enseignants de neurologie, 2016). C'est pourquoi une évaluation fonctionnelle est réalisée. Elle permet d'évaluer l'impact des troubles cognitifs sur la vie quotidienne (HAS, 2011).

3.5.2. La neuro-imagerie

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est un examen indispensable pour le diagnostic de la maladie d'Alzheimer. L'objectif de cet examen est de visualiser l'atrophie cérébrale, notamment au niveau de l'hippocampe. Il n'existe pas de mesures objectives, l'évaluation de l'atrophie est subjective et dépend de l'expérience du praticien. De plus, l'imagerie permet d'éliminer une cause non démentielle comme par exemple des hémorragies ischémiques ou un processus tumoral (Collège des enseignants de neurologie, 2016).

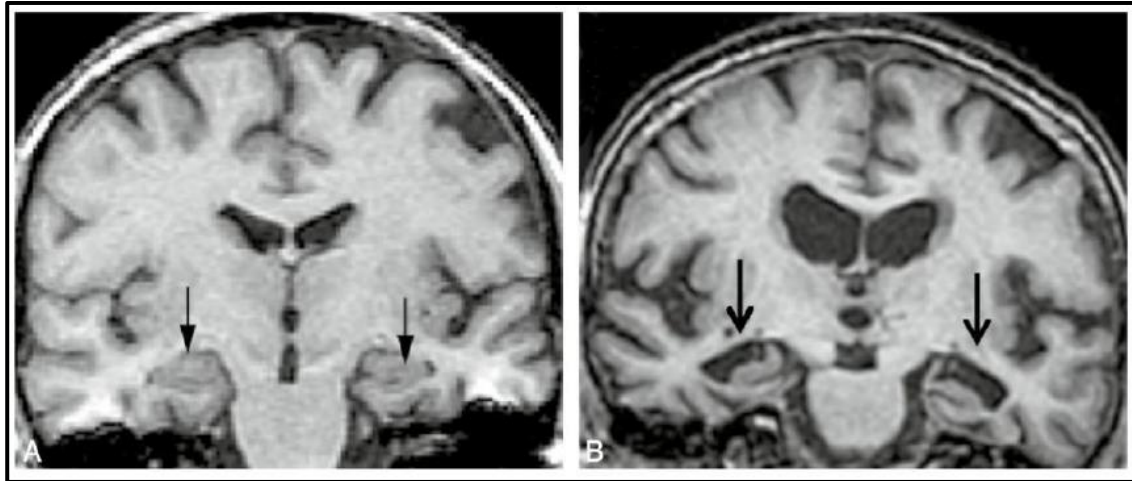


Figure 2 : IRM cérébrale en séquence pondérée T1, coupes coronales passant par l'hippocampe. A : cerveau sain, B : patient souffrant d'Alzheimer. Les flèches localisent les hippocampes (source : Collège des enseignants de neurologie, 2016).

3.5.3. Dosage des biomarqueurs de la maladie d'Alzheimer

Une analyse du liquide cébrospinal est recommandée uniquement en cas de doutes diagnostiques ou de signes cliniques atypiques car le prélèvement par ponction lombaire est un acte invasif (HAS, 2011). Une augmentation de la protéine Tau phosphorylée (Tau-p) et une baisse massive de la protéine A β -42 (qui n'est plus circulante mais en amas) sont des marqueurs positifs pour le diagnostic de la maladie d'Alzheimer (Collège des enseignants de neurologie, 2016).

3.5.4. Bilan biologique plasmatique

Ce dernier examen permet surtout d'éliminer les diagnostics différentiels (exemple : démence syphilitique) et de rechercher des comorbidités (Collège des enseignants de neurologie, 2016).

3.6. Rappels de neurophysiologie

3.6.1. Les neurones

Le cerveau se compose de 100 milliards de neurones qui sont des cellules communiquant entre elles par des signaux électriques (appelés influx nerveux). Chaque neurone se compose d'un corps cellulaire et d'un long prolongement permettant la connexion avec d'autres neurones, l'axone. Les corps cellulaires des neurones sont en superficie du cerveau et constituent la substance grise, aussi

appelée le cortex. Les axones entourés d'une gaine de myéline constituent la substance blanche.

3.6.2. Les cellules gliales

La moitié du volume cérébral est occupé par les cellules gliales. Ces cellules ne produisent pas d'impulsions électriques, elles ont pour rôle le soutien et la protection du tissu nerveux. La glie se compose de cellules macrogliales (astrocytes, oligodendrocytes et cellules de Schwann) et de cellules microgliales.

- Les cellules macrogliales

Les astrocytes, qui tiennent leur nom de leur forme étoilée, ont plusieurs fonctions notamment le maintien physique du réseau tridimensionnel, le recyclage de neurotransmetteurs et la captation des nutriments circulant dans les vaisseaux sanguins.

Les oligodendrocytes (dans le système nerveux centrale, SNC) et les cellules de Schwann (dans le système nerveux périphérique, SNP) sont responsables de la formation de la gaine de myéline entourant les axones. La myéline forme une protection autour de l'axone et permet d'accélérer la vitesse de propagation des influx nerveux.

- Les cellules microgliales

L'absence de système lymphatique dans le cerveau sous-entend que les cellules présentatrices d'antigènes y sont peu nombreuses. Les cellules de la microglie ont pour rôle d'assurer la défense immunitaire du système nerveux central. Ces petites cellules mobiles s'accumulent dans les zones cérébrales endommagées afin d'établir une barrière entre les tissus sains et les tissus lésés. Les cellules microgliales appartiennent à la lignée de macrophages, elles sont capables de phagocytose et sont essentielles au maintien de l'homéostasie (Fetler, 2005).

3.6.3. La barrière hémato-encéphalique (BHE)

La barrière hémato-encéphalique constitue comme son nom l'indique un rempart entre la circulation sanguine et le parenchyme cérébral. Elle est constituée par des cellules endothéliales étroitement reliées entre elles par des jonctions serrées (*tight junctions*) lui conférant une perméabilité très réduite.

La BHE se développe dès la vie intra-utérine et se mature en post-natale. Elle évite la colonisation bactérienne et favorise ainsi le bon développement du système nerveux central (Braniste et coll., 2014). Néanmoins des études sur des modèles murins ont montrées que la présence d'un microbiome est indispensable au bon développement de la barrière. En effet, chez des souris totalement dépourvues de germes on observe une augmentation de la perméabilité et une altération des jonctions serrées. L'injection de souches bactériennes à ces souris entraine une augmentation des jonctions serrées et par conséquent une diminution de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique (Braniste et coll., 2014). Retenons que la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique peut être modulée par l'environnement microbien et que le microbiome participe indirectement au bon développement du cerveau (Luczynski et coll., 2016).

3.7. Lésions neuronales caractéristiques de la maladie d'Alzheimer

Dix à quinze ans avant l'apparition des premiers symptômes, deux types de lésions affectent les neurones. Elles ont été décrites dès 1907 par Alois Alzheimer (Fondation Vaincre Alzheimer, 2013).

D'abord nous retrouvons les plaques amyloïdes (ou plaques séniles) qui sont formées par l'accumulation anormale de protéines β -amyloïdes ($A\beta$). La seconde anomalie est l'accumulation de protéines Tau phosphorylées au sein des prolongements neuronaux, ce qui est à l'origine de la dégénérescence neurofibrillaire (Collège des enseignants de neurologie, 2016).

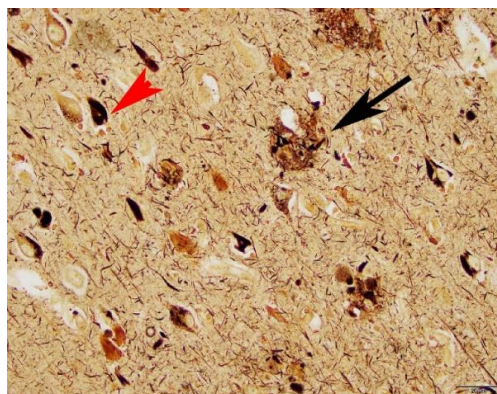


Figure 3 : Vue microscopique du tissu cérébral d'un patient atteint de la maladie d'Alzheimer. Les plaques amyloïdes (flèche noire) et les enchevêtrements neurofibrillaires (tête de flèche rouge) sont les caractéristiques de la maladie (source: Taub Institute for Research on Alzheimer's Disease and the Aging Brain, 2015).

3.7.1. Les plaques séniles ou amyloïdes

On retrouve les plaques séniles notamment au niveau des cortex cérébraux associatifs (cortex préfrontaux, pariétaux, temporaux). Le cortex visuel primaire et le cortex moteur sont généralement épargnés (Collège des enseignants de neurologie, 2016).

Les plaques amyloïdes sont la conséquence d'une accumulation anormale de peptides β -amyloïdes ($A\beta$) extracellulaires. Ces plaques se déposent entre les cellules nerveuses ce qui entrave leurs communications (Collège des enseignants de neurologie, 2016). Elles pourraient également être responsable d'une altération de l'homéostasie calcique et d'une production de radicaux libres (Dioguardi et coll., 2020).

Les peptides $A\beta$ sont issus de la mauvaise dégradation de la protéine précurseur de l'amyloïde (APP), qui est une protéine transmembranaire très présente dans le cortex cérébral.

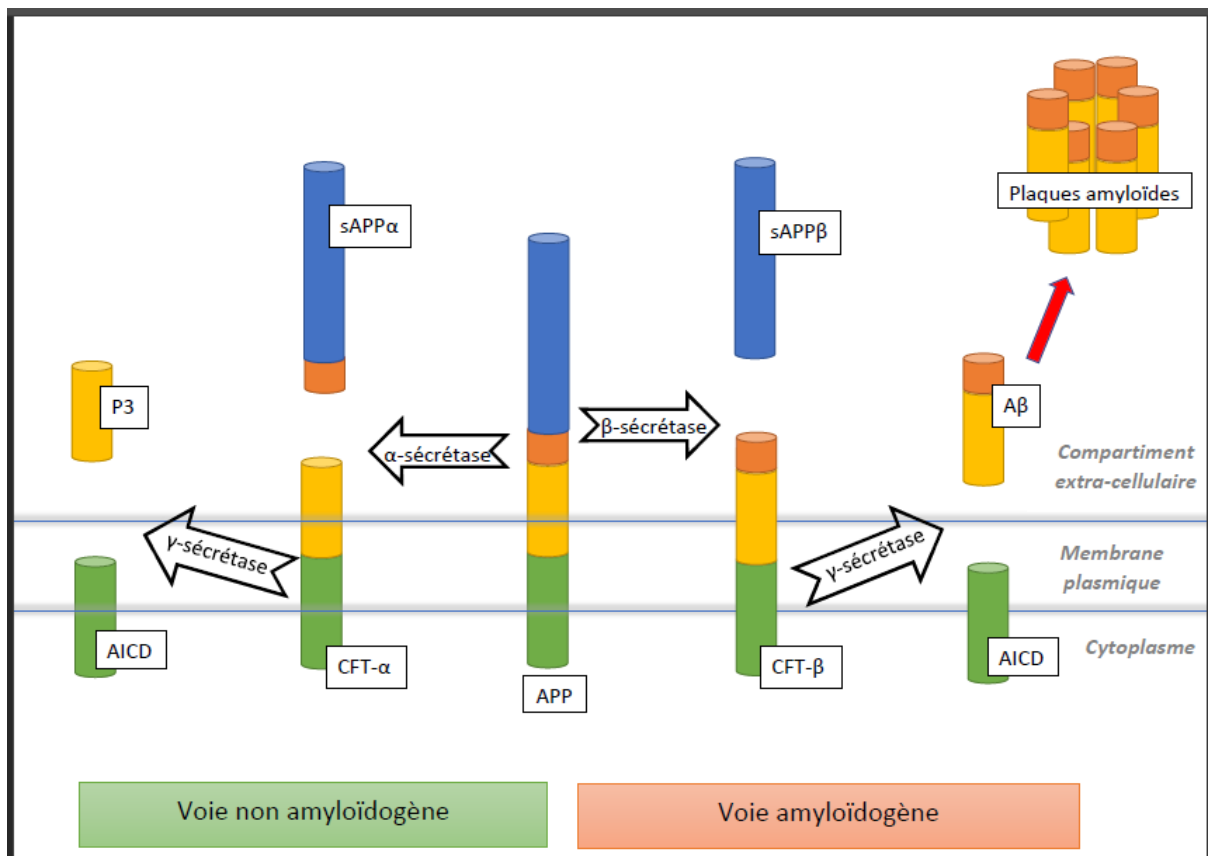


Figure 4 : les voies de dégradation de la protéine précurseur de l'amyloïde, APP (source : document personnel)

- Voie normale de dégradation de l'APP

Dans la voie non amyloïdogène, l'enzyme α -sécrétase va cliver l'APP séparant sa partie C-terminale intracellulaire de sa partie N-terminale extracellulaire. Le fragment extracellulaire obtenu est la protéine APP soluble α (sAPP α) qui sera facilement éliminée. Dans un second temps la γ -sécrétase clive le fragment restant de 83 acides aminés en un tout petit peptide extracellulaire de 3 kilodalton (P3) et en un domaine intracellulaire de l'APP (AICD) qui reste ancré à la membrane (Youssef I., 2006).

