



HAL
open science

Maladie parodontale et maladie d'Alzheimer : causalité réelle ou douteuse ?

Annaëlle Lalloum

► **To cite this version:**

Annaëlle Lalloum. Maladie parodontale et maladie d'Alzheimer : causalité réelle ou douteuse ?. Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. dumas-03448962

HAL Id: dumas-03448962

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03448962v1>

Submitted on 25 Nov 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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License



Université
de Paris

FACULTÉ DE SANTÉ

UFR D'ODONTOLOGIE
5, Rue Garancière 75006 PARIS

Année 2020

N°

THÈSE pour le DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR

en CHIRURGIE DENTAIRE

présentée et soutenue publiquement le

par **Annaëlle LALLOUM**

**MALADIE PARODONTALE ET MALADIE D'ALZHEIMER :
CAUSALITE REELLE OU DOUTEUSE ?**

Dirigée par Mme la Docteure Maria-Clotilde CARRA

JURY

M. le Professeur Philippe BOUCHARD	Président
Mme la Docteure Marie-Hélène COTTET	Assesseur
M. le Professeur Olivier FROMENTIN	Assesseur
M. le Docteur Stéphane KERNER	Assesseur
Mme la Docteure Catherine MESGOUEZ	Assesseur
M. le Docteur Francis MORA	Assesseur
Mme la Docteure Hélène RANGÉ	Assesseur
Mme la Docteure Maria-Clotilde CARRA	Membre Invité

UNIVERSITÉ DE PARIS

Présidente de l'Université : Mme la Professeure Christine CLERICI

Doyenne de l'U.F.R. d'Odontologie Garancière : Mme la Professeure Ariane BERDAL

Directrice Générale des Services : Madame Pascale SAINT-CYR

JURY

M. le Professeur Philippe BOUCHARD	Président
Mme la Docteure Marie-Hélène COTTET	Assesseur
M. le Professeur Olivier FROMENTIN	Assesseur
M. le Docteur Stéphane KERNER	Assesseur
Mme la Docteure Catherine MESGOUEZ	Assesseur
M. le Docteur Francis MORA	Assesseur
Mme la Docteure Hélène RANGÉ	Assesseur
Mme la Docteure Maria-Clotilde CARRA	Membre Invité

M. le Professeur Philippe BOUCHARD

Docteur en Chirurgie Dentaire
Diplôme de Doctorat
Professeur des Universités - Praticien Hospitalier

Pour l'honneur que vous me faites en acceptant la présidence de ce jury, veuillez trouver dans ce travail l'expression de mes remerciements les plus sincères et de mon profond respect.

Mme la Docteure Marie-Hélène COTTET

Docteur en Chirurgie Dentaire
Diplôme de Doctorat
Maître de Conférences des Universités - Praticien Hospitalier

Pour l'honneur que vous me faites de siéger au jury de cette thèse, je vous prie de recevoir l'expression de mon profond respect et de ma gratitude.

M. le Professeur Olivier FROMENTIN

Docteur en Chirurgie Dentaire
Diplôme de Doctorat
Professeur des Universités - Praticien Hospitalier

Pour l'honneur que vous me faites de siéger au jury de cette thèse, je vous prie de recevoir l'expression de mon profond respect et de ma gratitude.

M. le Docteur Stéphane KERNER

Docteur en Chirurgie Dentaire
Diplôme de Doctorat
Maître de Conférences des Universités - Praticien Hospitalier

Pour l'honneur que vous me faites de siéger au jury de cette thèse, je vous prie de recevoir l'expression de mon profond respect et de ma gratitude.

Mme la Docteure Catherine MESGOUEZ

Docteur en Chirurgie Dentaire
Diplôme de Doctorat
Maître de Conférences des Universités - Praticien Hospitalier

Pour l'honneur que vous me faites de siéger au jury de cette thèse, je vous prie de recevoir l'expression de mon profond respect et de ma gratitude.

M. le Docteur Francis MORA

Docteur en Chirurgie Dentaire
Diplôme de Doctorat
Maître de Conférences des Universités - Praticien
Hospitalier

Pour l'honneur que vous me faites de siéger au jury de cette thèse, je vous prie de recevoir l'expression de mon profond respect et de ma gratitude.

Mme la Docteure Hélène RANGÉ

Docteur en Chirurgie Dentaire
Diplôme de Doctorat
Maître de Conférences des Universités - Praticien
Hospitalier

Pour l'honneur que vous me faites de siéger au jury de cette thèse, je vous prie de recevoir l'expression de mon profond respect et de ma gratitude.

Mme la Docteure Maria-Clotilde CARRA

Docteur en Chirurgie Dentaire
Diplôme de Doctorat
Maître de Conférences des Universités - Praticien
Hospitalier

Pour l'honneur que vous m'avez fait de diriger et de participer au jury de cette thèse, veuillez recevoir toute ma gratitude et mon plus profond respect. Je vous remercie pour votre gentillesse et la confiance que vous m'avez accordée, pour tous vos conseils, votre disponibilité et votre aide au cours de l'élaboration de ce travail.

TABLE DES MATIERES

1	Introduction	3
2	Les maladies parodontales et la maladie d'Alzheimer : rappels :.....	5
2.1	Les maladies parodontales :	5
2.1.1	Nouvelle classification des maladies parodontales : la classification de Chicago 2017 :	5
2.1.2	Santé parodontale :	6
2.2	La parodontite :	7
2.2.1	Définition :	7
2.2.2	Prévalence :	9
2.2.3	Histoire naturelle de la maladie :	10
2.2.4	Diagnostic :	12
2.2.5	Etiopathogénie :	13
2.2.6	Traitements :	17
2.3	La maladie d'Alzheimer:	19
2.3.1	Définition :	19
2.3.2	Prévalence :	19
2.3.3	Histoire naturelle de la maladie :	20
2.3.4	Diagnostic :	22
2.3.5	Etiopathogénie :	24
2.3.6	Traitements :	32
3	Physiopathogénie de la parodontite et de la maladie d'Alzheimer :.....	33
3.1	Parodontite :	33
3.1.1	Microbiologie :	34
3.1.2	Bactériémie :	38
3.1.3	Immunologie :	39
3.1.4	<i>P.Gingivalis</i> et « Keystone Pathogen » :	44
3.1.5	Relations avec des maladies systémiques	45
3.2	Maladie d'Alzheimer :	51
3.2.1	Les plaques amyloïdes ou plaques séniles :	51
3.2.2	Dégénérescence neurofibrillaire :	54
3.3	Causalité hypothétique de la parodontite sur l'évolution de la maladie d'Alzheimer :	58
3.3.1	Hypothèse inflammatoire :	58
3.3.2	Hypothèse infectieuse :	59
4	La parodontite et la maladie d'Alzheimer : Revue de la littérature :.....	61
4.1	Contexte :	61

4.2	Objectifs :	64
4.3	Méthodes :	64
4.3.1	Critères d'inclusion des études :.....	64
4.3.2	Méthodes de recherche des études	65
4.3.3	Description et qualité des études choisies :	68
4.3.4	Collecte des données et analyse :	68
4.4	Résultats :	69
4.4.1	Etudes animales :.....	69
4.4.2	Etudes chez l'homme :	71
4.5	Discussion :	73
5	Conclusion :	77
6	Bibliographie :	78

1 Introduction

La maladie d'Alzheimer est une des causes les plus fréquentes de démence chez les personnes âgées. Bien que la prévalence et l'incidence varient en fonction des populations, plus de 35 millions de personnes sont touchées par cette maladie dans le monde. On estime que ce nombre doublera presque tous les vingt ans, du fait de l'augmentation de l'espérance de vie et du vieillissement de la population. Il devient évident que la maladie d'Alzheimer est aujourd'hui un réel problème de santé publique.

Cette maladie neurodégénérative se traduit par une perte irréversible et progressive des fonctions cognitives, touchant plus spécifiquement la mémoire. Son développement et sa progression dépendraient de facteurs génétiques et environnementaux. Cependant, les facteurs spécifiques de son étiologie et de sa pathogénèse ne sont toujours pas à l'heure actuelle bien définis. Une des pistes hypothétiques mettrait en cause l'inflammation, notamment celle parodontale.

La parodontite est une maladie chronique inflammatoire multifactorielle. Elle se caractérise par une destruction progressive des tissus de soutien de la dent et se traduit par une perte d'attache parodontale ainsi qu'une alvéolyse. Elle est identifiée comme une cause d'élévation des médiateurs inflammatoires dans la circulation sanguine : en effet, elle est associée avec plusieurs maladies systémiques telles que le diabète, les maladies cardiovasculaires et la polyarthrite rhumatoïde.

Depuis quelques années, des études ont reporté l'existence d'une association entre parodontite et maladie d'Alzheimer. Désormais, les recherches se concentrent à trouver les mécanismes expliquant le rôle de la parodontite dans la maladie d'Alzheimer. Deux hypothèses en ressortent : d'une part, l'inflammation parodontale qui traverserait la barrière hémato-encéphalique et entraînerait une mort neuronale ; d'autre part, l'influence et l'action des bactéries parodontopathogènes ainsi que leurs dérivés sur la progression et l'aggravation de la maladie d'Alzheimer. En revanche, il n'existe aujourd'hui aucune preuve directe impliquant la parodontite dans la pathogénie de la maladie d'Alzheimer.

Ainsi, après un bref rappel sur la maladie parodontale et sur la maladie d'Alzheimer, nous étudierons l'étiopathologie de ces deux maladies. Puis, grâce aux résultats obtenus à l'aide

d'une revue de la littérature, nous discuterons des études réalisées aussi bien sur un modèle animal que sur un modèle humain, du rôle potentiel que joue la parodontite sur la maladie d'Alzheimer, ainsi que des conséquences potentielles concernant cette association.

2 Les maladies parodontales et la maladie d'Alzheimer : rappels :

2.1 Les maladies parodontales :

2.1.1 Nouvelle classification des maladies parodontales : la classification de Chicago 2017 :

La classification des maladies parodontales de 1999 a été remplacée en 2017 par une nouvelle classification, issue du consensus des groupes de travail du workshop international EFP/AAP qui a eu lieu à Chicago en Novembre 2017.

Cette dernière présente notamment de majeures modifications

- une nouvelle définition de l'état de santé parodontale et notamment une santé parodontale possible sur un parodonte réduit.
- un modèle unique de parodontite remplaçant ceux de parodontites chronique/agressive utilisés depuis ces deux dernières décennies. La parodontite se caractérise désormais en termes de stades à 4 niveaux et de grades à 3 niveaux.
- la reconnaissance des maladies péri-implantaires.

Conditions parodontales saines et pathologiques			
Santé parodontale et maladies gingivales	Santé gingivale et parodontale		
	Gingivite induite par la plaque		
	Gingivite non induite par la plaque		
Parodontites	Maladies parodontales nécrotiques		
	Parodontite		
	Parodontite issue d'une manifestation d'une maladie systémique		
Autres pathologies affectant le parodonte	Maladies systémiques affectant les tissus parodontaux		
	Absès parodontal et lésion endo-parodontale		
	Altérations muco-gingivales		
	Traumatisme occlusal		
	Facteurs liés à la dent et à la prothèse		
Conditions péri-implantaires saines et pathologiques			
Santé péri-implantaire	Mucosité péri-implantaire	Péri-implantites	Déficiences des tissus mous et durs péri-implantaires

Tableau 1 : Classification des maladies parodontales et péri-implantites et conditions 2017 (Caton et al. 2018)

2.1.2 Santé parodontale :

Le parodonte, issu des termes paro : autour et -odonte : dent (Lar. Encyclop. 1963), définit l'ensemble des tissus de soutien de la dent. Il est composé de la gencive, du desmodonte, du cément radiculaire ainsi que de l'os alvéolaire.

Selon la définition de l'Organisation Mondiale de la Santé, la santé est un état physique, mental et social de bien-être complet et ne consiste pas seulement en une absence de maladie ou d'infirmité.

Ainsi, le parodonte sain devrait se définir par une absence complète de maladies parodontales inflammatoires qui permettrait à l'individu d'agir de manière normale et de ne souffrir d'aucune conséquences (physiques ou mentales) liées à un antécédent de maladie parodontale.

Cependant, cette définition est limitée. Il existe en effet 4 niveaux de santé parodontale, déterminés selon l'état de l'attachement du parodonte, du niveau de l'os alvéolaire ainsi que de la capacité de contrôler les facteurs modifiants et les résultats relatifs des traitements (Lang et al. 2018).