- Voie anormale de dégradation de l'APP

Dans la voie amyloïdogène, ce n'est pas l' α -sécrétase mais la β -sécrétase qui clive l'APP en un point différent. Le fragment extracellulaire obtenu est la protéine APP soluble β (sAPP β) qui sera facilement éliminée. Le fragment C-terminal (CTF- β) restant comporte 99 acides aminés. Dans un second temps la γ -sécrétase clive le CTF- β en un domaine intracellulaire de l'APP (AICD) et en un peptide A β extracellulaire (Youssef I., 2006).

Les peptides A β sont insolubles ; ils s'agglomèrent d'abord en petits amas circulants, et forment ensuite de plus gros amas statiques, ce sont les plaques amyloïdes (Collège des enseignants de neurologie, 2016).

- Le peptide A β : un acteur de l'immunité innée

Le peptide A β souvent considéré comme un sous-produit catabolique sans utilité, a possiblement un rôle dans la défense cérébrale aux infections. En effet, des études suggèrent que le peptide A β aurait une action antimicrobienne (Singhrao et coll., 2015). Par exemple, Kumar et coll. ont génétiquement modifiés des souris afin qu'elles expriment le peptide A β humain et ont induit chez elles une infection bactérienne à *Salmonella Typhimurium*. Ils ont observé un meilleur taux de survie des souris exprimant le peptide A β humain par rapport aux souris témoins non génétiquement modifiés. Le dépôt de plaques amyloïdes étant plus rapide et plus important dans les régions cérébrales où se localise la bactérie envahissante, Kumar et coll. ont conclu à un possible rôle antimicrobien du peptide A β qui piégerait et agglutinerait les pathogènes (Kumar et coll., 2016). En cas d'infection persistante ou chronique, la sur-sollicitations des peptides A β conduirait à des dépôts de plaques

amyloïdes (Cerajewska et coll., 2015). En conclusion, il est possible que la maladie d'Alzheimer soit d'origine infectieuse (Dominy et coll., 2019).

- Origine et clairance du peptide A β

L'idée communément répandue de l'origine exclusivement cérébrale des peptides A β est remise en cause. En effet, les APP sont des protéines membranaires retrouvés dans de nombreux tissus (bien que majoritairement dans le tissu cérébral) (Bu et coll., 2018). Les plaquettes, les fibroblastes cutanés et les muscles squelettiques excrètent des peptides A β dans la circulation sanguine. L'administration d'agents thérapeutiques qui ne franchissent pas la barrière hémato-encéphalique ont permis une réduction de l'accumulation de peptides A β dans le sang ainsi que dans le cerveau de souris expérimentales. Ces résultats mettent en évidence une possible origine périphérique aux peptides A β (Nie et coll., 2019). Des études ont prouvé que chez la souris les peptides A β , de par leur petite taille, peuvent franchir la BHE (Bu et coll., 2018).

L'accumulation cérébral de ce peptide dépend de la balance production/clairance. Nie et coll. estiment que l'élimination des peptides A β d'origine cérébrale se fait à 60% en périphérie, grâce à la phagocytose par des macrophages et monocytes et que la clairance a lieu principalement au niveau du foie. Des déficits de la phagocytose par les monocytes et des dysfonctions hépatiques ont été retrouvés chez des malades d'Alzheimer (Nie et coll., 2019).

Pour conclure, les peptides A β (retrouvés accumulés en plaques amyloïdes dans le tissu cérébral des malades d'Alzheimer) seraient pour une petite proportion d'origine périphérique et franchiraient la BHE aisément. Le système périphérique, participant à leur élimination, pourrait contribuer à une accumulation du peptide A β au niveau cérébral lors d'une dysfonction hépatique ou phagocytaire.

- Microbiome et plaques amyloïdes

Bien qu'indispensables au bon développement cérébral, le microbiome est suspecté de participer à la formation de plaques amyloïdes. Harach et coll. ont observés que des souris génétiquement modifiées pour exprimer l'APP humain et dépourvues de germes présentent une réduction drastique de l'accumulation de plaques amyloïdes par rapport à des souris témoins ayant un microbiote intestinal

normal. Après 8 mois d'observation, les chercheurs ont injecté des germes des souris témoins à leurs congénères gnotobiotiques et ont remarqué une augmentation de la pathologie amyloïde (Harach et coll., 2017).

D'autres recherches sur des souris exprimant l'APP humain ont montrées une réduction de l'accumulation des astrocytes et des cellules microgliales présents autour des plaques amyloïdes dans l'hippocampe après un traitement de 5 mois par un cocktail d'antibiotiques. Les chercheurs ont également mesuré une diminution des plaques amyloïdes insolubles (Minter et coll., 2016).

Aucune expérience de ce type ne peut être réalisée chez l'Homme, cependant une invasion bactérienne pourrait être à l'origine de la formation de plaques amyloïdes.

3.7.2. La protéine Tau et la dégénérescence neurofibrillaire

La protéine Tau (*Tubulin associated unit*), très présente dans le système nerveux central, assure l'architecture et la stabilité des microtubules constituant le cytosquelette au niveau des corps neuronaux et des axones.

Dans la maladie d'Alzheimer, on remarque une hyperphosphorylation des protéines Tau ce qui diminue leur affinité avec les microtubules. Le cytosquelette des neurones n'est alors plus maintenu et se désorganise. Des amas de protéines Tau se forment au sein des prolongements neuronaux. « Sans squelette, les neurones dégèrent et les connexions entre les neurones se perdent. » (Fondation Vaincre Alzheimer, 2013).

L'accumulation anormale de la protéine Tau forme des filaments et conduit à la dégénérescence neurofibrillaire (DNF) et in fine à l'apoptose des neurones. Dans un premier temps, la dégénérescence neurofibrillaire se localise dans les régions temporales internes, notamment l'hippocampe (Collège des enseignants de neurologie, 2016). Elle se propage progressivement à l'ensemble du cerveau entraînant la perte de cellules nerveuses et une diminution du volume cérébral.

L'atrophie cérébrale des personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer est généralisée. Le cortex est recroquevillé, les fonctions associées en seront endommagées (langage, mémoire, planification). L'hippocampe, organe gérant la mémoire épisodique, subit une atrophie particulièrement marquée.

3.8. Neuro-inflammation et maladie d'Alzheimer

L'inflammation est un processus de défense de l'organisme. Dans le tissu cérébral, l'inflammation se traduit par une augmentation du nombre d'astrocytes et de cellules microgliales qui produisent alors des cytokines pro-inflammatoires (Sochocka et coll., 2017). Dans la maladie d'Alzheimer il est observé une activation de la microglie ainsi qu'une augmentation des taux de cytokines pro-inflammatoires, notamment IL-1 β , IL-6 et TNF α (Kamer et coll., 2020).

L'activation des cellules microgliales a deux effets sur la maladie d'Alzheimer. Dans un premier temps elle sera bénéfique car l'activation des cellules microgliales va permettre une augmentation de leur fonction phagocytaire, diminuant ainsi les peptides A β circulant responsables de la formation de plaques amyloïdes. Cependant, si l'inflammation perdure, la microglie va relarguer des cytokines pro-inflammatoires, ceci entretenant une inflammation qui à terme contribue à des dommages cellulaires (Wang et coll., 2015).

Comme évoqué précédemment, les cellules microgliales ont pour fonction la phagocytose. Elles ont un rôle important dans l'élimination des peptides A β , dont l'accumulation entrave les connexions neuronales (Abbaya et coll., 2015). Avec l'âge, les cellules microgliales développent des défauts fonctionnels, rendant le tissu cérébral plus susceptibles aux infections microbiennes (Singh Rao et coll. 2015).

In vitro, la présence de l'IL-1 β , IL-6 et TNF α induit la synthèse de peptides A β et la phosphorylation de la protéine Tau (Dioguardi et coll. 2020). De plus, TNF α régule négativement la production du facteur de croissance des neurones NGF. L'inhibition de TNF α chez des souris a permis une diminution des plaques amyloïdes et de la phosphorylation de la protéine Tau. Afin de vérifier si l'inhibition de TNF α pouvait être bénéfique chez l'homme, un inhibiteur compétitif de la liaison du TNF à ses récepteurs, l'éta nercept (utilisé dans les polyarthrites rhumatoïdes), a été donné comme traitement à des patients souffrant d'Alzheimer. Une amélioration rapide de la fonction cognitive a été constatée, cependant l'éta nercept n'étant pas capable de franchir la BHE, l'administration de la molécule s'est faite par injections péri-spinales (McCaulley et Grush, 2015).

Enfin, l'étude rétrospective sur 25 ans de Schmidt et coll. a montré que des hauts taux de Protéine C Réactive (CRP), un marqueur biologique de l'inflammation,

augmentaient le risque de développer une maladie d'Alzheimer (Schmidt et coll., 2002). La CRP est associée à une augmentation du risque de démence (toutes causes confondues) de 45 % (Kamer et coll., 2020).

De nombreuses études concluent que l'inflammation cérébrale possède un rôle clé dans le processus pathologique de la maladie d'Alzheimer. D'autres suggèrent qu'une inflammation systémique pourrait être impliquée dans l'apparition et/ou la progression de la maladie d'Alzheimer (Dioguardi et coll. 2020).

Pour conclure, le phénomène inflammatoire a une grande importance dans le processus pathologique de la maladie d'Alzheimer. Il est possible que cette pathologie puisse être aggravée et/ou initiée par une inflammation chronique périphérique.

4. Le parodonte et les maladies parodontales

4.1. Définitions

Le parodonte désigne littéralement les tissus qui se situent autour de la dent, cela comprend le cément, le ligament alvéolo-dentaire (ou desmodonte), la gencive et l'os alvéolaire. Une dent est maintenue dans l'os alvéolaire grâce au ligament alvéolo-dentaire qui fait un pont entre l'os et le cément recouvrant la surface radiculaire. Le desmodonte permet une certaine laxité qui est indispensable à notre proprioception intra-orale. Cet ensemble (os alvéolaire, racines dentaires et ligaments) est protégé physiquement par la gencive. La gencive est reliée aux dents par deux types d'attaches : l'attache conjonctive en profondeur et l'attache épithéliale en direction coronaire. L'attache conjonctive est constituée de fibres de collagène. Ce sont également ces fibres de collagène qui relient la gencive à l'os sous-jacent, donnant ainsi son aspect piqueté à la gencive attachée. L'attache épithéliale entre la gencive et les dents est réalisée grâce à un épithélium non kératinisé. Sa structure et sa faible épaisseur font de cet épithélium un tissu très fragile qui peut servir de porte d'entrée aux micro-organismes.