Ces 4 catégories incluent :

- le parodonte sain dit « parfait » : Il est défini par une absence totale d'inflammation clinique et de phénomènes immunitaires sur un parodonte avec un support normal (ni perte d'attache ou d'os). Il est peu probable d'observer ce stade cliniquement.
- le parodonte sain cliniquement : caractérisé par une absence ou un faible niveau d'inflammation clinique sur un parodonte avec un support normal (ni perte d'attache ou d'os).
- la maladie parodontale stabilisée : définie par un état inflammatoire minime et une réponse optimale aux traitements, associés à un contrôle des facteurs locaux et systémiques. De plus, le contrôle des facteurs modifiants, tel qu'une diminution voire un arrêt du tabac ou la présence d'un diabète équilibré, sont également des éléments à prendre en compte.
- la maladie parodontale en rémission : définie la période durant laquelle on peut observer une réduction mais non disparition totale de l'inflammation ainsi que

quelques améliorations au niveau de l'attachement mais non associées à un contrôle optimal des facteurs de risque locaux ou systémiques. Cette définition peut être raisonnablement utilisée pour des patients atteints de maladies inflammatoires chroniques (telles que le diabète etc...) où le concept de rémission garde son importance.

Cette santé parodontale est bien évidemment opposée à la condition pathologique qui est la parodontite.

	Parodontite (parodonte réduit)			
	Parodonte sain dit « parfait »	Parodonte sain cliniquement (parodonte intact)	Maladie parodontale stabilisée	Maladie parodontale en rémission
Saignement au sondage	Non	Non/Minime	Non/Minime	Considérablement réduit
Profondeur de poche normale	Oui	Oui	Non	Non
Niveau d'os normal	Oui	Oui	Non	Non
Facteurs modifiants	Contrôlés	Contrôlés	Contrôlés	+/- contrôlés
Facteurs prédisposants	Contrôlés	Contrôlés	Contrôlés	+/- contrôlés

Tableau 2 : Résultats de la santé parodontale (Lang et al. 2018).

2.2 La parodontite :

2.2.1 Définition :

La parodontite est une maladie inflammatoire chronique multifactorielle associée à une dysbiose du biofilm bactérien de la cavité orale. Elle est caractérisée par une destruction progressive des tissus de soutien de la dent. Ses premières caractéristiques sont la perte d'attache clinique et une alvéolyse radiographique, témoignant d'une résorption de l'os alvéolaire, la présence de poches parodontales et de saignements gingivaux.

La définition de parodontite devrait inclure trois composantes : l'identification du patient comme un cas de parodontite ; l'identification du type spécifique de parodontite ; la description des signes cliniques et autres éléments qui peuvent affecter la prise en charge, le pronostic et de manière générale, la santé bucco-dentaire et systémique.

Selon la nouvelle classification, un cas individuel de parodontite devrait être caractérisé à l'aide de l'identification du stade et grade de la maladie (Papapanou et al. 2018).

Le stade dépend en grande partie de la sévérité de la maladie, ainsi que de la complexité de sa prise en charge.

Le grade fournit des informations supplémentaires sur la parodontite :

- les caractéristiques biologiques
- sa progression ultérieure et future
- le pronostic du traitement

Stades de la parodontite		Stade I	Stade II	Stade III	Stade IV
Sévérité	Perte d'attache interdentaire	1 à 2 mm	3 à 4 mm	≥ 5 mm	≥ 5 mm
	Alvéolyse radiographique	Tiers coronaire < 15%	Tiers coronaire 15 à 33%	≥ 50%	≥ 50%
	Dents absentes pour raisons parodontales	0	0	≤ 4	≥ 5
Complexité	Profondeur de poche	≤ 4 mm	≤ 5 mm	≥ 6 mm	≥ 6 mm
	Alvéolyse radiographique	Horizontale essentiellement	Horizontale essentiellement	Verticale ≥ 3 mm	Verticale ≥ 3 mm
	Lésions inter-radiculaires	Non ou classe I	Non ou classe I	Classe II ou III	Classe II ou III
	Défaut crestal	Non ou léger	Non ou léger	Modéré	Sévère
	Besoin en réhabilitation complexe	Non	Non	Non	Oui
Etendue et distribution	<u>Pour chaque stade, préciser :</u> (1) Distribution : Incisives, prémolaires, molaires ; (2) <u>Etendue :</u> Localisée < 30% des sites ; Généralisée ≥ 30% des sites				

Tableau 3 : Classification des parodontites basée sur les stades définis par la sévérité, la complexité, l'étendue et la distribution de la maladie (Papapanou et al. 2018).

Grades de la parodontite : Taux de progression		Grade A : Lente	Grade B : Modérée	Grade C : Rapide
Critères	Perte d'attache ou alvéolyse radiographique	Non sur les 5 dernières années	< 2 mm sur les 5 dernières années	≥ 2 mm sur les 5 dernières années
	% perte d'os/âge	< 0,25	0,25 à 1	>1
	Ratio biofilm/destruction parodontale	Importante/Faible	Normal	Faible/Importante
Facteurs modifiants	Consommation quotidienne de cigarettes	Non	< 10	≥ 10
	Diabète	Non	Oui HbA1c < 7,0%	Oui HbA1c ≥ 7,0%

Tableau 4 : Classification des parodontites basée sur les grades qui reflètent les caractéristiques biologiques, les preuves ou risques de la progression rapide, la réponse prévue au traitement et les effets sur la santé générale (Papapanou et al. 2018).

2.2.2 Prévalence :

La parodontite est un problème majeur de santé publique, dû notamment à sa haute prévalence ainsi qu'à ses conséquences telles que la perte dentaire qui engendre des handicaps aussi bien fonctionnels qu'esthétiques, ces dernières étant des sources d'inégalités sociales ainsi que de diminution de la qualité de vie du patient.

Selon une étude réalisée par l'UFSBD entre septembre 2002 et juin 2003, sur une population adulte résidant en France métropolitaine et âgée entre 35 à 65 ans :

- 82,2% présentent au moins une poche parodontale > 2mm, 51,9% ont au moins une poche parodontale > 3 mm et 10,2% ont au moins une poche parodontale > 5mm. Traduits en taux d'atteinte de la population française adulte, cela représenterait plus de 1 158 450 patients atteints d'une forme sévère et généralisée de parodontite (selon l'ancienne classification d'Armitage et al. 1999).
- ces pourcentages croissent considérablement avec l'âge.
- nous observons un pourcentage de perte d'attache plus élevé chez les hommes que chez les femmes, différence observée à âge constant.

De ce fait, près de 16 712 178 adultes présenteraient des signes de parodontite, même si ceux-ci sont pour la plupart des formes localisées. Cependant, cette étude transversale ne permet pas de comprendre l'histoire naturelle ni la progression de la parodontite.

2.2.3 Histoire naturelle de la maladie :

Les études sur l'histoire naturelle de la parodontite, réalisée au sein de 480 employés masculins âgés entre 14 et 46 ans, d'une plantation de thé au Sri Lanka entre 1970 et 1985, apportent les principales informations sur les conditions orales non modifiées par une prévention, surveillance, prophylaxie ou traitement, dû à l'absence totale de recommandations d'hygiène dentaire ou soins prodigués sur une période de plus de 15 ans (Løe et al. 1978).

Bien que les données cliniques de ces études aient généralement indiqué une augmentation globale de la prévalence et de la gravité de la maladie avec l'âge, différents taux de progression de la maladie chez les sujets ont été identifiés : (1) progression rapide chez environ 8 % des sujets ; (2) progression modérée chez environ 81 % des sujets ; (3) progression minimale chez environ 11 % des sujets. Sur une période de 15 ans, les taux annuels de perte d'attachement clinique dans ces trois sous-groupes ont atteint respectivement 1,0 ; 0,5 et 0,1 mm (Løe et al., 1986).

Une nouvelle évaluation de cette même cohorte en 1990 a confirmé la progression de la parodontite et l'influence notamment du tabac sur la perte d'attache et la perte dentaire due à des raisons parodontales, sur plus de 20 ans (Neely et al., 2001).

En 2010, 75 sujets représentant 15,6% de la cohorte initiale furent réexaminés, permettant ainsi une observation de la progression de la parodontite et de l'influence des différents facteurs de risque sur une période de 40 ans.

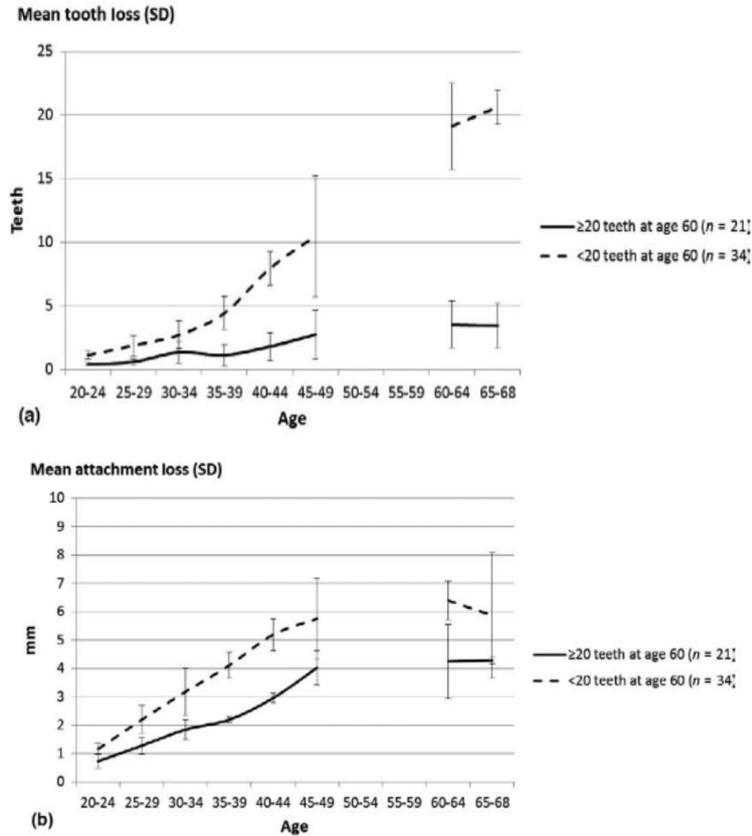


Figure 1 : Perte dentaire (a) et perte d'attache (b) moyenne issues des examens cliniques réalisés en de 1970 à 1990 puis en 2010 avec n = 21 sujets présentant ≥ 20 dents à l'âge de 60 ans et n = 34 sujets présentant < 20 dents à l'âge de 60 ans (Ramseier et al., 2017).

La perte de dents liée à la parodontite sur l'ensemble de la période de 40 ans variait entre les sujets présents lors du dernier examen (n = 75) entre 0 et 28 dents, avec une moyenne de 13,1 dents par sujet. Quatre sujets n'avaient pas de perte dentaire liée à la parodontite, tandis que 12 sujets étaient édentés lors du nouvel examen à 40 ans.

Il est évident que la cohorte de sujets se présentant avec <20 dents à l'âge de 60 ans présente une perte d'attachement significativement plus importante à toutes les périodes d'observation. La figure 1b montre en outre que dans les deux cohortes, la perte d'attachement était plus prononcée au cours des 20 premières années comparativement aux 20 dernières années.

De plus, pour une perte d'attache moyenne supérieure à 1,81 mm à l'âge de 30 ans, la valeur prédictive positive pour une dentition d'au moins 20 dents à 60 ans est de 80 %.

En l'absence d'hygiène bucco-dentaire et de traitements, le tabagisme et la présence de tartre sont associés à l'apparition de la maladie. L'accumulation de plaque, tartre et de gingivites non traitées aident quant à elles à la progression de la parodontite (Ramseier et al, 2017).

Ces résultats soulignent l'importance du traitement de la parodontite précoce et de l'abandon du tabac chez les personnes de moins de 30 ans. Ils montrent en outre que l'élimination du tartre, le contrôle de la plaque dentaire et le contrôle de la gingivite sont essentiels pour prévenir la progression de la maladie, la perte d'attache et finalement la perte des dents. Ce traitement nécessite bien évidemment la pose d'un diagnostic au préalable.

2.2.4 Diagnostic :

2.2.4.1 Clinique :

L'examen clinique en parodontologie permet d'évaluer la présence ainsi que la quantité de plaque bactérienne, la mesure de la profondeur des poches, le niveau d'attache clinique, la recherche d'un saignement au sondage et la mobilité et/ou le déplacement dentaire.

La mesure de la profondeur de poche se fait généralement avec une sonde manuelle graduée et il est préférable d'utiliser la même sonde à chaque mesure pour en assurer la reproductibilité.

Le diagnostic de parodontite se pose en présence de perte d'attache.

2.2.4.2 Radiologique :

La technique de choix pour représenter les pertes osseuses présentes lors d'une parodontite est le bilan complet TIB, téléradiographie intra-buccale, dit « long cône ». Il permet en général une sous-estimation de l'alvéolyse.

Ces clichés radiographiques permettront de préciser et de confirmer le diagnostic.

2.2.4.3 Marqueurs biologiques :

Le dosage des marqueurs biologiques de la parodontite dans le fluide gingival n'est pas utilisé en pratique courante.

Cependant, il pourrait avoir un intérêt dans le diagnostic ainsi que dans le pronostic. Il pourrait également aider les patients réfractaires au traitement de prendre conscience de leur maladie.

2.2.4.4 Diagnostic microbiologique :

Le diagnostic microbiologique peut utiliser trois méthodes : moléculaire, immunologique et bactériologique.

Ce ne sont pas des examens systématiques. Ils peuvent être proposés en cas de parodontite réfractaire au traitement.

2.2.5 Etiopathogénie :

Selon la définition de l'OMS, un facteur de risque est tout attribut, caractéristique ou exposition d'un sujet qui augmente la probabilité de développer une maladie ou de souffrir d'un traumatisme.

La parodontite est une maladie ubiquitaire et multifactorielle. Il est donc essentiel de comprendre les facteurs de risque qui y sont associés (AlJehani, 2014).

2.2.5.1 Facteurs de risque non modifiables :

2.2.5.1.1 Age :

Plusieurs études ont montré que la prévalence et la sévérité de la parodontite augmentent avec l'âge. Il a en effet été prouvé que le taux annuel moyen d'alvéolyse chez les patients âgés de 70 ans est de 0,28 mm, comparé à 0,07 mm chez les individus âgés de 25 ans (Papapanou et al., 1989).

La gravité accrue de la parodontite et de l'alvéolyse est probablement liée à la durée de temps où les tissus parodontaux ont été exposés à la plaque bactérienne et d'autres facteurs de risque, comme le tabac, et est considérée comme reflétant l'histoire orale du patient.

D'autres études menées dans certains pays développés montrent que la parodontite évolue et progresse avec l'âge. Or, nous n'observons que très rarement une destruction parodontale chez un patient âgé de moins de 40 ans (Hugoson et al., 1992).

2.2.5.1.2 Sexe :

De nombreuses études ont observé une destruction parodontale plus importante chez les hommes que chez les femmes. Les raisons de cette différence ne sont pas très claires mais seraient peut-être liées à un manque d'éducation à l'hygiène orale, habituellement remarqué chez l'homme (Grossi et al., 1995).

2.2.5.1.3 Réponse de l'hôte :

La parodontite implique des interactions complexes entre les facteurs microbiens et la susceptibilité de l'hôte. En effet, la destruction plus au moins importante de tissus parodontaux peut être induite par la réponse immuno-inflammatoire de l'hôte. Si cette dernière permet à l'hôte de répondre face aux composants bactériens, elle peut également entraîner une amplification de la destruction tissulaire (Pag, 1991).

2.2.5.2 Facteurs de risque modifiables :

2.2.5.2.1 Microorganismes :

Le microbiome bactérien oral comprend plus de 700 phylotypes différents, dont 400 espèces trouvées dans la plaque sous-gingivale (Paster et al., 2006). Seul un petit nombre de ces dernières est associé à la progression de la parodontite et considéré comme important d'un point de vue étiologique. Parmi ces espèces, on retrouve surtout des bactéries Gram négatives anaérobiques, notamment *Porphyromonas Gingivalis* et *Aggregatibacter Actinomycetemcomitans* (Lovegrove, 2004).

2.2.5.2.2 Tabac :

Le tabac est associé à la progression, la sévérité et la prévalence des parodontites. Il existe de plus un effet dose, à savoir que plus la consommation est grande, plus les conséquences deviennent graves. En effet, les personnes fumeuses semblent moins présenter de saignements gingivaux que les personnes non fumeuses (Bergström, 1990). La nicotine en exerçant une action locale de vasoconstriction, réduit le flux sanguin et donc les signes cliniques de l'inflammation (Jensen et al, 1991). Ainsi, le tabagisme modifie la réponse de l'hôte et permet à la parodontite de se développer en silence.

De plus, dans une étude réalisée par Bergström, on pouvait observer une alvéolyse 2,7 fois plus importante chez les patients fumeurs (Bergström, 2004).

Il est donc essentiel d'installer un sevrage tabagique chez le patient au même titre que le traitement clinique de la maladie.

2.2.5.2.3 Diabète :

Il existe une relation bi-directionnelle entre parodontite et diabète.

Dans le sens diabète – parodontite, les patients présentant un diabète non diagnostiqué ou non équilibré de type 1 ou 2 présentent un risque plus important de développer une parodontite. Il existe plusieurs études qui démontrent l'association entre diabète et une susceptibilité augmentée pour une infection orale, incluant la parodontite. En effet, l'hyperglycémie est associée à un risque augmenté et une aggravation de la parodontite, ainsi que de mauvais résultats parodontaux après un traitement parodontal (Chapple et al., 2013).

En ce qui concerne la relation parodontite-diabète, la parodontite est associée à une dysglycémie, à une résistance accrue à l'insuline ainsi qu'à un risque accru des complications du diabète (Borgnakke et al., 2013)

Cependant, de nombreuses études ont reporté l'effet positif du traitement parodontal sur le contrôle glycémique des patients diabétiques, avec une réduction du taux sérique d'HbA1C de 0,27 à 0,48% après 3 mois de traitement (D'Aiuto et al., 2018).

2.2.5.2.4 Troubles d'origine médicamenteuse :

Certains traitements médicamenteux diminuent significativement le débit salivaire. Ceux-ci incluent les antihypertenseurs, les analgésiques narcotiques, certains sédatifs, antihistaminiques et antimétabolites. D'autres médicaments, notamment sous forme liquide ou à mastiquer, peuvent contenir des sucres ajoutés, ce qui altère le pH ainsi que la composition de la plaque, la rendant beaucoup plus adhésive aux surfaces dentaires (Cohen, 2001).

2.2.5.2.5 Stress :

Les patients avec des stratégies comportementales inadéquates face au stress ont un plus haut risque de présenter des parodontites sévères (Genco et al., 2001). Ce stress est associé notamment à une hygiène orale faible, une augmentation de sécrétion de glucocorticoïdes, ce qui diminue *in fine* la fonction immunitaire et augmente la résistance à l'insuline et potentiellement le risque de développer une parodontite.

Les hommes qui rapportent être quotidiennement dans un état de stress ont 43% de risque supplémentaire de présenter une parodontite, comparé aux hommes rarement stressés (Merchant et al., 2003).

Des études ont démontré que des indicateurs de parodontite, tels que la perte dentaire ou le saignement gingival, seraient associés à un travail stressant ou face à une pression financière (Marcenes et al., 1992).

2.2.5.2.6 Obésité :

L'obésité a été déclarée comme un indicateur de risque important pour la parodontite (Chaffee et al., 2010). Plusieurs études démontrent une association entre obésité et parodontite chez le jeune adulte. La génération jeune pourrait avoir en effet un mode alimentaire différent comparé à une population plus âgée. Ainsi, des recherches sur les tendances alimentaires chez les adolescents âgés de 11 à 18 ans ont révélé une diminution significative de fruits crus ou de légumes autres que la pomme de terre, qui sont pourtant sources de vitamines. De plus, les adolescents ont diminué leur apport en calcium et en vitamine C en préférant des boissons gazeuses ou jus, autre que le jus d'agrumes. Or, un faible

apport en calcium et vitamine C a été associé à une parodontite. *In fine*, les personnes consommant moins que l'apport nutritionnel recommandé en calcium et vitamine C ont des taux légèrement plus élevés de parodontites (Neiva et al., 2003).

2.2.5.3 Facteur de risque génétique :

Des études ont montré qu'un risque génétique pouvait être associé aux parodontites. McDevitt et al., ont démontré en 2000 que le génotype composé d'IL-1 est significativement associé à une parodontite sévère chez l'adulte. Ils ont aussi confirmé que l'accumulation d'un génotype IL-1 associé à des antécédents de tabagisme augmenterait l'apparition de la maladie.

Le risque de parodontite n'est cependant pas équitable selon les populations. Il est évident que la parodontite sévère affecte un groupe à haut risque représentant 10 à 15% de la population, dans lequel la maladie progresse rapidement d'une forme chronique à une forme sévère (Johnson et al., 1988).

Nombreux travaux de la littérature parlent d'agrégation familiale concernant la parodontite. Celle-ci suggère fortement une prédisposition génétique, même s'il est important de considérer les facteurs environnementaux et comportementaux communs à ces familles.

2.2.6 Traitements :

2.2.6.1 Non chirurgicaux :

Le traitement parodontal non chirurgical est constitué du détartrage-surfaçage radiculaire (DSR). L'objectif est un débridement mécanique du biofilm bactérien.

Le détartrage a pour but de supprimer le tartre, aussi bien en supra-gingival qu'en sous-gingival.

Le surfaçage radiculaire permet quant à lui une élimination des poches parodontales ainsi qu'une diminution du saignement au sondage, sans lésions tissulaires ou douleurs (Adriaens et al., 2004).

2.2.6.2 Réévaluation :

La réévaluation permet de comparer la situation présente à celle évaluée lors de l'observation clinique initiale sur l'ensemble des paramètres cliniques, tel que l'indice de plaque, le saignement au sondage ou encore la profondeur des poches parodontales.

Segelnick et al., en 2007, conseille notamment une réévaluation à 2 mois mais le délai peut varier jusqu'à 6 mois.

2.2.6.3 Traitement chirurgical :

S'il existe une persistance de poches parodontales profondes, c'est-à-dire égale ou supérieure à 6 mm, associée à un saignement au sondage, chez un patient présentant une bonne hygiène bucco-dentaire, l'intervention chirurgicale devient alors nécessaire.

Cette dernière permet une diminution de la profondeur de la poche et une augmentation du gain d'attache (Heitz -Mayfield et al., 2002).

Il existe également d'autres techniques chirurgicales qui permettent la régénération des tissus parodontaux, telles que la régénération tissulaire guidée (RGT) ou encore la régénération tissulaire induite par dérivés de la matrice amélaire (DMA).

2.2.6.4 Thérapeutique parodontale de soutien (TPS) :

Une fois qu'on observe une amélioration des signes cliniques chez le patient après les traitements, celui-ci entre dans un temps de TPS. Elle est réalisée par un bilan parodontal complet et permet de surveiller la progression, voire d'éviter la récurrence chez les patients à risque.

2.3 La maladie d'Alzheimer:

2.3.1 Définition :

La démence est un syndrome, chronique ou évolutif, caractérisé par une altération des fonctions cognitives. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), la maladie d'Alzheimer est la principale cause de démence chez la personne âgée, étant à l'origine de 60-70% des cas.

La maladie d'Alzheimer est une maladie neurodégénérative caractérisée par une mort neuronale lente et entraînant une perte progressive des fonctions cognitives, notamment de la mémoire et des troubles comportementaux et aboutissant *in fine* à une perte de l'autonomie.

Elle fut décrite la première fois en 1906 par le psychiatre et anatomopathologiste, Aloïs Alzheimer, dans une publication décrivant les altérations anatomiques du cerveau d'une patiente de 51 ans, Auguste Deter. Par la suite, d'autres chercheurs viendront confirmer ses découvertes, et un deuxième cas identique en 1911 viendra définitivement valider sa théorie.

2.3.2 Prévalence :

Selon l'INSERM (Institut National de Santé Et de la Recherche Médicale), cette dernière toucherait 6% de la population mondiale âgée de plus de 65 ans. En effet, près de 35,6 millions de personnes sont concernées dans le monde et le nombre de malades devrait presque doubler tous les 20 ans.

En France, 900 000 personnes ont été recensées en 2015 comme atteintes par la maladie d'Alzheimer. On pourrait atteindre chaque année 225 000 nouveaux cas, toujours selon les prévisions de l'INSERM.

Avec l'augmentation de l'espérance de vie, ce nombre devrait atteindre les 1,3 millions en 2020, touchant majoritairement les femmes. En effet, sur 25 malades, nous retrouvons un ratio de 15 femmes pour 10 hommes. Les femmes n'ont pas seulement une prévalence de la maladie d'Alzheimer plus élevée que chez les hommes du même âge, mais elles sont aussi significativement liées à un déclin plus rapide et une plus grande détérioration de la cognition. Cette différence pourrait s'expliquer par les écarts de l'espérance de vie ainsi que par l'impact important des hormones sexuelles et des influences génétiques (Li et al., 2014).