La maladie parodontale regroupe toutes les affectations du parodonte allant de la gingivite à la parodontite. Nous verrons dans un premier temps les caractéristiques du parodonte sain afin dans un second temps de les comparer à celles des maladies parodontales.

4.1.1. Le parodonte sain cliniquement

Un parodonte sain est défini comme l'absence de perte d'attache clinique et l'absence de perte osseuse. La santé « parodontale parfaite » étant rare, il est né le concept de « santé parodontale clinique » qui est caractérisée par des profondeurs de sondage inférieures ou égales à 3 mm avec moins de 10 % de saignements au sondage. Néanmoins, un parodonte réduit (perte d'attache clinique et/ou perte osseuse) peut être considéré comme sain sous certaines conditions. Cela concerne notamment les patients dans une situation parodontale stable après le traitement d'une maladie parodontale. La profondeur normale de sondage peut aller jusqu'à 4 mm mais une absence de saignement au sondage sur les sites les plus atteints est indispensable pour parler de parodonte sain (Chapple, 2019).

4.1.2. L'inflammation gingivale

Aussi appelée gingivite, l'inflammation gingivale est caractérisée par des gencives rouges et lisses, un saignement au sondage et une profondeur de sondage artificiellement augmentée (à cause de l'inflammation). Les étiologies sont diverses et peuvent être par exemple ; bactériennes (accumulation de plaque dentaire), médicamenteuses (notamment immuno- modulateurs) ou hormonales (grossesse). La gingivite est réversible et sans dommages grâce à un traitement approprié de l'étiologie (Chapple, 2019). L'accumulation de plaque dentaire est reconnue depuis 1965 comme une étiologie de la gingivite. En effet, la suppression des mesures d'hygiène orale quotidienne entraîne, chez des volontaires à parodonte sain, le développement d'une gingivite dans 100 % des cas dans les 21 jours suivants. La réintroduction de l'hygiène orale permet de retrouver un état gingival sain. (Socransky et Haffajee, 2005).

4.1.3. La parodontite

La parodontite est une maladie infectieuse du parodonte dont l'étiologie reconnue est l'accumulation de plaque bactérienne adhérente aux surfaces dentaires et prothétiques. Les micro-organismes colonisateurs entraînent dans un premier temps une inflammation gingivale. En l'absence de traitement, l'inflammation devient chronique et le déséquilibre conduit à une destruction tissulaire (Sanz et Tonetti, 2019).

4.2. Les complexes bactériens de la plaque dentaire

En 1998, Socransky et coll. récoltent 13261 échantillons de plaque sous gingivale et remarquent que plusieurs espèces bactériennes sont souvent détectées au sein d'un même échantillon ; c'est ainsi qu'est née la notion de complexes bactériens. La classification qui en découle donne une couleur à chaque complexe bactérien (Socransky et coll., 1998).

Les complexes vert, jaune et violet sont constitués de bactéries pionnières ; ce sont les premières à coloniser les surfaces dentaires. Ces complexes constituent la flore résidente et sont compatibles avec un parodonte sain (Socransky et Haffajee, 2005).

Le complexe rouge se compose de *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola* et *Tannerella forsythia* (anciennement *Bacteroides forsythus* puis *Tannerella forsythensis*). Ces bactéries sont très associées à la maladie parodontale. Plus les poches parodontales sont importantes, plus on y retrouve en nombre et en prévalence des bactéries du complexe rouge. On les retrouve notamment dans la plaque sous-gingivale (Socransky et Haffajee 2005).

Souvent associé au complexe rouge nous retrouvons le complexe orange. Il regroupe entre autres *Fusobacterium nucleatum*, *Prevotella intermedia*, *Parvimonas micra* (anciennement *Peptostreptococcus micro* puis *Micromonas micros*) et *Camphylobacter rectus*.

Le pathogène exogène *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (anciennement *Actinobacillus actinomycetemcomitans*) forme à lui seul le complexe bleu de par sa très forte pathogénicité.

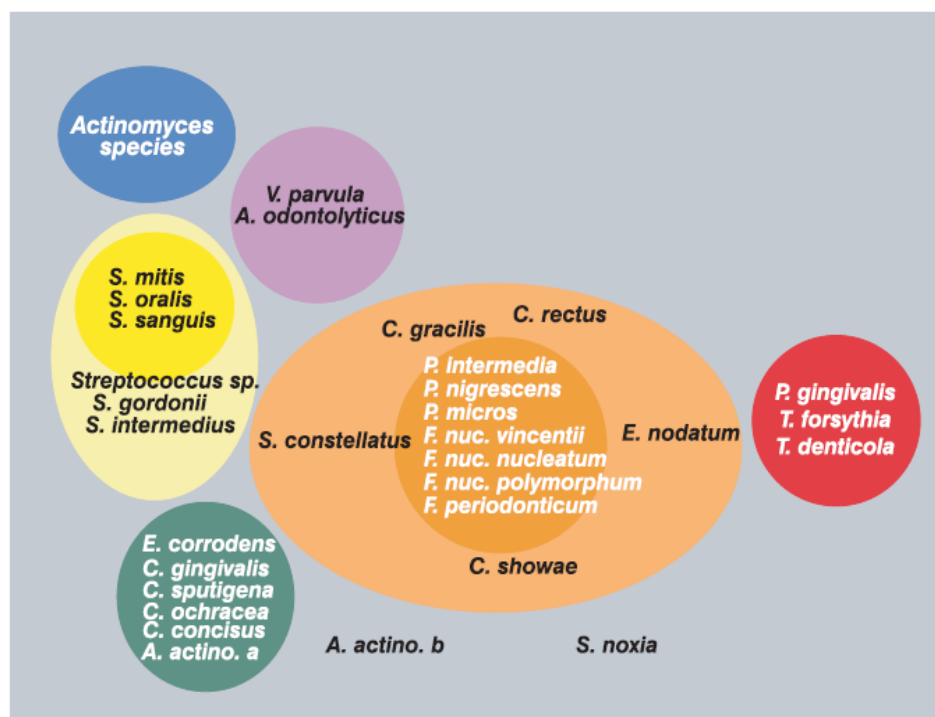


Figure 5 : Diagramme représentant les complexes bactériens de la plaque dentaire (source : Socransky et Haffajee, 2005)

4.3. La colonisation microbienne du parodonte et le processus infectieux

La présence d'une source d'agents infectieux (bactéries, virus, parasites, levures) est nécessaire mais toutefois non suffisante au démarrage du processus

infectieux. La source responsable est souvent difficile voire impossible à identifier tant les sources peuvent être variées (aliment, objet, eau...). En second lieu, les micro-organismes issus de la source sont transmis à l'hôte (Charon, 2009). La colonisation de la cavité orale commence dès la naissance et se fait principalement par des streptocoques. La flore se modifie et se complexifie au fil du temps et notamment après l'éruption des premières dents. Une fois établie et en l'absence de modification de l'environnement, la flore reste relativement stable ; elle est dite résidente et est compatible avec une bonne santé parodontale. Le terme de symbiose pourrait être utilisé car la flore résidente présente certains avantages pour l'hôte ; elle stimule le développement normal des cellules de l'hôte, elle participe au développement du système immunitaire notamment en atténuant les réactions immunitaires nocives, et enfin sa présence empêche la colonisation de l'hôte par des micro-organismes exogènes potentiellement pathogènes (Marsh, 2007). Les bactéries des complexes vert, jaune et violet sont les premières à coloniser les surfaces bucco-dentaires et constituent la flore résidente (Socransky et Haffajee, 2005).

L'adhérence des micro-organismes aux surfaces muqueuses est très instable du fait de la desquamation cellulaire. La charge microbienne y est moins importante qu'au niveau des surfaces dentaires qui constituent des sites de fixation de choix. L'adhérence des bactéries est permise par des molécules spécifiques présentes à leurs surfaces, les adhésines (Marsh, 2007). La pellicule exogène acquise ou PEA est un substrat d'origine salivaire (protéines issues du fluide gingivale, protéines salivaires) qui recouvre les surfaces dentaires et qui permet la fixation des bactéries. Seulement quelques heures après le brossage, les streptocoques du complexe jaune (*S.mitis*, *S.oralis*, *S.sanguinis*) recolonisent la PEA (Charon, 2009). Les surfaces dentaires étant non desquamantes, les bactéries peuvent facilement s'y déposer par couches.

Dans la plaque dentaire plus de 700 espèces bactériennes ont été identifiées. Les bactéries s'y organisent en biofilm, leur assurant une meilleure protection que si elles étaient en suspension. Le biofilm se compose de populations microbiennes adhérentes entre elles et aux surfaces, le tout emprisonné dans une matrice polysaccharidique. Au sein du biofilm les bactéries communiquent et coopèrent par échanges de matériel génétique et de nutriments. Par la protection passive qu'il représente le biofilm assure aux bactéries une meilleure résistance aux défenses de

l'hôte ainsi qu'aux antimicrobiens et antibiotiques. De plus, les adhérences interbactériennes peuvent être homotypiques (entre bactéries de même espèce) ou hétérotypiques (entre des bactéries d'espèces différentes), ce qui participe à la forte cohésion de plaque dentaire (Charon, 2009). La seule façon efficace pour désorganiser (au moins partiellement) le biofilm est l'action mécanique du brossage tri quotidien, du détartrage ou du surfaçage lorsqu'il est sous-gingival.

La croissance bactérienne n'est possible que dans un environnement propice où des nutriments sont disponibles. Le milieu buccal est un incubateur favorable pour un grand nombre de micro-organisme grâce à sa température idéale, son degré d'humidité et son pH toujours proche de la neutralité. De plus, la salive contient des protéines et des glycoprotéines servant de substrat à la flore résidante. La cavité oale et les micro-organismes présents forment un véritable écosystème (Marsh, 2007).

Tant que le milieu n'est pas modifié, la flore résidante reste stable et non pathogène. La consommation plus fréquente de sucres ou la diminution du flux salivaire sont reconnues pour briser l'homéostasie bactérienne et favoriser la colonisation par des bactéries cariogènes. En ce qui concerne les maladies parodontales, une défaillance de l'hygiène orale entraîne une augmentation des bactéries anaérobies, protéolytiques et souvent gram négatives qui sont les plus parodontopathogènes (Dioguardi et coll., 2020). La réaction inflammatoire et l'augmentation du flux du fluide gingival qui en découlent, ont pour but d'acheminer des cellules et des molécules de défense (Marsh, 2007). Le fluide gingival transporte également des substances (hémoglobine, transferrine) qui peuvent servir de nourriture aux bactéries présentes. Ces processus métaboliques ont pour conséquence l'augmentation du pH, ce qui favorise la colonisation par les bactéries anaérobies des complexes rouge et orange (Marsh, 2007). Cliniquement c'est le début de la gingivite.

En général, les mécanismes de défenses de l'hôte sont suffisamment efficaces pour empêcher la colonisation des structures parodontales par des bactéries virulentes. Néanmoins il peut exister une défaillance des défenses de l'hôte, qui peut être innée (réponse aberrante de macrophages à la stimulation par des lipopolysaccharides (LPS) bactériens, chimiotaxie des polynucléaires neutrophiles diminué, défaillance des cellules présentatrices d'antigènes) ou avoir été acquise (immunosuppresseurs, tabac, maladies systémiques) (Charon, 2009).