2.3.3 Histoire naturelle de la maladie :

La maladie d'Alzheimer est une maladie neurodégénérative chronique définie par des lésions cérébrales irréversibles. Son apparition est souvent asymptomatique et silencieuse. C'est une maladie qui évolue sur une longue période, souvent variable d'un patient à un autre.

Pour les sujets dont le diagnostic a été posé entre 65 et 70 ans, la survie après les premiers symptômes est de l'ordre de 8 ans (entre 5 et 9 ans) (Swine et al., 2009).

Il existe différentes échelles pour évaluer la sévérité de la maladie. Parmi elles, on retrouve la Global Deterioration Scale (GDS) qui fournit aux soignants une vue d'ensemble sur les stades évolutifs de la démence (Reisberg et al., 1982).

Cette échelle est fractionnée en 7 stades décrivant l'évolution d'un fonctionnement normal à un stade sévère de la maladie d'Alzheimer. La GDS décrit les 3 premiers stades comme pré-démementiels :

En Stade 1, nous sommes dans une phase pré-symptomatique où aucun problème de mémoire ne peut être relevé.

En stade 2 ou stade SCI pour Subjective Cognitive Impairment, nous commençons à identifier un déclin subjectif des fonctions cognitives. Il s'agit du stade pré-MCI, à savoir le stade pré-démementiel où le seul symptôme notable est la perte de mémoire.

En stade 3, nous sommes face à un Mild Cognitive Impairment (MCI) ou trouble cognitif léger. Le patient, et également son entourage, se plaignent de changements cognitifs. Mais il existe souvent un déni de la personne concernée car une autonomie au quotidien est préservée. Il s'agit du stade prodromal.

Quant aux stades 4 à 7, ils désignent les stades démentiels.

A partir du stade 5, un individu ne peut survivre sans l'assistance d'un tiers.

Au stade 7, la forme la plus sévère, le patient subit de graves altérations des fonctions supérieures associées à des troubles de locomotion, d'alimentation et de comportement. Il n'est plus capable de reconnaître son entourage. Il est en état grabataire.

Différents stades évolutifs de la maladie d'Alzheimer	
Stades	Symptômes typiques
Stade 1 : Fonctionnement normal	Aucun trouble de la mémoire
Stade 2 : Affaiblissement intellectuel très léger (vieillesse normale ou futur MCI ?)	Plainte subjective de troubles de mémoire Oublis non apparents pour l'entourage
Stade 3 : Affaiblissement intellectuel léger (MCI = <i>mild cognitive impairment</i>)	Troubles de mémoire (pouvant perturber certains actes de la vie courante) Baisse de l'attention et de la concentration Troubles évidents pour l'entourage Négation des troubles par le patient
Stade 4 : Affaiblissement intellectuel modéré (stade léger)	Déficit prononcé des capacités mnésiques et d'attention Incapacité à accomplir certaines tâches complexes Négation des troubles par le patient
Stade 5 : Affaiblissement intellectuel modérément sévère (début de démence)	Désorientation temporo-spatiale Ne peut survivre sans aide Est encore autonome pour se laver et manger, plus au moins pour s'habiller
Stade 6 : Affaiblissement intellectuel grave (démence installée)	Perte de mémoire sévère Besoin d'aide pour les actes de la vie quotidienne Modifications de la personnalité Perturbation du rythme nyctéméral
Stade 7 : Affaiblissement intellectuel très grave (démence avancée)	Perte des fonctions motrices de base Perte des capacités verbales Graves déficiences cognitives Dépendance totale, incontinence

Tableau 5 : Description des stades de l'échelle Global Deterioration Scale (Reisberg et al., 1982).

2.3.4 Diagnostic :

Il est encore difficile de nos jours de poser un diagnostic de la maladie d'Alzheimer. Il serait en effet posé seulement une fois sur deux et de plus à un stade avancé de la démence, ce qui retarde considérablement la prise en charge sociale et médicale du patient ainsi que de son entourage.

De nos jours, il n'y a que l'examen histologique post-mortem qui permet de poser un diagnostic certain de la maladie.

Selon les recommandations de la HAS (2011), la démarche diagnostique face à une suspicion d'une maladie d'Alzheimer comporte plusieurs étapes.

Au premier abord, un entretien avec le patient concerné, et avec son accord, une personne de son entourage capable d'apporter des informations fiables sur l'historique médical tel que les antécédents médicaux personnels et familiaux ou encore les prises de traitements médicamenteux anciens ou actuels.

Dans un second temps, une évaluation fonctionnelle qui permet de mettre en évidence les retentissements des troubles cognitifs sur les activités de la vie quotidienne du patient. Ceux-ci peuvent être évalués grâce à plusieurs échelles telles que :

- l'échelle d'activités instrumentales de la vie quotidienne ou *Instrumental Activities of Daily Living (IADL)* (Barberger-Gateau et al., 1993).
- l'échelle simplifiée pour les activités basiques de la vie quotidienne dites *Activities of Daily Living (ADL)* (Galasko et al., 1997), utilisant 4 items essentiels :
 - capacité à gérer son téléphone
 - gestion du budget financier
 - utilisation des transports en commun
 - prise de traitements médicamenteux

Cet entretien doit également évaluer la situation psycho-comportementale du patient. Ceci passe par la recherche de signes de dépression ou de troubles comportementaux, affectifs ou psychiatriques, qui peuvent se présenter sous l'apparence d'un syndrome démentiel ou même accompagner un syndrome démentiel. On utilisera alors différentes échelles telles que la *Geriatric Depression Scale (GDS)* (Reisberg et al., 1982), la *Neuropsychiatric Inventory (NPI)*

(Cummings et al., 1994) ou encore l'échelle de dysfonctionnement frontal (EDF) (Lebert et al., 1998).

On complètera cette évaluation par un bilan neuropsychologique qui contrôlera les fonctions cognitives et notamment l'attention, la mémoire sémantique, les fonctions exécutives et instrumentales ainsi que la mémoire épisodique.

A la suite de ces évaluations vient l'examen clinique. Il doit notamment évaluer le statut neurologique somatique ainsi que l'état cardio-vasculaire. En effet, les symptômes de la maladie d'Alzheimer et des maladies vasculaires sont associés dans 20% des situations (Zekry et al., 2007).

Durant cet examen clinique, l'évaluation des fonctions cognitives reste primordiale. Pour cette dernière, nous avons à dispositions plusieurs outils :

- le MMSE, *Mini Mental State Examination*, dont la sensibilité accroit en fonction du déclin cognitif au cours du temps (Folstein et al., 1975).
- le test de l'horloge (Manos, 1998).
- les tests de fluence verbale (Cardebat et al., 1990).
- l'épreuve des 5 mots (Dubois et al., 2002).
- l'épreuve de similitude de la WAIS (*Wechsler Adult Intelligence Scale*) (Kaufman, 1983).

S'il existe la moindre hésitation sur l'état fonctionnel cognitif, le patient doit être orienté afin de réaliser des examens paracliniques spécialisés tels que :

- l'imagerie structurelle telle que l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) ; en effet, la neuro-imagerie propose un nouveau rôle diagnostique en faveur de la maladie d'Alzheimer. Elle était réalisée au préalable de manière systématique afin de rechercher toute autre cause de démence. Elle apporte à présent de nouvelles mesures d'atrophie du lobe temporal médian (un des marqueurs du développement de la maladie d'Alzheimer), des amygdales (région importante concernant la perception des émotions) et de l'hippocampe (région importante de la mémoire).

Ces atrophies peuvent être par la suite déterminées par une analyse volumique quantitative de région concernée (Chupin et al., 2007) ou par une analyse visuelle qualitative (Scheltens et al., 2002).

- l'imagerie fonctionnelle telle que la TEP ; Le profil métabolique en tomographie par émissions de positons n'est réalisé qu'en cas de démence atypique. Il permet de mesurer la baisse de consommation de glucose. Le profil métabolique en TEP est notamment utile dans la différenciation des patients atteints de la maladie d'Alzheimer et ceux touchés de démence à corps de Lewy (Higuchi et al., 2000). Celui-ci a également un nouveau rôle diagnostique en utilisant des ligands radioactifs (TEP-amyloïde) et analysant de manière quantitative les lésions associées à la maladie d'Alzheimer (Kemppainen et al., 2006).
- l'analyse du liquide céphalo-rachidien (LCR) ; Ce prélèvement de ponction lombaire, autrefois utilisé comme critère d'exclusion des démences non-Alzheimer, mesure désormais le taux de biomarqueurs spécifiques à la maladie d'Alzheimer tels que les protéines Tau totale et phospho-Tau (marqueurs de mort neuronale) ou encore la peptide β -amyloïde (marqueur de plaques séniles) (Vandermeeren et al., 1993). Il se révèle aujourd'hui très utile au diagnostic, notamment chez les patients jeunes.

Enfin, on peut réaliser en dernier recours une biopsie non sans-risque et entreprise qu'en circonstances exceptionnelles, le souci d'éthique médicale se présentant sur une personne vivante.

2.3.5 Etiopathogénie :

Plusieurs études ont fait l'objet de démontrer l'association entre tel facteur et la maladie d'Alzheimer, mais la causalité de ces potentielles associations ne reste toujours pas démontrée (Silva et al., 2019). Après de nombreuses déceptions dans ce domaine, il est toujours difficile de déterminer précisément les facteurs de risque de cette maladie.

La recherche de facteurs modifiables reste cependant une priorité pour les chercheurs. En effet, la maladie d'Alzheimer débute dans la plupart des cas à un âge avancé, mais les études s'intéressent de plus en plus aux années précédant le début de démence pure, afin d'avoir une vue d'ensemble de la vie du sujet, et notamment de la décennie « midlife » de 40-50 ans (Fratiglioni et al., 2004).

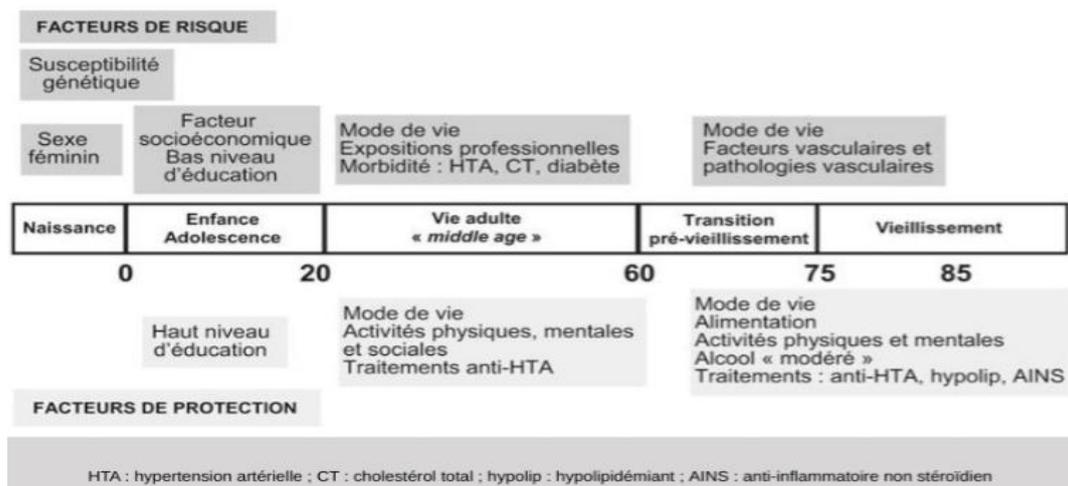


Figure 2 : Proposition d'un schéma étiologique pour la maladie d'Alzheimer (Fratiglioni et al., 2004).

2.3.5.1 Facteur de risque non modifiables : Sexe :

De nombreuses études rapportent une plus grande prévalence de démence chez les femmes que chez les hommes (Au et al., 2017).

Ceci peut s'expliquer par une survie plus longue des femmes atteintes de la maladie d'Alzheimer par rapport aux hommes (Vina et al., 2010), ainsi qu'une fréquence plus forte de facteurs de risque tels que des facteurs génétiques ou hormonaux (Pike et al., 2017).

Enfin, la maladie d'Alzheimer apparaîtrait plus chez les femmes de plus de 80 ans mais a une prévalence plus grande chez les hommes de moins de 80 ans (Roberts et al., 2014).

2.3.5.2 Facteurs de risque modifiables :

En 2015, Wei Xu et son équipe réalisent une méta-analyse incluant 16 906 articles dont seulement 323 sont retenus pertinents. Ceux-ci présentaient 93 facteurs de risque éventuels, et après recoupement en fonction de la pertinence des articles, 9 facteurs de risque modifiables sont retenus pour leur récurrence (Xu et al., 2015).