Les bactéries s'installent et les biofilms sous-gingivaux formés sont riches en espèces bactériennes du complexe rouge sécrétant des toxines induisant la production de médiateurs inflammatoires (cytokines pro-inflammatoires, prostaglandine). Les lipopolysaccharides (LPS) sont des molécules constituant la membrane externe des bactéries à gram négatif. Les LPS favorisent la réponse inflammatoire par liaison aux récepteurs TLR4 (Toll-like receptor) des cellules sentinelles de l'hôte (macrophage, cellules dendritiques). Cette liaison entraîne la production de cytokines, favorisant le phénomène inflammatoire. Les LPS sont normalement libérés lors de la mort de la bactérie, cependant des études ont montré que la bactérie peut excréter des LPS grâce à la formation de vésicules de membrane externes permettant ainsi la dissémination des toxines (Kulp et Kuehn, 2010).

Les toxines bactériennes (par exemple les LPS) et certaines bactéries, ont la capacité de franchir l'épithélium ulcéré de la poche parodontale. La vascularisation très riche des tissus parodontaux leur donne la possibilité de se disséminer dans tout l'organisme. La bactériémie est reconnue pour contribuer à la survenue de pathologies systémiques (endocardite infectieuse, infarctus du myocarde, accouchement prématuré) (Cerajewska et coll., 2015).

Les enzymes bactériennes mais aussi la réaction inflammatoire de l'hôte vont avoir une action destructrice sur les tissus parodontaux. Prenons l'exemple des métalloprotéinases matricielles (MMP) ; ce sont des enzymes exprimées par l'hôte et dont le rôle est le remodelage tissulaire. Dans le cas de la parodontite, les facteurs pro-inflammatoires (notamment TNF- α) stimulent anormalement la production de MMP, ces dernières entraînant une destruction tissulaire (Abbayya et coll. 2015).

La formation d'une nouvelle attache parodontale épithélio-conjonctive en position plus apicale correspond à une tentative de réparation spontanée des dommages. En l'absence de traitement l'inflammation devient chronique et des phases de destruction tissulaires vont être rythmées par des phases de stabilisation. La parodontite est la rupture de l'équilibre entre la réponse immunitaire et la présence micro-organismes (Dioguardi et coll., 2020).

5. Parodontie et maladie d'Alzheimer

5.1. La santé parodontale des patients atteints d'Alzheimer

La santé parodontale peut être évaluée par des mesures telles que : l'index gingival, l'indice de plaque, la profondeur des poches, le saignement au sondage et le niveau d'attache clinique. Plus ces paramètres sont importants et nombreux, plus l'état de santé parodontale est considéré comme mauvais. D'une façon générale, la santé bucco-dentaire de la population se détériore avec l'âge et cela s'explique par une baisse de la préoccupation sur son état bucco-dentaire, une augmentation des pathologies chroniques et des médications (ces derniers pouvant altérer la fonction salivaire), ainsi qu'une augmentation de la dépendance pouvant rendre l'accès à un cabinet dentaire plus difficile (mobilité réduite, se faire conduire, institutions, etc.) (Singh Rao et coll., 2014).

Comparativement à des personnes non démentes, chez des personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer, tous les paramètres parodontaux ont des valeurs plus importantes (Martande et coll., 2014 ; Holmer et coll., 2018). La fréquence de brossage est diminuée chez les personnes démentes (Holmer et coll., 2018). Les troubles moteurs (apraxie) et le désintérêt pour les tâches quotidiennes, qui sont conséquents de la maladie d'Alzheimer, conduisent à une incapacité progressive à assurer une hygiène orale correcte (Holmer et coll., 2018 ; Ide et coll., 2016). Ainsi, les personnes atteintes d'Alzheimer ont un état de santé bucco-dentaire plus faible que des personnes non démentes de même tranche d'âge. De surcroît, plus la déficience cognitive et le déclin moteur sont importants, plus les paramètres parodontaux sont mauvais (Martande et coll., 2014).

Réciproquement, selon les observations d'Ide et coll., les patients Alzheimer atteints d'une parodontite présentent après 6 mois un déclin cognitif significativement plus important que les patients Alzheimer ayant un état parodontal sain. Le déclin cognitif est évalué par le score MMSE, qui est diminué de 2,5 points chez les patients Alzheimer atteints conjointement d'une parodontite. Le score MMSE n'est diminué que de 0,7 points chez les patients Alzheimer sans maladie parodontale (Ide et coll., 2016). Cependant le lien entre la parodontite et la maladie d'Alzheimer est mettre au conditionnel car cette étude est de faible niveau de preuve et l'échantillon est réduit.

Sur la base de données médicales rétrospectives, Choi et coll. ont conclu que le risque de développer une démence serait augmenté de 6 % lors de la présence d'une maladie parodontale chronique (Choi et coll., 2019). Là aussi les résultats sont à nuancer avec la qualité de l'étude. Le statut parodontal n'a pas été défini par des valeurs cliniques mais uniquement sur le fait d'avoir ou non reçu un traitement parodontal (curetage des poches, lambeaux d'accès). Le statut de démence a lui aussi été défini sur des données médicales brutes, à savoir la prescription ou non de médicaments généralement associés au traitement de la démence.

Pour conclure, l'état de santé parodontale des malades d'Alzheimer est moins bon que celui d'une population comparable. Il semble se profiler un cycle dans lequel l'aggravation de la maladie d'Alzheimer entraîne une baisse de l'hygiène orale et donc une aggravation de la maladie parodontale, cette dernière pouvant elle-même être suspectée d'aggraver le déclin cognitif.

5.2. Une association démontrée ?

Ainsi, de nombreuses études concluent à une probable association entre la maladie d'Alzheimer et la maladie parodontale, mais l'établissement d'un lien certain de cause à effet reste difficile à démontrer de par la présence de nombreux biais et facteurs confondants.

Afin de déterminer la possible implication des maladies parodontales dans la démence, une étude longitudinale sur 5 ans a été menée au Japon sur des personnes de plus de 75 ans sans signes de déclin cognitif ou de démence à l'inclusion (Iwasaki et coll., 2019). Une évaluation parodontale complète (niveau d'attache clinique, profondeur des poches sur 6 sites par dent, évaluation du saignement au sondage) a été réalisée chez chacun des 179 participants. En fonction de ces résultats les participants ont été catégorisés en 2 groupes, parodontite non sévère ou parodontite sévère (définie par la présence d'au moins 30 % des sites avec des poches ≥ 5 mm¹ ou d'au moins deux poches parodontales ≥ 6 mm²). Aux années 1, 2, 3 et 5 de l'étude, des neurologues ont évalué le déclin cognitif et le score MMSE de chaque patient. Après analyse des résultats, il apparaît que dans une population âgée, les parodontites sévères sont associées à un déclin cognitif moyen (Iwasaki et coll., 2019). Or, la

¹ Selon la définition de l'*European Workshop in Periodontology*

² Selon la définition de *Centers for Disease Control / American Academy of Periodontology*

présence d'un déclin cognitif moyen est reconnue comme un risque de développer une démence.

Les parodontites sévères apparaissent comme un possible facteur de risque de développer une démence de type Alzheimer. Néanmoins, les mécanismes par lesquels les parodontopathies influencent le processus pathologique de la maladie d'Alzheimer restent flous et de nombreuses hypothèses sont proposées.

5.3. L'invasion bactérienne

5.3.1. Invasion du cerveau par la voie hématogène

Dans les cas de parodontites chroniques, sont observés une prolifération et une dilatation des vaisseaux sanguins parodontaux ainsi que la présence d'un épithélium parodontal non kératinisé et ulcéré. Ces modifications pathologiques sont suspectées de servir de porte d'entrée pour les micro-organismes en direction de la circulation sanguine (Cerajewska et coll., 2015).

Le passage des bactéries dans le système sanguin est appelé la bactériémie. Elle est conséquente à des soins bucco-dentaires mais également à des actes quotidiens d'hygiène orale (notamment le brossage). La bactériémie faisant suite au brossage dentaire est significativement plus importante en présence d'une accumulation de plaque et d'une inflammation gingivale (Tomás et coll., 2012).

Cependant pour atteindre le parenchyme cérébral les bactéries doivent encore franchir la barrière hémato-encéphalique, ce qui peut sembler plausible car rappelons que des études sur modèles murins ont démontré que la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique peut être modulée par le microbiome (Braniste et coll., 2014).

Une fois dans le tissu cérébral, les bactéries parodontales ou leurs toxines peuvent entraîner une réponse inflammatoire locale dont les molécules pro-inflammatoires induisent alors une augmentation des peptides A β et favorisent la phosphorylation de la protéine Tau (Abbayya et coll., 2015).

Avant même leur passage dans le cerveau, les bactéries parodontales contribueraient à l'augmentation périphérique des peptides A β (par stimulation des plaquettes et autres cellules sanguines) et à leur passage dans le compartiment cérébral. Les bactéries parodontales, en plus de stimuler la production des peptides

A β , augmenteraient leur accumulation dans le tissu cérébral par l'inhibition des LRP1 (*low-density lipoprotein receptor-related protein 1*). Les récepteurs LRP1 sont des protéines favorisant le transport des peptides A β du SNC vers le foie afin d'être éliminés (Kamer et coll., 2020).

5.3.2. Invasion du cerveau par la voie nerveuse

Une seconde hypothèse très répandue est que les bactéries de la cavité orale utilisent les voies nerveuses pour accéder au cerveau. Les bactéries remontraient le long du trajet nerveux, notamment celui du nerf trijumeau (Abbayya et coll., 2015 ; Yeung et coll., 2020). Cette hypothèse est renforcée par la détection de tréponèmes oraux dans le ganglion trigéminal (Cerajewska et coll., 2015).

5.4. La réponse inflammatoire systémique

5.4.1. Les cytokines pro-inflammatoires

Les parodontites chroniques augmentant le taux de produits inflammatoires circulant dans le sang, il serait possible que la réponse inflammatoire systémique induite par la lutte contre les parodontopathogènes ait des répercussions sur l'installation ou la progression de l'inflammation cérébrale (Cerajewska et coll., 2015). In vitro, *P. gingivalis* et *A. actinomycetemcomitans* stimulent de façon dose-dépendante la production de TNF α et d'IL-6 par les fibroblastes gingivaux humains (Nonnenmacher et coll., 2003). IL-1 est retrouvé dans le fluide sulculaire en cas de parodontite active. En cas de maladie parodontale, des cytokines sont disséminées dans la circulation sanguine, c'est le cas de l'IL-6 et de TNF α dont les niveaux sanguins sont corrélés à la sévérité de la parodontite (Watts et coll., 2008).

Rappelons que les facteurs pro-inflammatoires tels que TNF α , IL-1 β ou IL-6 sont capables de stimuler la synthèse de peptides A β et favorisent la phosphorylation de la protéine Tau (Abbayya et coll. 2015). Les patients malades d'Alzheimer ont des taux sanguins de cytokines IL-1 β , IL-6 et TNF α augmentés (Sochocka et coll., 2017). Des chercheurs ont mesuré que les taux sanguins d'IL-6 et de TNF α sont nettement augmentés chez des malades d'Alzheimer comparé à des témoins indemnes. De plus, ils ont remarqué des différences entre les malades. Ceux présentant une maladie parodontale ont des taux de TNF α doublés par rapport aux autres malades d'Alzheimer à parodonte sain (Cestari et coll., 2016). Farhad et coll. estiment que les

taux sanguins de TNF α de patients Alzheimer sont triplés en cas d'atteinte parodontale (Farhad et coll., 2014). Cestari et coll. ont observé que plus les conditions parodontales sont mauvaises, plus les taux TNF α sont élevés (Cestari et coll., 2016). Les cytokines du compartiment sanguin sont des molécules ne franchissant pas facilement la BHE mais pouvant modifier sa perméabilité. Une étude sur des souris suggère que le passage des cytokines du sang vers le cerveau pourrait être favorisé par la capacité des LPS bactériens sanguins à augmenter la perméabilité de la BHE (Dioguardi et coll., 2020).