2.3.5.2.1 Facteurs associés au mode de vie :

2.3.5.2.1.1 Faible niveau d'éducation :

Le niveau d'éducation peut être mesuré selon le nombre d'années d'éducation formelle ou encore par le stade le plus avancé d'étude. Il est courant de dire qu'un bas niveau d'éducation est souvent associé à un risque plus important de développer la maladie d'Alzheimer (Xu et al., 2015). On peut également retrouver une relation dose-effet où le risque de maladie d'Alzheimer est d'autant plus accru que le niveau d'éducation est faible selon certaines études (Xu et al., 2016).

Mais il est nécessaire de comprendre que beaucoup de contradictions existent d'une étude à l'autre.

2.3.5.2.1.2 Tabagisme actif :

Il existe un risque plus élevé de développer une démence ou maladie d'Alzheimer chez les fumeurs (Durazzo et al., 2014). Bien que le tabac soit évoqué dans un premier temps comme un facteur protecteur, plusieurs études ont réussi à démontrer une relation dose-effet entre l'exposition accumulée au tabac (mesurée par le nombre de paquet années) et l'accélération du déclin cognitif chez les personnes non démentes (Ott et al., 2004) ou encore entre risque de maladie d'Alzheimer et exposition tabagique (Juan et al., 2004).

On pourra également retenir la fragilité de la personne comme facteur de risque selon l'étude de Xu (Xu et al., 2015).

2.3.5.2.2 Facteurs associés à des troubles médicaux ou nutritifs :

2.3.5.2.2.1 Hypertension artérielle :

Les données de la cohorte HAAS (Honolulu-Asia Aging Study) permettent d'établir un lien entre HTA et les lésions de la maladie d'Alzheimer. En effet, une élévation de la pression artérielle systolique ($PAS \geq 160$ mmHg) est associée à un plus petit poids cérébral et à une augmentation de plaques séniles dans l'hippocampe et le néocortex. Tandis qu'une élévation de la pression artérielle diastolique ($PAD \geq 95$ mmHG) est associée à un nombre croissant de dégénérescence fibrillaire dans l'hippocampe (Petrovitch et al., 2000).

D'autres études ont confirmé cette association, indiquant que l'hypertension, précisément lorsqu'elle était présente à l'âge moyen, affectait négativement les performances cognitives à un âge plus avancé (Staessen et al., 2007).

L'hypertension est capable de causer des changements sur les parois vasculaires ce qui peut entraîner une hypoperfusion, une ischémie ainsi qu'une hypoxie cérébrale, contribuant au déclenchement du développement de la maladie d'Alzheimer. Les études démontrent que l'ischémie cérébrale est capable de mener à l'accumulation d'APP et de peptides A β , en plus de stimuler l'expression de presenilin, impliquant ainsi la synthèse d'A β . L'hypertension peut également conduire à une dysfonction de la barrière hémato-encéphalique, un événement souvent associé à la genèse de la maladie d'Alzheimer. Cependant, il reste toujours une complexité concernant la relation entre maladie d'Alzheimer et pression artérielle, et notamment sur le potentiel rôle protecteur des thérapeutiques anti-hypertensives (Skoog et al., 2006).

2.3.5.2.2.2 Maladies cardiovasculaires :

De nombreuses études ont corrélié les facteurs cardiovasculaires avec la maladie d'Alzheimer (Poels et al., 2007). Dans la méta-analyse de Xu, l'athérosclérose carotidienne augmenterait le risque de développer la maladie d'Alzheimer (Xu et al., 2015).

Une autre étude, réalisée en 2006, a pu mettre en avant, de part un travail autopsique sur 99 sujets, une relation entre la gravité de l'atteinte coronarienne et la densité de lésions cérébrales neuropathologiques significatives de la maladie d'Alzheimer (Beeri et al., 2006).

2.3.5.2.2.3 Diabète de type 2 :

Les études épidémiologiques indiquent une association claire entre le diabète de type 2 et un risque augmenté de développer la maladie d'Alzheimer. En effet, les patients atteints d'un diabète de type 2 auraient 56% plus de risque de développer la maladie d'Alzheimer (Gudala et al., 2013).

De plus, il a été observé un risque de déclin accru chez les sujets diabétiques. De nombreux mécanismes pour comprendre cette association sont suggérés, incluant l'insulinorésistance et

l'insulino-déficience, l'altération du récepteur de l'insuline ou encore une toxicité de l'hyperglycémie (Li et al., 2015).

L'utilisation de modèles animaux ont été capable de démontrer que la déficience ou la résistance à l'insuline pourraient stimuler l'action des β et γ -sécrétases, en plus de promouvoir la réduction de la clairance de peptides A β , menant ainsi à leur accumulation dans les tissus cérébraux. L'insulinorésistance ou déficience serait de plus capable d'induire l'hyperphosphorylation de la protéine Tau, entraînant une dégénérescence neurofibrillaire (Kimura, 2016).

Enfin, des études ont reporté que les produits finaux de la glycation avancée (AGEs) induisent la mort neuronale par l'activation des voies de la mort cellulaire, en plus de stimuler la production d'APP par une augmentation de l'expression des complexes β et γ -sécrétases (Ko et al., 2015).

2.3.5.2.2.4 Dépression :

La dépression chez l'adulte précoce est un facteur de risque pour le développement de la démence à un âge plus avancé, y compris la maladie d'Alzheimer (Vilalta-Franch et al., 2013).

De plus, une étude réalisée en 2013 a observé une corrélation entre le déclin cognitif et des symptômes de dépression chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer (Zverova et al., 2013).

Certaines études tendent à démontrer un développement de la maladie d'Alzheimer chez des personnes présentant des antécédents dépressifs (Gatz et al., 2005).

Enfin, nous avons pu observer une atrophie de l'hippocampe et un dépôt de peptides A β assez conséquent chez des patients d'âge moyen présentant une dépression sévère, ce qui nous laisse suggérer que le métabolisme des protéines pourrait être altéré chez les patients souffrant de dépression (Wu et al., 2018).

2.3.5.2.2.5 Indice de masse corporelle :

De nombreuses études ont analysé la possibilité d'une relation entre la maladie d'Alzheimer et le poids. Le rôle de l'obésité en tant que facteur de risque pour le développement de la maladie d'Alzheimer est encore incertain, les études présentant des résultats assez hétérogènes.

Selon une méta-analyse datant de 2010, l'obésité (Indice de masse corporelle - IMC ≥ 30 kg / m²) est significativement et indépendamment associée au risque de développement de la maladie d'Alzheimer (Profenno et al., 2010).

D'autre part, une méta-analyse menée en 2009 a indiqué que l'obésité survenue à l'âge moyen est un facteur de risque pour le développement de la démence, alors qu'à des stades plus avancés de la vie, l'obésité est inversement corrélée au risque de démence (Fitzpatrick et al., 2009).

Les mêmes auteurs ont également signalé que le poids inférieur à l'idéal (IMC < 20 kg / m²) est également corrélé à un risque accru de démence. En effet, la perte de poids à un âge plus avancé se produit en concomitance avec d'autres comorbidités et est souvent le signe d'une mauvaise santé, et peut même précéder d'une dizaine d'années l'apparition de la démence.

Enfin, une dernière méta-analyse a indiqué qu'autant la survenue d'un faible IMC et d'une obésité à l'âge moyen est associée à un risque plus élevé de développer la maladie d'Alzheimer à la fin de sa vie (Anstey et al., 2011).

2.3.5.2.2.6 Hyperhomocystéinémie :

L'homocystéine est un acide aminé soufré non protéinogène pouvant être convertie en cystéine via l'intervention de vitamines B et de folates.

Plusieurs études ont été réalisées dans le but de prouver un lien entre baisse d'homocystéine et une prévention du déclin cognitif mais les résultats ne sont malheureusement aujourd'hui pas significatifs (Xu et al., 2015).

2.3.5.3 Facteur de risque génétique :

La maladie d'Alzheimer peut être classée par l'âge d'apparition des premiers symptômes. La forme précoce de la maladie d'Alzheimer affecte les individus âgés de moins de 65 ans et représente 4 à 6% des cas de la maladie d'Alzheimer, tandis que la forme tardive affecte les individus âgés de plus de 65 ans. Outre l'âge d'apparition des symptômes, les formes précoces et tardives diffèrent l'une de l'autre par d'autres variables cliniques, neuropsychologiques, neuropathologiques ainsi qu'au niveau de l'imagerie (Mendez, 2017).

Selon Ballard et ses auteurs, environ 70% du risque de développer la maladie d'Alzheimer peut être attribué à la génétique (Ballard et al., 2011). La forme précoce est généralement dûe à des mutations des gènes APP, PSEN1 et PSEN2 (respectivement gènes de l'Amyloid Precursor Protein, Presenilin 1 et Presenilin 2), tandis que la forme tardive est principalement associée à un polymorphisme du gène APOE (apolipoprotéine E gene) avec une présence particulière de l'allèle $\epsilon 4$ (Giri et al., 2016).

Plus de 30 mutations dominantes ont déjà été trouvées dans le gène APP, localisé sur le chromosome 21q21 et sont associées à environ 15% des cas de formes précoces autosomiques dominantes de la maladie d'Alzheimer. Les mutations sur le gène PSEN1, localisé sur le chromosome 14q24.3, sont associées à 80% des cas de formes précoces de la maladie d'Alzheimer, tandis que les 5% restant des cas sont associés à des mutations du gène PSEN2, localisé sur le chromosome 1q31-q42 (Calero et al., 2015).

La plupart des mutations du gène APP, aussi bien que celles du gène PSEN1, conduisent à une augmentation du ratio $A\beta_{42}/A\beta_{40}$, soit par une augmentation de l'expression de $A\beta_{42}$, soit par une réduction de l'expression de $A\beta_{40}$ ou de la combinaison de ces deux variables. Cette dérégulation favorise un dépôt précoce de peptides $A\beta$, favorisant ainsi la cascade amyloïde (Bekris et al., 2010). On pense qu'il existe d'autres gènes outre que ceux APP, PSEN1 et PSEN2 impliqués dans la pathogénèse de la forme précoce de la maladie d'Alzheimer (Campion et al., 1999).

L'apolipoprotéine E (ApoE) est une protéine impliquée dans le métabolisme des lipides, codée par le gène APOE, localisé sur le chromosome 19. Trois allèles APOE sont décrits ($\epsilon 2$, $\epsilon 3$ et $\epsilon 4$,

donnant naissance aux isoformes apoE2, apoE3 et apoE4), présents dans la population selon différentes fréquences ($\epsilon 2$: 5–10%, $\epsilon 3$: 65–70% et $\epsilon 4$: 15–20%) (Karch et al., 2014).

L'allèle $\epsilon 4$ est le facteur de risque principal de la forme tardive de la maladie d'Alzheimer. La présence de $\epsilon 4$ dans l'hétérozygotie multiplie par trois le risque de la maladie d'Alzheimer, alors qu'en cas d'homozygotie, le risque est multiplié par 12. Inversement, la présence de l'allèle $\epsilon 2$ réduit le risque de développer de la maladie d'Alzheimer (Mahley, 2016).

Les causes de l'association induite par l'apoE ne sont pas encore complètement comprises, bien que certains mécanismes aient été proposés et aient présenté des résultats cohérents aussi bien dans les études cliniques que dans les études *in vitro*. Parmi ces études, certaines montrent que l'apoE est capable de se lier au peptide A β . Alors que l'isoforme apoE4 se lie à la peptide A β favorisant ainsi sa polymérisation en fibrilles et son dépôt, les formes apoE2 et apoE3 sont plus efficaces pour favoriser la clairance de ce peptide, réduisant son dépôt dans les tissus cérébraux (Kim et al., 2009).

L'apoE a des effets neuroprotecteurs et est capable d'agir sur le développement des neurones, l'apoE2 et l'apoE3 étant plus performants que l'apoE4. Cependant, on a pu observer que les fragments d'apoE générés par la protéase ont des effets toxiques, pouvant entraîner des lésions neuronales et favoriser les dépôts du peptide A β (Hauser et al., 2011).

Depuis, il a été observé que de rares altérations sur le gène des récepteurs déclencheurs exprimés sur les cellules myéloïdes 2 (TREM2), localisé sur le chromosome 6p21, augmenteraient le rapport de risque de 2,9% de développer la maladie d'Alzheimer. Cependant, le mécanisme physiopathologique reste encore à être clarifié (Jonsson et al., 2013). La protéine TREM2 est un récepteur hautement exprimé à la surface des cellules microgliales et phagocytaires du système nerveux central. Cette dernière a notamment pour fonction de moduler la réponse inflammatoire et phagocytaire dans le système nerveux central (Jiang et al., 2018).