Les cytokines pro-inflammatoires produites en réponse aux agents parodontopathogènes sont des molécules capables de franchir la BHE. Ainsi, la charge bactérienne et le processus inflammatoire de la maladie parodontale intensifient le niveau d'inflammation dans le SNC (Dioguardi et coll., 2020). De plus, les bactéries et de leurs composants passés dans la circulation sanguine peuvent atteindre et stimuler le foie afin d'amplifier la réaction inflammatoire systémique (Kamer et coll., 2020).

5.4.2. Les métalloprotéinases matricielles (MMP)

La colonisation du parodonte par des agents infectieux stimule les défenses de l'hôte, ce qui conduit à la production de molécules pro-inflammatoires puis à la synthèse de MMP responsables en partie de la destruction tissulaire (Abbayya et coll., 2015). Des MMP ont également été retrouvées autour des enchevêtrements neurofibrillaires et des plaques amyloïdes chez des malades d'Alzheimer. Ces enzymes protéolytiques, stimulées par l'inflammation, pourraient accélérer la neurodégénérescence (Sochocka et coll., 2017).

5.5. Les risques cardio-vasculaires

Comme la maladie d'Alzheimer, l'athéromatose est une maladie associée à des phénomènes inflammatoires et dont la prévalence augmente avec le vieillissement. (Lathe et coll., 2014). La maladie athéromateuse correspond à des dépôts progressifs de plaques d'athérome constituées de lipides, de glucides complexes, de produits du sang (plaquettes) et de calcium, au niveau de la paroi interne des artères. Le dépôt de lipides attire les macrophages qui, après phagocytose des LDL oxydés (lipoprotéines de basse densité), se transforment en cellules spumeuses. Apparaissent alors des

dysfonctions endothéliales à l'origine d'une réaction inflammatoire auto-entretenu (Collège national des enseignants de cardiologie et Société française de cardiologie, 2015). Les bactéries orales, notamment *P. gingivalis* et *S. sanguinis*, sont impliquées dans la formation de plaques d'athérome et dans des dommages aux cellules endothéliales. De plus, la présence des hauts niveaux sanguins en cytokines augmente l'agrégation plaquettaire au niveau des plaques d'athérome, d'où la probable participation de la maladie parodontale à l'athéromatose (Watts et coll., 2008).

La présence d'une importante quantité de plaques athéromateuses est reconnue comme un facteur de risque de la maladie d'Alzheimer (Watts et coll., 2008). Cette dernière est d'ailleurs associée à des dysfonctions vasculaires ; des scanners réalisés chez des patients malades d'Alzheimer ont mis en évidence une réduction du flux sanguin cérébral. L'analyse post-mortem de coupes d'artères du polygone de Willis montre que chez des personnes atteintes d'Alzheimer il existe un épaissement très marqué de la paroi vasculaire des artères cérébrales par rapport aux individus témoins non-Alzheimer (Lathe et coll., 2014). La formation de plaques d'athérome et l'épaississement de la paroi vasculaire des artères cérébrales entraîne une diminution de la fluidité de la circulation sanguine ainsi qu'une baisse de l'apport en nutriments et en oxygène. Cette hypoperfusion et le moindre apport en nutriments prédisposent à la perte neuronale (Lathe et coll., 2014). Le possible décrochage des morceaux de plaques d'athérome pourrait être à l'origine de dommages cérébro-vasculaires subcliniques favorisant le déclin cognitif (Noble et coll., 2014).

Vargas-Caraveo et coll. supposent un autre lien entre l'athéromatose, la maladie parodontale et la maladie d'Alzheimer : les LPS issus des bactéries parodontales induiraient une inflammation cérébrale aggravant la maladie d'Alzheimer, et leur infiltration dans le cerveau se ferait grâce aux lipoprotéines avec lesquelles ils ont une grande affinité. La liaison des LPS aux lipoprotéines est également un phénomène bénéfique permettant le transport des LPS vers le foie afin d'être éliminés (Vargas-Caraveo et coll., 2017).

6. Les bactéries parodontales mises en causes

6.1. À propos

Un grand nombre de bactéries parodontales étant difficilement cultivables, les études expérimentales sont loin d'être exhaustives et ne reflètent pas la complexité de la flore microbienne parodontale ni les interactions inter-espèces. Afin de transposer les résultats au modèle humain, les chercheurs utilisent des bactéries facilement cultivables et détectables et dont l'implication dans les maladies parodontales est unanimement reconnue.

6.2. *Porphyromonas gingivalis*

P. gingivalis est un parodontopathogène majeur du complexe rouge. De nombreuses études expérimentales s'intéressent au rôle de ce pathogène dans la maladie d'Alzheimer.

6.2.1. Exposition intraorale

En 2018, Ilievski et coll. ont étudié sur des souris les effets d'une exposition intraorale répétée à *P. gingivalis* sur des souris. Après 22 semaines d'exposition chronique, ils ont constaté la présence de *P. gingivalis* dans l'hippocampe de 9 des 10 souris expérimentales et son absence dans les tissus cérébraux des 10 souris non exposées. Les chercheurs ont également observé par immunofluorescence la présence de peptides A β chez les souris exposées dans les milieux extracellulaires du cortex et de l'hippocampe, ainsi que la présence de protéines Tau au niveau de l'hippocampe. Chez les souris témoins, le peptide A β et la protéine Tau sont absents. À partir d'échantillons cérébraux fixés au formaldéhyde de 5 souris de chaque groupe, une qPCR (réaction en chaîne par polymérase quantitative) a confirmé la présence du gène codant l'ARN ribosomique 16S spécifique de *P. gingivalis* dans les souris du groupe expérimental mais pas dans celles du groupe contrôle ($p < 0,0001$). Par les techniques de microscopie par immunofluorescence et de RT-PCR (*Reverse Transcriptase PCR*), la présence de cytokines pro-inflammatoires a été mise en évidence. Le taux d'interleukines IL6, IL1 β et TNF α était significativement ($p < 0,01$) plus élevés dans le groupe de souris expérimentales par rapport au groupe contrôle. De plus, une neurodégénérescence a été constatée chez les souris expérimentales ;

le colorant FJC (Fluoro-Jade C), qui marque spécifiquement les neurones en dégénérescence, n'a pas fixé les cellules cérébrales issues du groupe témoin à la différence du groupe expérimental où le nombre de neurones intacts dans l'hippocampe était significativement réduit (Ilievski et coll., 2018).

Dans le modèle murin, l'application orale répétée de *P. gingivalis* entraîne des changements cérébraux similaires à ceux retrouvés dans la maladie d'Alzheimer.

6.2.2. Exposition aux LPS

Comme toutes les bactéries à Gram négatif, la membrane de *P. gingivalis* est constituée de lipopolysaccharides (LPS). Ces derniers stimulent la réponse inflammatoire locale et la production de cytokines pro-inflammatoires par les macrophages et les cellules dendritiques (Kulp et Kuehn, 2010).

Wu et coll., ont réalisé une exposition orale aux LPS de *P. gingivalis* chez des souris, à raison de 1 mg/jour et ce pendant 5 semaines. Ils estiment que ce type d'exposition est comparable à une exposition chronique à des bactéries parodontopathogènes pendant 3,8 années chez l'Homme. Les souris exposées présentent des déficiences d'apprentissage et de mémorisation (test d'évitement passif), ainsi qu'une accumulation de peptides A β dans les neurones, notamment au niveau de l'hippocampe, détectée par immunohistochimie. (Wu et coll., 2017).

Hayashi et coll. ont également étudié l'effet des LPS de *P. gingivalis* sur des souris expérimentales. Vingt-huit jours après une injection unique intracérébroventriculaire (contenant 2 μ g de LPS de *P. gingivalis*), aucune différence de développement ni des fonctions cognitives (test d'évitement passif) n'est observée entre les souris exposées et les souris témoins. Cependant, une injection chronique de LPS de *P. gingivalis* (2 μ g par jour, pendant 28 jours) induit des sarcopénies et des dysfonctions cardiaques mais pas de déclin cognitif. Les auteurs concluent que l'absence de déclin cognitif peut être lié à des doses ou des temps d'exposition trop faibles, mais que lutter contre *P. gingivalis* pourrait améliorer l'espérance de vie en bonne santé des patients atteints de la maladie d'Alzheimer (Hayashi et coll., 2019).

6.2.3. Les gingipains

Le parodontopathogène *P. gingivalis* synthétise une classe unique de protéases qui sont appelées *gingipains*. Les principales *gingipains* sont *Arg-gingipains* (Rgp) et

Lys-gingipain (Kpg). Ces protéases, excrétées par la bactérie, sont impliquées dans la migration des cellules de défense de l'hôte et dans la stimulation de la réponse inflammatoire (Liu et coll., 2017). Lors d'injections de *P. gingivalis* directement dans le cortex cérébral de souris expérimentales, Liu et coll. ont observé par immunofluorescence une accumulation de cellules microgliales autour de la zone d'injection. Cette forte densité de cellules microgliales n'est pas liée à une multiplication cellulaire mais à une migration des cellules autour du point d'injection. Les chercheurs ont reproduit l'expérience en ajoutant à l'injection de *P. gingivalis* des inhibiteurs de Rpg et Kpg et ont observé une réduction importante de l'accumulation des cellules microgliales autour du point d'injection (Liu et coll., 2017).

In vitro Dominy et coll. ont montré que des antibiotiques à large spectre ne protègent pas contre la mort cellulaire induite par *P. gingivalis*, contrairement aux inhibiteurs des *gingipains*. *In vivo*, après des injections orales chroniques de *P. gingivalis* à des souris, les chercheurs ont induit des infections cérébrales, qu'ils ont traitées par des inhibiteurs aux *gingipains*. Après 10 semaines de traitement, le taux de bactéries dans le cerveau des souris a nettement été réduit. Dominy et coll. ont constaté que des injections sous cutanées d'inhibiteurs aux *gingipains* sont plus efficaces que des hautes doses d'antibiotiques à large spectre (Dominy et coll., 2019).

Les *gingipains* sont aussi connues pour dégrader le collagène et les molécules d'adhésion intercellulaires, ce qui perturbe les barrières endothéliales et épithéliales. Les *gingipains* sont ainsi suspectées de créer des brèches dans la BHE (Carter et coll., 2017). Ce qui pourrait en partie expliquer la détection de *P. gingivalis* dans les tissus cérébraux après une exposition orale (Ilievski et coll., 2018).

6.2.4. Conclusion et observations sur le modèle humain

Ces expériences mettent en évidence le rôle majeur que pourrait avoir les *gingipains* dans le processus pathologique de la maladie d'Alzheimer. De plus, les inhibiteurs des *gingipains* pourraient représenter un traitement potentiel de cette maladie.

Bien que sur le modèle murin, *P. gingivalis* entraîne une infection cérébrale et des déficiences cognitives, ce n'est pas totalement transposable à l'Homme.

Des études immunologiques sur des tissus cérébraux post-mortem ont permis de mettre en évidence la présence de *gingipains* dans les cerveaux des malades atteints d'Alzheimer (Dominy et coll., 2019).

Le but de l'étude de Poole et coll. était d'identifier les bactéries parodontales majeurs (*P. gingivalis*, *T. denticola*, *T. forsythia*) ou leurs composants dans des tissus cérébraux post-mortem provenant de patients malades d'Alzheimer et de patients témoins indemnes. La détection par immunofluorescence s'est avérée positive uniquement pour les LPS et les *gingipains* de *P. gingivalis*, et uniquement dans les tissus cérébraux des patients Alzheimer (figure 6). Plus précisément, les LPS ont été identifiés à la surface d'astrocytes et les *gingipains* au niveau intracellulaire. Cette étude prouve que les LPS de *P. gingivalis* et ses *gingipains* accèdent au cerveau avant le décès car aucune de ces toxines n'a été détectée chez les patients témoins alors que les conditions et le délai post-mortem étaient les mêmes.

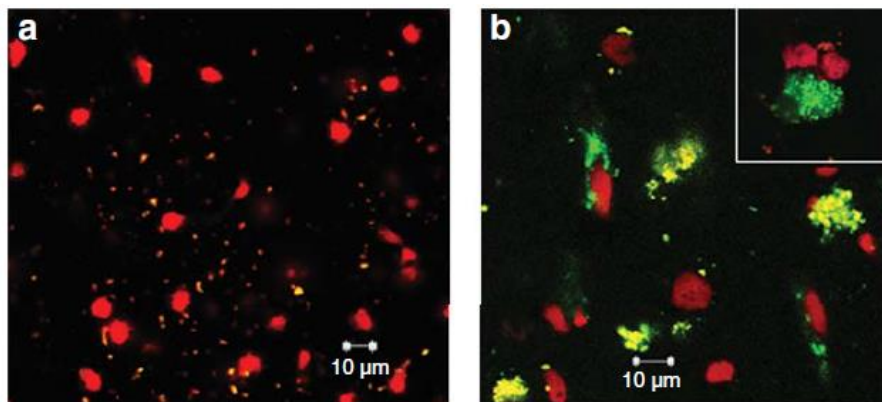


Figure 6 : Images de coupes congelées de tissus cérébraux humains au microscope confocal. Les noyaux sont colorés en rouge dû à l'absorption d'iodure de propidium. Les anticorps dirigés contre *P.gingivalis* sont détectés à l'aide d'isothiocyanate de fluorescéine et apparaissent en vert. a) patient témoin. b) patient malade d'Alzheimer (source : Poole et coll., 2013).

Poole et coll. reconnaissent n'avoir aucune donnée sur l'état de santé parodontale des personnes de leur vivant, néanmoins ils supposent que les patients atteints d'Alzheimer devaient avoir une mauvaise hygiène orale à cause de leurs déficiences diminuant leurs capacités à se brosser les dents. La conclusion de cette étude est que les malades d'Alzheimer sont plus à risques que le reste de la population de développer des infections cérébrales secondaire à des pathogènes parodontaux (Poole et coll., 2013).

6.3. Les tréponèmes oraux

Les tréponèmes sont des bactéries de forme hélicoïdale à Gram négatif appartenant à la grande famille des Spirochaetia. L'espèce la plus connue est *Treponema pallidum* dont l'infection chronique cause la syphilis. Bien que de moins en moins fréquent grâce au progrès scientifique, le stade tertiaire de la syphilis correspond à des atteintes neurologiques graves dont une démence. De ce constat est née l'hypothèse que des tréponèmes oraux pourraient être impliqués dans certaines démences, notamment la maladie d'Alzheimer (Miklossy, 2011).

Les tréponèmes sont des bactéries commensales vivant principalement au niveau des muqueuses buccales et intestinales de l'être humain. En cas de déséquilibre de la flore microbienne, les tréponèmes peuvent devenir pathogènes. Au niveau buccal on dénombre plus de 50 espèces de tréponèmes. Des échantillons de plaque dentaire sous-gingivale contiennent très peu de tréponèmes si le parodonte est sain. Plus la maladie parodontale est avancée, plus la quantité d'espèces de tréponème augmente. Elles sont retrouvées notamment dans les poches gingivales les plus profondes ou au niveau des zones les plus atteintes (Dewhirst et coll., 2000).

In vitro, l'exposition de cultures cellulaires de fibroblastes gingivaux humains à des souches de tréponèmes oraux (*Treponema pectinovorum* et *Treponema denticola*) induit une augmentation de la production de cytokines (Nixon et coll., 2000). De plus, les caractéristiques pathologiques de la maladie d'Alzheimer (dépôt de plaques amyloïdes et phosphorylation de la protéine Tau) ont été induites *in vitro* par des spirochètes (Miklossy, 2011).

Comme pour *P. gingivalis*, des chercheurs ont analysé des tissus cérébraux post-mortem afin d'identifier la présence de tréponèmes oraux. L'utilisation d'anticorps monoclonaux et des techniques de PCR ont mis en évidence la présence de bactéries dans le cortex de 14 des 16 malades d'Alzheimer, ainsi que chez 4 des 18 témoins. Rivière et coll. ont également identifié une plus grande diversité d'espèces de tréponèmes dans le cerveau des patients atteints de la maladie d'Alzheimer. Quelques détections de tréponèmes oraux ont été faites dans le ganglion trigéminal (Rivière et coll., 2002).

6.4. *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*

Formant à elle seule le complexe bleu, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (*Aa*) est une bactérie à Gram négatif retrouvée principalement dans les formes agressives de parodontite.

Diaz et coll ont testé l'effet de *Aa* sur des cultures cellulaires microgliales et ont remarqué une nette augmentation de l'expression de cytokines pro-inflammatoires, notamment d'IL-1 β , IL-6 et de TNF α , consécutive à l'activation des cellules microgliales. Sur des cultures cellulaires issues de l'hippocampe, *Aa* entraîne des modifications morphologiques neuronales par la formation de perles neuritiques, ces dernières pouvant activer la microglie. Diaz et coll ont également noté une production de peptide A β plus importante en présence de *Aa*. Basé sur leurs observations, les chercheurs proposent un cycle : la condition inflammatoire induite par *Aa* favorise la production de peptide A β dont l'accumulation entretient la réponse inflammatoire (Díaz-Zúñiga et coll., 2019).

Des analyses sanguines de patients atteints de la maladie d'Alzheimer ont permis à Kamer et coll d'identifier des taux élevés de TNF α ainsi que d'anticorps dirigés contre des bactéries parodontopathogènes dont *Aa* (Kamer et coll., 2009). *In vitro* TNF α augmente de façon dose-dépendante à une stimulation par *Aa* (Farhad et coll., 2014).

Etant donné la faible quantité d'études sur le sujet, l'implication de *Aa* dans la maladie d'Alzheimer ne pourra être réellement supposée qu'avec des études complémentaires.

7. Conclusion

La maladie d'Alzheimer est très répandue dans le monde entier, néanmoins ces mécanismes restent mal connus. L'importance du processus inflammatoire dans la pathologie a entraîné de nombreuses recherches étiologiques. C'est ainsi qu'est née l'hypothèse d'une possible implication des bactéries parodontopathogènes dans la maladie d'Alzheimer.

La parodontite est une maladie infectieuse (principalement bactérienne) qui entraîne une inflammation locale des tissus de support des dents. En l'absence de traitement la colonisation bactérienne s'intensifie et une destruction tissulaire s'enclenche. Cependant les conséquences de la maladie ne se cantonnent pas à la cavité orale (endocardite infectieuse, prééclampsie, etc.).

Les parodontites peuvent apparaître comme une conséquence à la maladie d'Alzheimer. En effet, les troubles moteurs et cognitifs conséquents à la maladie d'Alzheimer entraînent une diminution de l'hygiène bucco-dentaire et par conséquent, les parodontites sont plus fréquentes chez les personnes atteintes d'Alzheimer que dans une population non démente de même tranche d'âge.

Les parodontites peuvent également être vues comme facteur favorisant de la maladie d'Alzheimer. Les bactéries parodontales, leurs toxines ainsi que les produits inflammatoires localement produits en réaction, peuvent diffuser dans tout l'organisme via la circulation sanguine et par conséquent entraîner ou aggraver des inflammations situées à distance de la cavité orale. Le passage de bactéries de la cavité orale vers le parenchyme cérébral pourrait également se faire via les trajets nerveux. Dernièrement, les bactéries parodontales peuvent influencer les pathologies cardiovasculaires qui elles-mêmes semblent influencer la maladie d'Alzheimer.

Le lien entre les parodontites et la maladie d'Alzheimer ressemble à un cycle où l'un aggrave l'autre. De ces deux maladies, la parodontite est celle dont l'étiologie est la mieux connue et pour laquelle des traitements de stabilisation du parodonte existent. L'éducation à l'hygiène orale des malades d'Alzheimer, de leur entourage et des soignants apparaît non seulement indispensable pour maintenir un bon état bucco-dentaire et une bonne qualité de vie des malades mais également pour limiter l'impact

des parodontites sur l'inflammation cérébrale qui est une composante majeure du processus pathologique de la maladie d'Alzheimer.

Les relations étroites entre les parodontites et la maladie d'Alzheimer font l'objet de nombreuses investigations. La cavité orale étant facile d'accès, des recherches sont en cours sur l'utilisation des biomarqueurs salivaires comme aides au diagnostic de maladies neurologiques, en particulier la maladie d'Alzheimer (Farah et coll., 2018).

Références bibliographiques

- Références papier

1. Charon J, Parodontie médicale, innovations cliniques. 2e édition. Malakoff : Editions CdP ; 2009. Chapitre 3, étiologie des maladies parodontales ; p. 83-96.
2. Collège des enseignants de neurologie. Neurologie 4^e édition. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson ; 2016. Chapitre 18, Item 106 -UE 4- Confusion, démences Item 129 -UE 5- Troubles cognitifs du sujet âgé Item 338 -UE 11- État confusionnel et trouble de la conscience chez l'adulte et chez l'enfant ; p. 237-56.
3. Collège national des enseignants de cardiologie, Société française de cardiologie. Cardiologie. 2^e édition. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson ; 2015. Chapitre 1, Item 218 -UE 8- Athérome: épidémiologie et physiopathologie. Le malade polyathéromateux ; p. 3-10.
4. Marsh P. Le milieu microbien de la cavité buccale et son importance pour la santé buccale et générale. ProphylaxieInfos. 2007 ; (2) : 4-7.

- Références électroniques

1. Abbayya K, Puthanakar NY, Naduwinmani S, Chidambar YS. Association between Periodontitis and Alzheimer's Disease. North Am J Med Sci. 2015; 7(6): 241-246.
2. ADI (Alzheimer's Disease International). Early symptoms [Internet]. 2017 [consulté le 1 fev 2019]. Disponible sur: <https://www.alz.co.uk/info/early-symptoms>
3. Bourdenx M, Dehay B. Autophagie et cerveau : le cas des maladies neurodégénératives. MS, Méd Sci. 2017 ; 33(3) : 268-74.