Il a notamment été observé, lors d'un modèle *knockout* du récepteur TREM2, que la capacité phagocytaire des cellules neuronales apoptotiques était déficiente. Ainsi, l'accumulation des débris cellulaires favoriserait un environnement pro-inflammatoire (Mecca et al., 2018).

Enfin, Xiang et ses auteurs ont observé en 2016 que la capacité d'élimination des peptides A β est altérée par la déficience du récepteur TREM2 et favoriserait l'accumulation des plaques amyloïdes (Xiang et al., 2016).

2.3.6 Traitements :

2.3.6.1 Pharmaceutiques :

Il existe quatre médicaments pour le traitement des symptômes de la maladie d'Alzheimer. Parmi eux, nous avons trois inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (Donépézil, Galantamine et Rivastizmine) et un antagoniste des récepteurs glutamatergiques de type N-méthyl-D-Aspartate, la mémantine. Les premiers sont utilisés pour les formes légères à sévères de la maladie. Tandis que la mémantine est préconisée pour les formes modérées à sévères.

Cependant en 2017, l'HAS (Haute Autorité de Santé) reconnaît l'intérêt médical de ces médicaments comme insuffisant, compte tenu de l'absence d'efficacité et de pertinence clinique sur les effets symptomatologiques de la maladie d'Alzheimer. Ainsi, leurs recommandations dans la stratégie thérapeutique est assez restreinte.

2.3.6.2 Non pharmaceutiques :

La prise en charge non pharmaceutique de la maladie d'Alzheimer est multiple. Elle peut s'orienter vers des thérapies psychosociales, comme l'évocation du passé par exemple ; des thérapies environnementales ; des thérapies liées à des stimulations sensorielles telles que la lumbinothérapie ou la musicothérapie ; ou encore des thérapies portées vers la cognition, comme des ateliers mémoires. Cette prise en charge reste individuelle et dépend également de l'entourage du patient concerné.

3 Physiopathogénie de la parodontite et de la maladie d'Alzheimer :

3.1 Parodontite :

La parodontite est une maladie multifactorielle causée d'une part, par les bactéries, et d'autre part, par une réponse inflammatoire et immunitaire altérée.

Plusieurs facteurs jouent un rôle sur la susceptibilité du patient à manifester une flore bactérienne pathogène, qui entraîne une infection et *in fine*, une réponse inflammatoire exacerbée et destructrice.

Durant les années 1990, les auteurs ont réalisé que bien que les bactéries soient essentielles, elles ne sont pas suffisantes à développer la maladie. Les facteurs liés à l'hôte, l'environnement ainsi que la génétique déterminent l'apparition de la maladie.

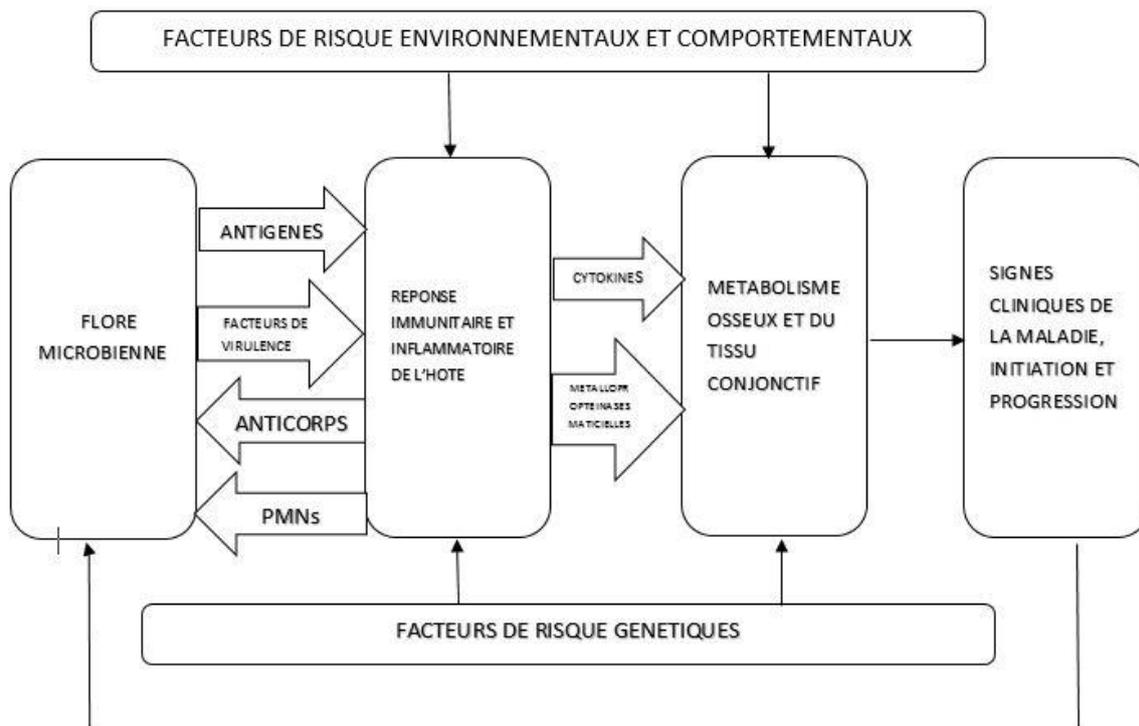


Figure 4 : La pathogénie de la parodontite humaine (Page et al., 1997).

3.1.1 Microbiologie :

Un des écosystèmes bactériens les plus complexes de l'organisme se trouve dans la cavité buccale. En effet, selon de nombreux auteurs, celle-ci abriterait 750 millions de bactéries pour 1 mL de salive. Cet écosystème de bactéries se développe dans des conditions favorables à leur virulence, et grâce à une organisation structurale complexe, forme la plaque bactérienne.

La plaque bactérienne est un biofilm bactérien composé de nombreuses espèces, organisées structurellement et fonctionnellement et adhérant aux surfaces dentaires et prothétiques.

Vivre en telle communauté offre de nombreux avantages aux microorganismes oraux, notamment une amélioration de leur métabolisme, une augmentation de la tolérance aux agents antimicrobiens et aux mécanismes de défense de l'hôte ainsi qu'un renforcement de la virulence bactérienne (Flemmig et al., 2011).

3.1.1.1 Historique :

En 1998, Socransky et al., ont étudié les interrelations entre les bactéries de la plaque sous-gingivale ainsi que les associations entre les espèces bactériennes et les paramètres cliniques tels que la profondeur de poche ou le saignement au sondage.

Ils ont ainsi, par une technique d'hybridation ADN-ADN, réussi l'identification de 40 bactéries différentes qu'ils ont classées en complexes bactériens : le complexe rouge, composé de *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola* et *Bacteroides forsythus* ; et le complexe orange, composé de *Campylobacter gracilis*, *Campylobacter rectus*, *Streptococcus constellatus*, *Campylobacter showae*, *Prevotella intermedia*, *Prevotella nigrescens*, *Peptostreptococcus micros*, *Fusobacterium nucleatum vincentii*, *Fusobacterium nucleatum nucleatum*, *Fusobacterium nucleatum polymorphum*, *Fusobacterium periodonticum* et *Eubacterium notatum*.

Le complexe rouge est formé de trois bactéries retrouvées au niveau des sites où la profondeur de poche et le saignement au sondage est le plus important. En effet, plus la poche devient profonde, plus les bactéries appartenant au complexe rouge s'y trouvent en grande quantité. Les sites ne présentant aucune de ces espèces présentent la plus faible

profondeur de poches tandis que ceux présentant les trois espèces réunies montrent une profondeur plus importante.

Il est également intéressant de noter que les sites arborant *P. Gingivalis* seul ou en combinaison avec les deux autres espèces sont ceux présentant les poches les plus profondes.

Les bactéries du complexe orange présentent la même situation que celles du complexe rouge mais à des proportions plus faibles.

Les auteurs ont également identifié d'autres complexes (vert, jaune, bleu, violet) mais dont les espèces bactériennes les composant ne sont peu voire pas reliées aux maladies parodontales. Enfin, nous avons également une bactérie cocco-bacille à GRAM- qui représente à elle seule un « complexe » entier, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, identifiée comme responsable également de parodontites (Socransky et al., 1998).

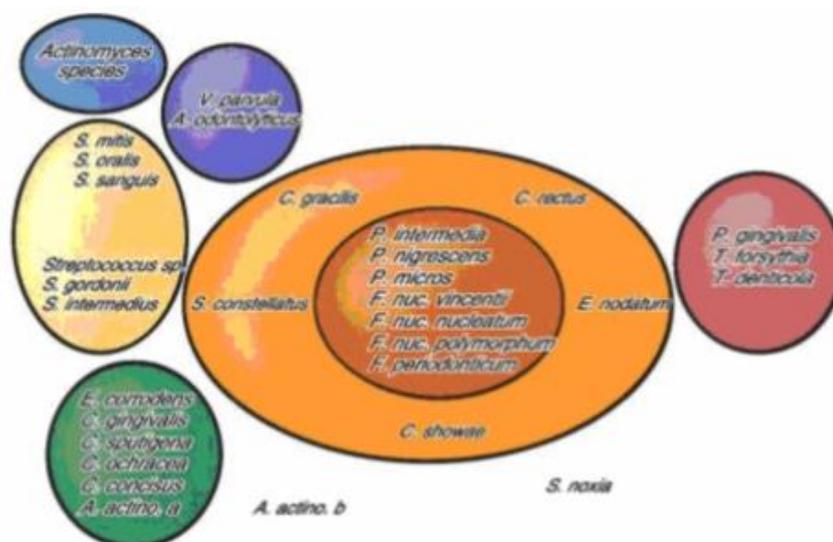


Figure 5 : Diagramme représentant les relations entre les espèces de chaque complexe et entre les complexes présents dans la plaque sous-gingivale (Socransky et al., 1998).

Dix ans plus tard, les mêmes auteurs ont réalisé cette même étude mais au niveau de la plaque supra-gingivale. Ils ont alors identifié à nouveau un complexe rouge et orange. Le premier était constitué cette fois-ci de quatre bactéries, *Treponema denticola*, *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* et *Eubacterium nodatum* et le complexe orange présentait quelques remaniements par rapport à celui de la plaque sous-gingivale. Les autres bactéries composant les autres complexes n'étaient toujours peu ou pas associées aux maladies parodontales (Haffajee et al., 2008).

Ainsi, nous avons pu comprendre que les espèces bactériennes retrouvées au niveau de la plaque sous-gingivale étaient presque similaires à celles de la plaque supra-gingivale. La seule différence est *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, dont la quantité décroît de la plaque supra-gingivale à la plaque sous-gingivale, à l'inverse des quantités du complexe rouge (Socransky et al., 2002).

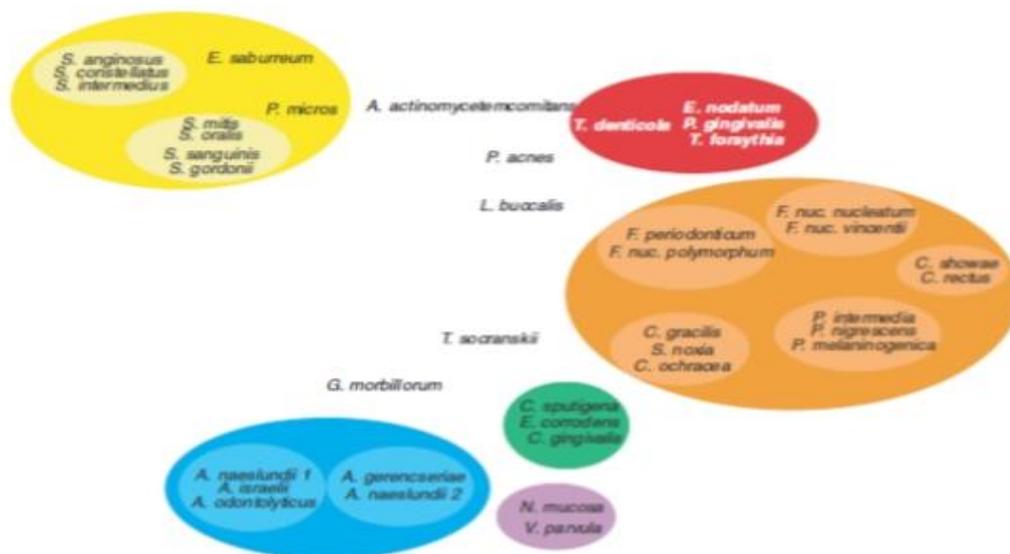


Figure 6 : Diagramme représentant les relations entre les espèces de chaque complexe et entre les complexes présents dans la plaque supra-gingivale (Haffajee et al., 1998).