4. Braniste V, Al-Asmakh M, Kowal C, Anuar F, Abbaspour A, Tóth M, et coll. The gut microbiota influences blood-brain barrier permeability in mice. *Sci Transl Med.* 2014; 6(263): 263ra158.
5. Bu X-L, Xiang Y, Jin W-S, Wang J, Shen L-L, Huang Z-L, et coll. Blood-derived amyloid- β protein induces Alzheimer's disease pathologies. *Mol Psychiatry.* 2018; 23(9): 1948-56.
6. Carter CJ, France J, Crean S, Singhrao SK. The Porphyromonas gingivalis/Host Interactome Shows Enrichment in GWASdb Genes Related to Alzheimer's Disease, Diabetes and Cardiovascular Diseases. *Front Aging Neurosci.* 2017; 9: 408.
7. Cerajewska TL, Davies M, West NX. Periodontitis: a potential risk factor for Alzheimer's disease. *Br Dent J.* 2015; 218(1): 29-34.
8. Cestari JAF, Fabri GMC, Kalil J, Nitri R, Jacob-Filho W, De Siqueira JTT, et coll. Oral Infections and Cytokine Levels in Patients with Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment Compared with Controls. *J Alzheimers Dis.* 2016; 52(4): 1479-85.
9. Chapple I. Santé parodontale et gingivite. Guide à l'attention des cliniciens. [Internet]. 2019 [consulté le 22 mars 2020]. Disponible sur : <https://www.sfpio.com/informations-praticiens/guides-pratiques-sur-la-nouvelle-classification.html>
10. Choi S, Kim K, Chang J, Kim SM, Kim SJ, Cho H-J, Park SM. Association of Chronic Periodontitis on Alzheimer's Disease or Vascular Dementia. *J Am Geriatr Soc.* 2019; 67(6): 1234-9.
11. Costandi M, 100 years of Alzheimer's Disease [Internet]. 2006 [consulté le 9 juin 2020]. Disponible sur: <https://neurophilosophy.wordpress.com/2006/11/03/100-years-of-alzheimers-disease/>

12. Dewhirst FE, Tamer MA, Ericson RE, Lau CN, Levanos VA, Boches SK, et coll. The diversity of periodontal spirochetes by 16S rRNA analysis. *Oral Microbiol Immunol.* 2000; 15(3): 196-202.
13. Díaz-Zúñiga J, Muñoz Y, Melgar-Rodríguez S, More J, Bruna B, Lobos P, et coll. Serotype b of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* triggers pro-inflammatory responses and amyloid beta secretion in hippocampal cells: a novel link between periodontitis and Alzheimer's disease? *J Oral Microbiol.* 2019; 11(1): 1586423.
14. Dioguardi M, Crincoli V, Laino L, Alovise M, Sovereto D, Mastrangelo F, et coll. The Role of Periodontitis and Periodontal Bacteria in the Onset and Progression of Alzheimer's Disease: A Systematic Review. *J Clin Med.* 2020; 9(2): 495.
15. Dominy SS, Lynch C, Ermini F, Benedyk M, Marczyk A, Konradi A, et coll. *Porphyromonas gingivalis* in Alzheimer's disease brains: Evidence for disease causation and treatment with small-molecule inhibitors. *Sci Adv.* 2019; 5(1): eaau3333.
16. Farhad SZ, Amini S, Khalilian A, Barekatin M, Ma M. The effect of chronic periodontitis on serum levels of tumor necrosis factor-alpha in Alzheimer disease. *Dent Res J.* 2014 ; 11(5) : 549-52.
17. Farah R, Haraty H, Salame Z, Fares Y, Ojcius DM, Said Sadier N. Salivary biomarkers for the diagnosis and monitoring of neurological diseases. *Biomed J.* 2018; 41(2): 63-87.
18. Fetler L. Brain Under Surveillance: The Microglia Patrol. *Science.* 2005; 309(5733): 392-3.
19. Fondation Vaincre Alzheimer. Mécanismes et secrets de la maladie d'Alzheimer : le cerveau à la loupe [Internet]. 2013 [consulté le 3 avr 2020]. Disponible sur: https://www.youtube.com/watch?v=HyP82JP-z9w&feature=emb_logo

20. Harach T, Marungruang N, Duthilleul N, Cheatham V, Mc Coy KD, Frisoni G, et coll. Reduction of Abeta amyloid pathology in APPPS1 transgenic mice in the absence of gut microbiota. *Sci Rep.* 2017; 7: 41802.
21. HAS (Haute Autorité de Santé). Maladie d'Alzheimer et maladies apparentées : diagnostic et prise en charge. 2011 [consulté le 14 mai 2020]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_1148892/fr/recommandation-maladie-d-alzheimer-diagnostic-et-prise-en-charge
22. Hayashi K, Hasegawa Y, Takemoto Y, Cao C, Takeya H, Komohara Y, et coll. Continuous intracerebroventricular injection of Porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide induces systemic organ dysfunction in a mouse model of Alzheimer's disease. *Exp Gerontol.* 2019; 120: 1-5.
23. Holmer J, Eriksdotter M, Schultzberg M, Pussinen PJ, Buhlin K. Association between periodontitis and risk of Alzheimer's disease, mild cognitive impairment and subjective cognitive decline: A case-control study. *J Clin Periodontol.* 2018; 45(11): 1287-98.
24. Ide M, Harris M, Stevens A, Sussams R, Hopkins V, Culliford D, et coll. Periodontitis and Cognitive Decline in Alzheimer's Disease. *PLoS One.* 2016; 11(3): e0151081.
25. Ilievski V, Zuchowska PK, Green SJ, Toth PT, Ragozzino ME, Le K, et coll. Chronic oral application of a periodontal pathogen results in brain inflammation, neurodegeneration and amyloid beta production in wild type mice. *PLoS One.* 2018; 13(10): e0204941.
26. Inserm (Institut national de la santé et de la recherche médicale). Alzheimer (maladie d') [Internet]. 2019 [consulté le 1 fev 2019]. Disponible sur : <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/alzheimer-maladie>
27. Iwasaki M, Kimura Y, Ogawa H, Yamaga T, Ansai T, Wada T, et coll. Periodontitis, periodontal inflammation, and mild cognitive impairment: A 5-year cohort study. *J Periodontal Res.* 2019; 54(3): 233-40.

28. Kamer AR, Craig RG, Niederman R, Fortea J, de Leon MJ. Periodontal disease as a possible cause for Alzheimer's disease. *Periodontol 2000*. 2020; 83(1): 242-71.
29. Kamer AR, Craig RG, Pirraglia E, Dasanayake AP, Norman RG, Boylan RJ, et coll. TNF- α and antibodies to periodontal bacteria discriminate between Alzheimer's disease patients and normal subjects. *J Neuroimmunol*. 2009; 216(1-2): 92-7.
30. Kulp A, Kuehn MJ. Biological Functions and Biogenesis of Secreted Bacterial Outer Membrane Vesicles. *Annu Rev Microbiol*. 2010; 64(1): 163-84.
31. Kumar DKV, Choi SH, Washicosky KJ, Eimer WA, Tucker S, Ghofrani J, et coll. Amyloid- β peptide protects against microbial infection in mouse and worm models of Alzheimer's disease. *Sci Transl Med*. 2016; 8(340); 340ra72.
32. La Fondation pour la Recherche sur Alzheimer. Définition et chiffres de la maladie d'Alzheimer [Internet]. [consulté le 11 janv 2019]. Disponible sur : <https://alzheimer-recherche.org/la-maladie-alzheimer/quest-maladie-dalzheimer/definition-et-chiffres/>
33. La Fondation pour la Recherche sur Alzheimer. Causes et facteurs de risque de la maladie d'Alzheimer [Internet]. 2019 [consulté le 11 janv 2019]. Disponible sur: <https://alzheimer-recherche.org/la-maladie-alzheimer/quest-maladie-dalzheimer/facteurs-de-risques/>
34. Lacoste-Ferré M-H, Duran D, Vellas B. Maladie d'Alzheimer et odontologie. *Actual Odonto-Stomatol*. 2013 ; (263) : 8-18.
35. Lambeth TR, Riggs DL, Talbert LE, Tang J, Coburn E, Kang AS, et coll. Spontaneous Isomerization of Long-Lived Proteins Provides a Molecular Mechanism for the Lysosomal Failure Observed in Alzheimer's Disease. *ACS Cent Sci*. 2019; 5(8): 1387-1395
36. Lathe R, Sapronova A, Kotelevtsev Y. Atherosclerosis and Alzheimer - diseases with a common cause? Inflammation, oxysterols, vasculature. *BMC Geriatr*. 2014; 14(1): 36.

37. Liu Y, Wu Z, Nakanishi Y, Ni J, Hayashi Y, Takayama F, et coll. Infection of microglia with *Porphyromonas gingivalis* promotes cell migration and an inflammatory response through the gingipain-mediated activation of protease-activated receptor-2 in mice. *Sci Rep.* 2017; 7: 11759.
38. Luczynski P, McVey Neufeld K-A, Oriach CS, Clarke G, Dinan TG, Cryan JF. Growing up in a Bubble: Using Germ-Free Animals to Assess the Influence of the Gut Microbiota on Brain and Behavior. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2016; 19(8): 1-17.
39. Martande SS, Pradeep AR, Singh SP, Kumari M, Suke DK, Raju AP, et coll. Periodontal health condition in patients with Alzheimer's disease. *Am J Alzheimers Dis Other Demen.* 2014; 29(6): 498-502.
40. McCaulley ME, Grush KA. Alzheimer's Disease: Exploring the Role of Inflammation and Implications for Treatment. *Int J Alzheimers Dis.* 2015; 2015: 1-10.
41. Miklossy J. Alzheimer's disease - a neurospirochetosis. Analysis of the evidence following Koch's and Hill's criteria. *J Neuroinflammation.* 2011; 8: 90.
42. Minter MR, Zhang C, Leone V, Ringus DL, Zhang X, Oyler-Castrillo P, et coll. Antibiotic-induced perturbations in gut microbial diversity influences neuro-inflammation and amyloidosis in a murine model of Alzheimer's disease. *Sci Rep.* 2016; 6: 30028.
43. Nie R, Wu Z, Ni J, Zeng F, Yu W, Zhang Y, et coll. *Porphyromonas gingivalis* Infection Induces Amyloid- β Accumulation in Monocytes/Macrophages. *J Alzheimers Dis.* 2019; 72(2): 479-94.
44. Nixon CS, Steffen MJ, Ebersole JL. Cytokine Responses to *Treponema pectinovorum* and *Treponema denticola* in Human Gingival Fibroblasts. *Infect Immun.* 2000; 68(9): 5284-92.
45. Noble JM, Scarneas N, Celenti RS, Elkind MSV, Wright CB, Schupf N, et coll. Serum IgG Antibody Levels to Periodontal Microbiota Are Associated with Incident Alzheimer Disease. *PLoS One.* 2014; 9(12): e114959.

46. Nonnenmacher C, Dalpke A, Zimmermann S, Flores-de-Jacoby L, Mutters R, Heeg K. DNA from Periodontopathogenic Bacteria Is Immunostimulatory for Mouse and Human Immune Cells. *Infect Immun*. 2003; 71(2): 850-6.
47. OMS (Organisation Mondiale de la Santé). La démence [Internet]. 2019 [consulté le 1 fev 2019]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/dementia>
48. Poole S, Singhrao SK, Kesavalu L, Curtis MA, Crean S. Determining the Presence of Periodontopathic Virulence Factors in Short-Term Postmortem Alzheimer's Disease Brain Tissue. *J Alzheimers Dis*. 2013; 36(4): 665-77.
49. Riviere GR, Riviere KH, Smith KS. Molecular and immunological evidence of oral Treponema in the human brain and their association with Alzheimer's disease. *Oral Microbiol Immunol*. 2002 ; 17(2): 113–118.
50. Sanz M, Tonetti M. Parodontites. Guide à l'attention des cliniciens. [Internet]. 2019 [consulté le 22 mars 2020]. Disponible sur : <https://www.sfpio.com/informations-praticiens/guides-pratiques-sur-la-nouvelle-classification.html>
51. Schmidt R, Schmidt H, Curb JD, Masaki K, White LR, Launer LJ. Early inflammation and dementia: a 25-year follow-up of the Honolulu-Asia Aging Study. *Ann Neurol*. 2002; 52(2):168-74.
52. Singhrao SK, Harding A, Poole S, Kesavalu L, Crean S. Porphyromonas gingivalis Periodontal Infection and Its Putative Links with Alzheimer's Disease. *Mediators Inflamm*. 2015; 2015: 137357.
53. Singhrao SK, Harding A, Simmons T, Robinson S, Kesavalu L, Crean S. Oral Inflammation, Tooth Loss, Risk Factors, and Association with Progression of Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*. 2014; 42(3): 723-37.
54. Sochocka M, Zwolińska K, Leszek J. The Infectious Etiology of Alzheimer's Disease. *Curr Neuropharmacol*. 2017; 15(7): 996-1009.

55. Socransky SS, Haffajee AD. Periodontal microbial ecology. *Periodontol* 2000. 2005; 38(1): 135-187.
56. Socransky SS, Haffajee AD, Cugini MA, Smith C, Kent RL. Microbial complexes in subgingival plaque. *J Clin Periodontol*. 1998; 25(2): 134-44.
57. Taub Institute for Research on Alzheimer's Disease and the Aging Brain. Featured Research, in the lab: Andrew Teich [Internet]. 2015 [consulté le 21 juin 2020]. Disponible sur: <http://www.columbianeuroresearch.org/taub/res-featured-9-2015.html>
58. Tomás I, Diz P, Tobías A, Scully C, Donos N. Periodontal health status and bacteraemia from daily oral activities: systematic review/meta-analysis. *J Clin Periodontol*. 2012; 39(3): 213-28.
59. Vargas-Caraveo A, Sayd A, Maus SR, Caso JR, Madrigal JLM, García-Bueno B, et coll. Lipopolysaccharide enters the rat brain by a lipoprotein-mediated transport mechanism in physiological conditions. *Sci Rep*. 2017; 7(1): 13113.
60. Wang W-Y, Tan M-S, Yu J-T, Tan L. Role of pro-inflammatory cytokines released from microglia in Alzheimer's disease. *Ann Transl Med*. 2015; 3(10): 136-50.
61. Watts A, Gatz M, Crimmins EM. Inflammation as a potential mediator for the association between periodontal disease and Alzheimer's disease. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2008; 4(5): 865-876.
62. Wu Z, Ni J, Liu Y, Teeling JL, Takayama F, Collcutt A, et coll. Cathepsin B plays a critical role in inducing Alzheimer's disease-like phenotypes following chronic systemic exposure to lipopolysaccharide from *Porphyromonas gingivalis* in mice. *Brain Behav Immun*. 2017; 65: 350-61.
63. Youssef I. Étude des mécanismes moléculaires impliqués dans la mort neuronale induite par le peptide de β -amyloïde soluble : recherche et validation fonctionnelle de cibles cellulaires [Thèse]. [Nancy] : Université de Lorraine. Institut National Polytechnique de Lorraine; 2006. 292 p.

Annexe 1 : Mini Mental State Examination (MMSE)

Mini-Mental State Examination dans sa version consensuelle établie par le groupe de recherche et d'évaluation des outils cognitifs (GRECO)

Orientation

Je vais vous poser quelques questions pour apprécier comment fonctionne votre mémoire. Les unes sont très simples, les autres un peu moins. Vous devez répondre du mieux que vous pouvez.

1. En quelle année sommes-nous ?
2. En quelle saison ?
3. En quel mois ?
4. Quel jour du mois ?
5. Quel jour de la semaine ?

Je vais vous poser maintenant quelques questions sur l'endroit où nous nous trouvons :

6. Quel est le nom de l'hôpital où nous sommes ?
(si l'examen est réalisé en cabinet, demander le nom du cabinet médical ou de la rue où il se trouve)
7. Dans quelle ville se trouve-t-il ?
8. Quel est le nom du département dans lequel est située cette ville ?
9. Dans quelle région est situé ce département ?
10. À quel étage sommes-nous ici ?

Apprentissage

Je vais vous dire 3 mots. Je voudrais que vous me les répétiez et que vous essayiez de les retenir car je vous les redemanderai tout à l'heure.

11. Cigare
12. Fleur
13. Porte

Répétez les 3 mots.

Attention et calcul

Voulez-vous compter à partir de 100 en retirant 7 à chaque fois ?

14. 93
15. 86
16. 79
17. 72
18. 65

Pour tous les sujets, même ceux qui ont obtenu le maximum de points, demander : voulez-vous épeler le mot MONDE à l'envers : EDNOM. Le score correspond au nombre de lettres dans la bonne position. (Ce chiffre ne doit pas figurer dans le score global.)

Rappel

Pouvez-vous me dire quels étaient les 3 mots que je vous ai demandé de répéter et de retenir tout à l'heure ?

19. Cigare
20. Fleur
21. Porte

Langage

22. Montrer un crayon. Quel est le nom de cet objet ?
23. Montrer votre montre. Quel est le nom de cet objet ?
24. Écoutez bien et répétez après moi : "Pas de mais, de si, ni de et"
25. Poser une feuille de papier sur le bureau, la montrer au sujet en lui disant : Écoutez bien et faites ce que je vais vous dire :
Prenez cette feuille de papier avec la main droite
26. Pliez-la en deux
27. Et jetez-la par terre
28. Tendre au sujet une feuille de papier sur laquelle est écrit en gros caractères :
"Fermez les yeux" et dire au sujet : Faites ce qui est écrit
29. Tendre au sujet une feuille de papier et un stylo, en disant :
Voulez-vous m'écrire une phrase, ce que vous voulez, mais une phrase entière.
Cette phrase doit être écrite spontanément. Elle doit contenir un sujet, un verbe, et avoir un sens.

Praxies constructives

30. Tendre au sujet une feuille de papier et lui demander :
"Voulez-vous recopier ce dessin ?"



Compter 1 point pour chaque bonne réponse.

SCORE GLOBAL/30 (les seuils pathologiques dépendent du niveau socioculturel).

Derouesné C, Poitreneau J, Hugonot L, Kalafat M, Dubois B, Laurent B. Au nom du groupe de recherche sur l'évaluation cognitive (GRECO). Le Mental-State Examination (MMSE): un outil pratique pour l'évaluation de l'état cognitif des patients par le clinicien. Version française consensuelle. Presse Méd. 1999;28:1141-8.

Kalafat M, Hugonot-Diener L, Poitreneau J. Standardisation et étalonnage français du « Mini Mental State » (MMS) version GRECO. Rev Neuropsychol 2003 ;13(2) :209-36.

Liste des abréviations

- OMS : Organisation Mondiale de la Santé
- Inserm : Institut national de la santé et de la recherche médicale
- ApoE : apolipoprotéine E
- IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
- HAS : Haute Autorité de Santé
- MMSE : *Mini Mental State Examination*
- Tau : *tubulin associated unit*
- SNC : Système Nerveux Central
- SNP : Système Nerveux Périphérique
- BHE : barrière hémato-encéphalique
- Peptide A β : peptide β -amyloïde
- APP : *amyloid protein precursor*
- IL1 β : interleukine 1 β
- IL6 : interleukine 6
- TNF α : *tumor necrosis factor α*
- CRP : Protéine C Réactive
- PEA : Pellicule exogène acquise
- *S. mitis* : *Streptococcus mitis*
- *S. oralis* : *Streptococcus oralis*
- *S. sanguinis* : *Streptococcus sanguinis*
- LPS : lipopolysaccharides
- TLR4 : *Toll-like receptor 4*
- MMP : métalloprotéases matricielles
- *P. gingivalis* : *Porphyromonas gingivalis*
- *Aa* : *agggregatibacter actinomycetemcomitans*
- LRP1 : *low-density lipoprotein receptor-related protein 1*
- LDL : *Low Density Lipoprotein*
- ARN : acide ribonucléique
- PCR : réaction en chaîne par polymérase
- qPCR : réaction en chaîne par polymérase quantitative
- RT-PCR : *Reverse Transcriptase PCR*
- FJC : Fluoro-Jade C

- Rpg : *Arg-gingipains*
- Kpg : *Lys-gingipains*
- *T. denticola* : *Treponema denticola*
- *T. forsythia* : *Tannerella forsythia*

Table des matières

1. Introduction	13
2. La démence	14
2.1. Définition et symptômes	14
2.2. La démence en quelques chiffres	15
2.3. Causes de la démence.....	15
3. La maladie d'Alzheimer	16
3.1. Définition	16
3.2. Histoire de la découverte.....	16
3.3. Epidémiologie.....	16
3.4. Facteurs de risque de la maladie.....	17
3.4.1. Âge	17
3.4.2. Héritéité	17
3.4.3. Sexe	18
3.4.4. Les facteurs de risque cardio-vasculaires	18
3.4.5. Niveau d'éducation	18
3.5. Diagnostic	18
3.5.1. Évaluation initiale.....	18
3.5.2. La neuro-imagerie.....	19
3.5.3. Dosage des biomarqueurs de la maladie d'Alzheimer.....	20
3.5.4. Bilan biologique plasmatique	20
3.6. Rappels de neurophysiologie	20
3.6.1. Les neurones	20
3.6.2. Les cellules gliales	21
3.6.3. La barrière hémato-encéphalique (BHE).....	21
3.7. Lésions neuronales caractéristiques de la maladie d'Alzheimer	22

3.7.1.	Les plaques séniles ou amyloïdes	23
3.7.2.	La protéine Tau et la dégénérescence neurofibrillaire.....	26
3.8.	Neuro-inflammation et maladie d'Alzheimer	27
4.	Le parodonte et les maladies parodontales	29
4.1.	Définitions	29
4.1.1.	Le parodonte sain cliniquement	29
4.1.2.	L'inflammation gingivale.....	30
4.1.3.	La parodontite.....	30
4.2.	Les complexes bactériens de la plaque dentaire	30
4.3.	La colonisation microbienne du parodonte et le processus infectieux.....	31
5.	Parodontie et maladie d'Alzheimer	35
5.1.	La santé parodontale des patients atteints d'Alzheimer	35
5.2.	Une association démontrée ?	36
5.3.	L'invasion bactérienne.....	37
5.3.1.	Invasion du cerveau par la voie hématogène	37
5.3.2.	Invasion du cerveau par la voie nerveuse	38
5.4.	La réponse inflammatoire systémique	38
5.4.1.	Les cytokines pro-inflammatoires.....	38
5.4.2.	Les métalloprotéinases matricielles (MMP).....	39
5.5.	Les risques cardio-vasculaires	39
6.	Les bactéries parodontales mises en causes	41
6.1.	À propos.....	41
6.2.	Porphyromonas gingivalis	41
6.2.1.	Exposition intraorale	41
6.2.2.	Exposition aux LPS.....	42
6.2.3.	Les gingipains.....	42

6.2.4. Conclusion et observations sur le modèle humain	43
6.3. Les tréponèmes oraux.....	45
6.4. <i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i>	46
7. Conclusion	47

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

Président : P. AMBROSINI – Professeur des universités
Membre du jury : K. YASUKAWA – Maître de conférences des universités (Co-directeur de Thèse)
Membre du jury : D. JOSEPH – Maître de conférences des universités (Co-directeur de Thèse)
Membre du jury : V. MOBY-STUTZMANN – Maître de conférences des universités

le président de l'université de Lorraine autorise

Madame Marion PERNOT

née à VESOUL (Haute-Saône) le 07 avril 1995,

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

« IMPLICATION DES PARODONTITES DANS LA MALADIE D'ALZHEIMER »

Nancy, le 7 septembre 2020

N° autorisation : 11294 C

Le président de l'université de Lorraine



P. MUTZENHARDT

PERNOT Marion – Implication des parodontites dans la maladie d'Alzheimer

Nancy 2020 : 63 pages, 6 figures, 0 tableaux

Th. : Chir.-Dent. : Nancy 2020

Mots-clefs :

- parodontite
- maladie d'Alzheimer
- inflammation cérébrale
- *Porphyromonas gingivalis*

Résumé :

La maladie d'Alzheimer est la première cause de démence dans le monde. Néanmoins ses mécanismes restent mal connus. L'importance du processus inflammatoire dans la pathologie a entraîné de nombreuses recherches étiologiques. C'est ainsi qu'est née l'hypothèse d'une possible implication des bactéries parodontopathogènes dans la maladie d'Alzheimer. Les troubles cognitifs et moteurs conséquents à la maladie d'Alzheimer favorisent l'apparition de parodontites. Les bactéries parodontales, leurs toxines ainsi que les molécules inflammatoires localement présentes en cas de parodontite, pourraient participer à l'inflammation cérébrale et au processus pathologique de la maladie d'Alzheimer.

Jury :

Président : Pr Pascal AMBROSINI

Membres : Dr Kazutoyo YASUKAWA
Dr David JOSEPH
Dr Vanessa MOBY-STUTZMANN

Directeurs de thèse : Dr Kazutoyo YASUKAWA
Dr David JOSEPH

Adresse de l'auteur :

Marion PERNOT
4 rue de Colombotte
70240 VELLEMINFROY