3.1.1.2 L'hypothèse "Keystone Pathogen":

Le terme "Keystone Pathogen" caractérise les espèces dont les effets sur leurs communautés sont disproportionnés par rapport à leur abondance. Les microorganismes qui soutiennent et stabilisent un microbiote associé à des états pathologiques sont appelés « keystone pathogens ».

Dans le cas de la parodontite, bien que le biofilm joue un rôle crucial dans l'initiation et la progression de la parodontite, c'est principalement la réponse inflammatoire de l'hôte qui inflige des dommages irréversibles aux tissus entraînant jusqu'à la perte de dents.

Des études bactériologiques ont révélé des différences étonnantes dans la composition du microbiote parodontal dans une situation pathologique comparée à une situation saine. Cette modification dans la composition de la communauté bactérienne pourrait être interprétée de deux manières. La première pourrait être un signe que des bactéries spécifiques sont impliquées dans l'étiologie de la parodontite, dans le sens où le microbiote associé à la pathologie contient de nouvelles espèces ou des pathogènes parodontaux qui n'existent pas ou sont à peine détectables dans un microbiote sain. Or des bactéries du complexe rouge ont été retrouvées autant dans des situations saines que pathologiques (Riep et al., 2009). La deuxième pourrait impliquer que la maladie est causée par une dysbiose du microbiote parodontal, qui est un changement dans la quantité relative des composants individuels du microbiote par rapport à leur quantité en situation saine, conduisant des altérations assez suffisantes dans le couple hôte-microbiote pour initier une maladie inflammatoire.

L'hypothèse selon laquelle les pathogènes parodontaux transforment le microbiote alors en symbiose normale en un état de dysbiotique, ce qui entraîne *in fine* une rupture de la relation homéostatique normale avec l'hôte, a été démontrée du fait que *P. Gingivalis* a développé des stratégies sophistiquées pour contourner ou subvertir les composants du système immunitaire de l'hôte (ex : récepteurs Toll-Like) plutôt que d'agir directement comme une bactérie pro-inflammatoire (Hajishengalli et al., 2012).

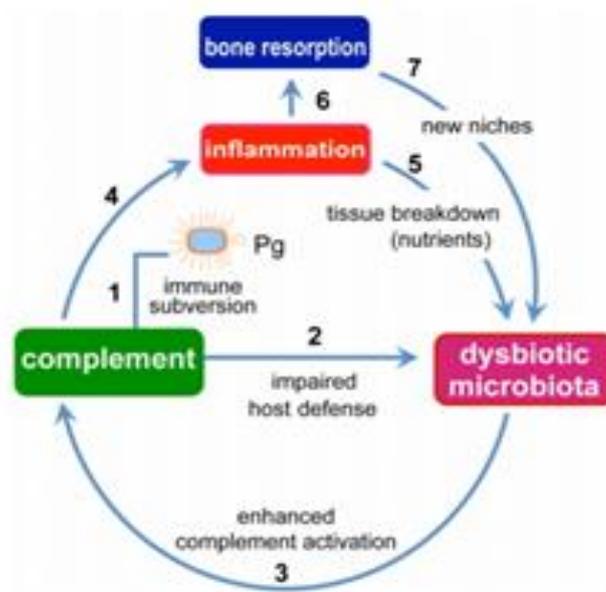


Figure 8 : Le modèle PSD ou « Polymicrobial Synergy and Dysbiosis model » (Hajishengallis et al., 2012).

3.1.2 Bactériémie :

Les experts s’entendent pour dire que la parodontite est initiée et perpétuée par un petit groupe prédominant de bactéries GRAM-, anaérobies et microaérophiles, essentiellement composé de bacilles et cocci, qui colonisent la zone sous-gingivale et plus précisément le sillon gingival.

Les bactéries, par modification de la composition de la plaque bactérienne, provoquent la formation de poches parodontales par la conversion de l’épithélium de jonction en épithélium de poche, causant ainsi la destruction de l’os alvéolaire, des tissus conjonctifs de la gencive et du ligament parodontal.

Elles sont responsables de cette destruction tissulaire de manière indirecte en activant divers composants du système de défense de l’hôte, de telle sorte que la destruction s’ensuit (Page et al., 1997).

Lors d’un arrêt d’hygiène bucco-dentaire, il suffit seulement de quatre jours pour que la quantité de plaque dentaire s’accroît rapidement et développe les premiers signes d’inflammation gingivale. Cette lésion parodontale progresse par la succession de quatre phases : initiale, précoce, établie et enfin avancée.

Les bactéries de la plaque vont envahir les tissus parodontaux et déclencher l'induction des mécanismes de défense de l'hôte et donc une réaction inflammatoire locale aboutissant à une destruction tissulaire (Kjeldsen et al., 1993). Cette réponse inflammatoire est provoquée par la libération continue des constituants bactériens tels que l'acide propionique ou encore des lipopolysaccharides (LPS), présents sur la membrane externe des bactéries à GRAM-. Via une cascade qui fait intervenir des interleukines, on observe une activation des mécanismes de défense innée (neutrophiles, fibroblastes...) avec une libération accrue de cytokines pro-inflammatoires (TNF- α , ILB-1, IL-6) et par la suite, des mécanismes de défenses acquises avec une production d'immunoglobulines.

En raison à une modification de la composition de la plaque dentaire et une augmentation des charges bactériennes, on assiste alors à un système de défense débordé qui aboutit à une rupture de l'équilibre bactéries-hôte. La libération de plus en plus importante des médiateurs inflammatoires est alors responsable des signes de la parodontite, à savoir la formation de la poche parodontale et l'alvéolyse dentaire.

3.1.3 Immunologie :

Les maladies parodontales sont causées par des facteurs bactériens dérivés et antigènes qui stimulent une réaction inflammatoire locale et active le système immunitaire inné dans un premier temps.

La réponse innée de l'hôte est initiée par les récepteurs Toll-Like (TLRs). Ceux-ci sont largement exprimés dans les cellules du système immunitaire inné mais ont également été identifiés dans les tissus parodontaux (Hayashi et al., 2003). Les récepteurs Toll-like présents dans les cellules épithéliales gingivales peuvent détecter les structures microbiennes hautement conservées parmi les pathogènes, notamment les LPS, les peptidoglycanes, l'ADN et l'ARN bactérien ainsi que les lipoprotéines, dont l'ensemble est appelé PAMP pour Pathogen Associated Molecular Patterns (Mahanonda et al., 2007).

Une fois que les TLRs présents à la surface des cellules résidentes reconnaissent les PAMP, ils déclenchent l'activation de plusieurs facteurs de transcription par l'intermédiaire des MAPs kinase. Celles-ci activent à leur tour différentes voies d'immunité, y compris les cytokines et

les chimiokines qui recrutent des leucocytes non-résidents dans l'espace parodontal (Hayashi et al., 2010).

A leur tour, les leucocytes activés qui représentent les cellules de l'immunité adaptative, secrètent des cytokines pro-inflammatoires et des chimiokines dans les tissus. Il est maintenant admis que l'amplification de cette réponse locale initiale de l'hôte (qui dure approximativement 21 jours) entraîne la propagation de l'inflammation et conduit à la destruction des tissus mous et durs parodontaux (Cochran et al., 2008).

3.1.3.1 Cellules résidentes et immunité innée :

Les cellules résidentes impliquées dans la réponse innée de l'hôte sont nombreuses, incluant les cellules épithéliales, les cellules gingivales et les cellules du ligament parodontal, les fibroblastes, les ostéoblastes et les cellules dentitriques.

Les cellules épithéliales produisent l'interleukine 8 (IL-8), un neutrophile chimio-attractif, qui recrute la migration des neutrophiles et augmente l'adhérence des monocytes dans les vaisseaux sanguins. Les neutrophiles qui pénètrent dans l'environnement parodontal sont amorcés et présentent une production accrue de cytokines pro-inflammatoires telles que l'interleukine 1 (IL-1), l'interleukine 6 (IL-6) et le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- α). Ces cytokines servent notamment de médiateurs dans la destruction des tissus parodontaux par stimulation de la résorption de l'os. De plus, les monocytes peuvent également se différencier en ostéoclastes via différents processus, tout en continuant de produire des cytokines inflammatoires.

Les cellules dentitriques rentrent en jeu une fois que la barrière épithéliale est envahie par les microorganismes. Ces cellules activent une réponse immunitaire, soit en agissant comme cellules présentatrices d'antigènes, soit en produisant IL-12 et IL-18 qui favorisent par conséquent la sécrétion d'interféron- γ (IFN- γ) par les cellules NK et plus tard, par les cellules T.

Les fibroblastes du ligament parodontal et les fibroblastes gingivaux sont les principales cellules des tissus parodontaux conjonctifs mous et peuvent accéder, comme les microorganismes, à la barrière épithéliale.

Face à la libération de cytokines et des molécules de dégradation, les fibroblastes gingivaux produisent TNF- α , IL-6, IL-8 ainsi que des protéines inflammatoires des macrophages.

L'expression des métalloprotéinases matricielles (MMP-2, MMP-8, MMP-9...) devient accentuée dans les cellules du ligament parodontal. Cependant, ces cellules contribuent également à l'inflammation parodontale et la perte de l'os via IL-1 β , IL-6, TNF- α et la production et la mise en circulation de RANKL (Récepteur du ligand du facteur nucléaire).

Ainsi, via les PAMPs microbiens, l'expression de la cytokine pro-ostéoclastogène RANKL dans les ostéoblastes, et ainsi l'ostéoclastogénèse, est favorisée.

Tous ces évènements, qui représentent la réponse initiale à l'infection, établissent une inflammation locale propre à l'immunité innée. Les cytokines inflammatoires, produites par les cellules résidentes et les phagocytes, sont impliquées dans l'ostéoclastogénèse et responsables de la perte de l'os alvéolaire (Di Benedetto et al., 2013).

3.1.3.2 Leucocytes et immunité adaptative :

Après cette réponse initiale, l'infection active le processus d'immunité adaptative : des cellules dentitriques, autres que celles participant à la réponse inflammatoire innée, ont la capacité de capturer et de présenter des antigènes aux cellules du système immunitaire acquis, les cellules B et T.

Les lymphocytes B sont également activés et sont transformés en cellules du plasma, ce qui produit des anticorps contre les antigènes bactériens. Par conséquent, les tissus affectés par la parodontite deviennent colonisés avec les deux sous-ensembles de lymphocytes mais avec une plus grande proportion de lymphocytes B que de lymphocytes T.

Ce scénario inflammatoire entraîne une destruction des tissus parodontaux et une alvéolyse. Il a été récemment démontré que les cellules de résorption osseuse, les ostéoclastes, différenciés sous le contrôle du système RANK/RANKL/OPG, un certain nombre de cytokines, pour la plupart produites dans des conditions pathologiques, sont impliqués dans la modulation de l'ostéoclastogénèse.

En effet, RANKL est exprimé par les ostéoblastes et un certain nombre d'autres types de cellules, incluant les fibroblastes et les lymphocytes B et T. Dans des conditions pathologiques, telles que la parodontite, une production dérégulée de cytokines se produit.

L'expression de RANKL par les fibroblastes dans des conditions physiologiques est faible. Cependant, leur expression est accentuée dans des conditions pathologiques en réponse aux LPS de *P.Gingivalis* (Park et al., 2012).

Cependant, la source la plus abondante de RANKL dans les parodontites provient des cellules du système immunitaire, à savoir les lymphocytes Th1 ou Th17 ainsi que les lymphocytes B. Ce sont ces cellules qui provoquent l'ostéoclastogénèse des patients (Brunetti et al., 2005).

Des études ont démontré que les lymphocytes B produisent RANKL en réponse à la stimulation des pathogènes parodontaux et que la majorité des lymphocytes B dans les lésions parodontales sont RANKL+ (Kawai et al., 2006). Dans une étude sur modèle animal, les souris dépourvues de lymphocytes B ne développaient pas de perte d'os lorsqu'elles étaient infectées par *P.Gingivalis* (Yamaguchi et al., 2008).

L'action de RANKL peut être bloquée par son leurre soluble, le récepteur Osteoprotegerin (OPG) qui est régulé à la baisse lors d'une parodontite, entraînant ainsi une augmentation du ratio RANKL/OPG. Dans des conditions saines, OPG est produit par les fibroblastes parodontaux résidents ainsi que par les cellules endothéliales. Des études immunohistochimiques ont démontré qu'OPG diminuait considérablement dans des tissus parodontaux affectés en comparaison à des tissus sains. (Crotti et al., 2003).

Une étude a examiné les concentrations relatives de RANKL et OPG durant la progression d'une parodontite induite chez une souris. Une alvéolyse rapide a pu être observée dans la première partie de l'étude, en corrélation avec une augmentation de l'expression de RANKL par rapport à OPG. Dans la seconde partie de l'étude, lorsque le taux d'alvéolyse avait ralenti, la concentration de RANKL a commencé à diminuer tandis que celle d'OPG a augmenté (Garlet et al., 2006).

Ainsi, l'ensemble des études disponibles à ce jour indiquent que RANKL augmente alors qu'OPG diminue lors d'une parodontite.

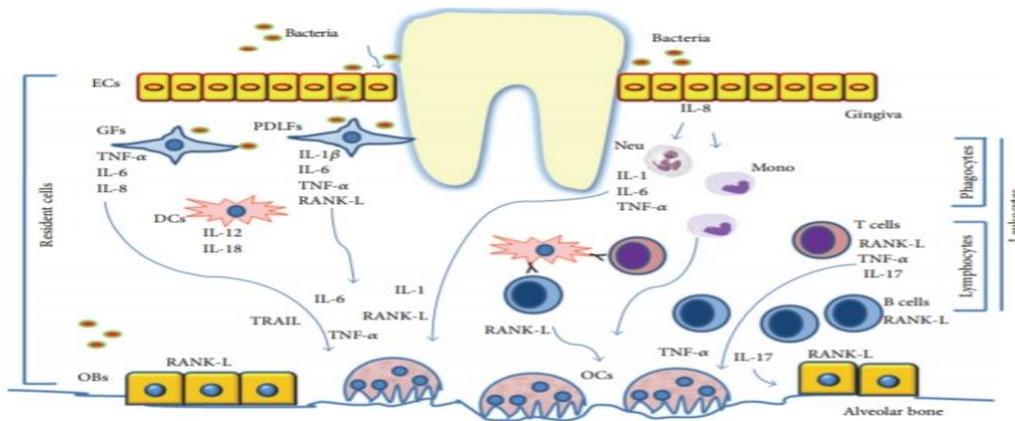


Figure 7 : Pour récapituler, le réseau de cytokines, libéré par les cellules résidentes et migratrices (lymphocytes et phagocytes), est impliqué dans la résorption de l'os parodontal. Les cellules résidentes, comprenant les cellules épithéliales (CE), les fibroblastes gingivaux (GF), les fibroblastes du ligament parodontal (PDLF), les ostéoblastes, et les cellules dendritiques (DC), sont les médiateurs de l'immunité innée. Elles répondent au défi bactérien (par l'intermédiaire des récepteurs Toll-Like) en produisant des cytokines pro-inflammatoires et des chimiokines. Les CE produisent de l'IL-8, un chimioattracteur de neutrophiles, qui recrute les neutrophiles (neu) et augmente l'adhésion des monocytes (mono). Les neutrophiles produisent à leur tour de l'IL-1, de l'IL-6 et du TNF- α , tandis que les monocytes peuvent se différencier en ostéoclastes (OC). Les DC produisent de l'IL-12 et de l'IL-18 mais agissent aussi comme cellules présentatrices d'antigènes pour les cellules B et T. Les GF produisent de l'IL-8, du TNF- α et de l'IL-6. Les PDLF produisent de l'IL-1 β , de l'IL-6, du TNF- α et de RANKL. Les microorganismes peuvent aller plus profondément dans le tissu parodontal et atteindre la surface de l'os alvéolaire, favorisant l'expression de la cytokine pro-ostéoclastogène RANKL par les ostéoblastes (OB). Ces cytokines inflammatoires sont directement (comme RANK-L et TNF- α) ou indirectement impliquées dans l'ostéoclastogénèse et sont responsables de la perte osseuse alvéolaire. Après cette première réponse (qui dure environ 21 jours), l'activation des cellules T et B par les cellules présentatrices d'antigènes initie l'immunité adaptative. Par conséquent, les tissus affectés par la parodontite deviennent colonisés par les deux sous-types de lymphocytes, mais avec une plus grande proportion de cellules B que de cellules T. La majorité des lymphocytes B dans les lésions parodontales sont RANKL+. Les cellules T produisent les cytokines pro-ostéoclastogènes RANKL et TNF- α , et l'IL-17 qui exerce son activité ostéoclastogène en augmentant l'expression du RANKL sur les ostéoblastes. De plus, un nouveau produit de la parodontite, TRAIL, émerge dans la promotion de l'ostéoclastogénèse et favorise l'apoptose des OB (Di Benedetto et al., 2013).

3.1.4 *P.Gingivalis* et « Keystone Pathogen » :

On a émis l'hypothèse que *P.Gingivalis* altère l'immunité innée de manière à modifier la croissance et le développement du biofilm, ce qui déclenche un changement destructeur dans l'interaction normalement homéostatique entre l'hôte et le microbiome dans le parodonte (Hajishengallis et al., 2012).

P.Gingivalis est suspect d'être un «keystone pathogen » du microbiote parodontal. En effet, cette hypothèse a notamment été appuyée par une étude récente sur un modèle animal de souris où à des niveaux de colonisation bas (<0,01% du nombre total de bactéries), *P.Gingivalis* induit une parodontite accompagnée d'altérations significatives du nombre et de l'organisation communautaire des bactéries commensales. Ces altérations se produisent peu après la colonisation par *P.Gingivalis* et précèdent le début de la perte osseuse inflammatoire, ce qui laisse suggérer que la dysbiose est probablement responsable de la maladie (Hajishengallis et al., 2011).

P.Gingivalis subvertit ainsi le complément et affaiblit les défenses de l'hôte ce qui entraîne une surcroissance des bactéries commensales, causant une inflammation dépendante du complément. La destruction des tissus inflammatoires est propice à la croissance bactérienne et fournit un exsudat inflammatoire riche en nutriments. Ces changements environnementaux sont ainsi mieux exploités par les bactéries, entraînant ainsi des modifications dans la composition de la communauté bactérienne. De plus, la résorption de l'os alvéolaire fournit un microbiote dysbiotique avec de nouvelles niches de colonisation. Toutes ces altérations mènent à la parodontite et à un cycle assez vicieux d'auto-alimentation.

La participation obligatoire du microbiote commensal à la pathogénèse de la maladie a été montrée par l'incapacité de *P.Gingivalis* à provoquer seul une parodontite chez une souris sans germe, malgré sa capacité à coloniser l'hôte. En effet, la bactérie n'a pas réussi à causer une dysbiose et une parodontite chez une souris conventionnelle si cette dernière ne possédait pas les récepteurs nécessaires à subvertir les défenses leucocytaires (Hajishengallis et al., 2011).

A cet égard, les gingipains de *P.Gingivalis* présentent une activité complémentaire de type C5 Convertase, ce qui génère un taux élevé local de C5a qui activent les récepteurs C5a (C5aR)

sur les leucocytes. Le signalement de C5aR implique un échange réciproque avec les récepteurs Toll-like2 (TLR2), ces derniers activés en parallèle par les ligands à la surface de *P.Gingivalis*. Cet échange amène à une inflammation accrue mais également à une altération de la capacité de destruction des leucocytes (Wang et al., 2010). La bactérie peut en outre empêcher l'activation des voies antimicrobiennes TLR-4 des leucocytes en exprimant un LPS atypique qui bloque TLR-4 (Darveau et al., 1998). Elle peut également inhiber la synthèse d'IL-8 par les cellules épithéliales et retarder ainsi le recrutement des neutrophiles et faciliter la colonisation initiale du parodonte (Madianos et al., 1997).

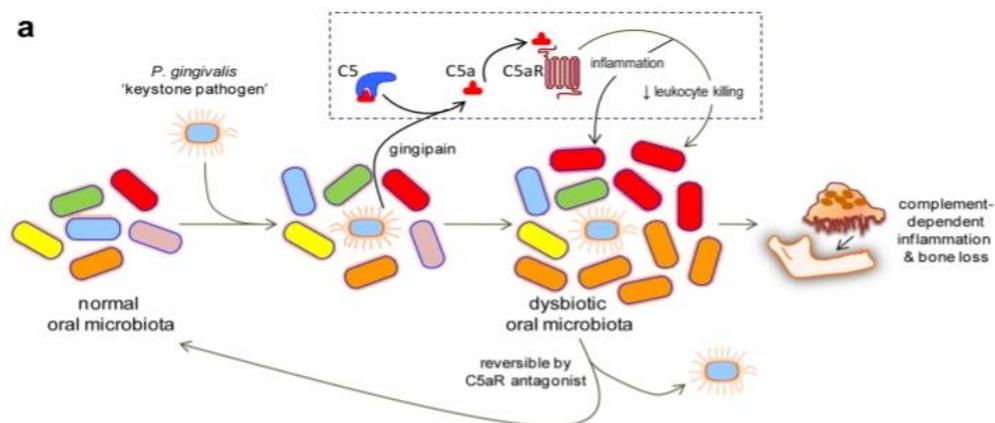


Figure 9 : *P.Gingivalis* en tant qu'hypothétique « keystone pathogen » (Hajishengallis et al., 2012).

Il est important de noter que l'élimination spécifique de *P.Gingivalis* du biofilm parodontal (au moyen d'un antagoniste C5aR) inverserait les modifications dysbiotiques induites, ce qui suggère que les maladies dysbiotiques, telle que la parodontite, pourraient être traitées par un ciblage spécifique des « keystone pathogens », tel que *P.Gingivalis*.

3.1.5 Relations avec des maladies systémiques

3.1.5.1 Diabète

D'après la définition de l'OMS, le diabète est une maladie métabolique chronique caractérisée par une production insuffisante d'insuline par le pancréas (diabète de type 1) ou une utilisation non adéquate (diabète de type 2), qui produit une concentration importante de glucose dans le sang (hyperglycémie).

La parodontite est reconnue en 2003 comme la 6^e complication du diabète par l'American Diabetes Association. Quant au diabète, il fait partie des facteurs de risque majeurs de la parodontite. En effet, l'hyperglycémie, par l'inflammation, l'apoptose cellulaire et le stress oxydatif qu'elle génère, entraîne des répercussions négatives sur l'état parodontal.

Lors du rapport du consensus du Workshop 2013 commun à l'EFP (European Federation of Periodontology) et à l'AAP (American Academy of Periodontology) (Chapple et al. 2013) et repris en 2017 par le Workshop entre l'EFP et l'IDF (International Diabetes Federation) (Sanz et al. 2018), plusieurs conclusions ont été faites :

- les études de cohortes chez les personnes atteintes de diabète de type 2 révèlent des taux d'HbA1C significativement plus élevés chez les patients atteints de parodontite (par rapport aux patients en bonne santé parodontale), mais les données sont insuffisantes chez les personnes atteintes de diabète de type 1. De plus, il existe une relation bidirectionnelle entre la sévérité de la parodontite et les complications cardio-rénales liées au diabète de type 2 (Borgnakke et al. 2013).
- la parodontite sévère est associée à une dyslipidémie et à une élévation des marqueurs du stress oxydatif chez des personnes atteintes du diabète de type 2 (Allen et al. 2011).
- les personnes atteintes de parodontite sévère auraient également un risque plus important de développer un diabète de type 2 (Demmer et al. 2008).

Ces mêmes conclusions ont de nouveau été affirmées en 2017 par une revue systématique avec méta-analyse sur les effets de la parodontite sur le diabète (Graziani et al. 2017).

Enfin, il a également été démontré qu'un traitement parodontal ferait diminuer le taux d'HbA1c de 0,36% à 3 mois (Engebretson et al. 2013). Ces résultats ont été mis à jour en 2017 avec une réduction du taux d'HbA1C variant entre 0,27% à 0,48% à 3 - 4 mois suivant le traitement parodontal. Cependant, il n'existe pas encore de preuves assez concluantes pour démontrer que cet effet est maintenu à 6 mois (Madianos et al. 2017).

Pour valider la relation entre diabète et parodontite, plusieurs mécanismes biologiques plausibles doivent être mis en évidence pour expliquer l'étiologie de ces interactions.

De nombreuses études ont utilisé des techniques pour identifier et comparer les bactéries de culture provenant d'un patient atteint de diabète, face à un patient sans diabète. La plupart

ont montré que la flore bactérienne parodontale des sujets diabétiques était similaire à celle des patients non diabétiques (Sastrowijoto et al., 1989).

Ainsi, le manque apparent de différences significatives dans les potentiels pathogènes nous suggère que ce sont les altérations dans la réponse inflammatoire de l'hôte qui auraient une influence majeure sur la prévalence augmentée et la sévérité de la destruction parodontale observée dans un diabète.

Le diabète altère la fonction de plusieurs cellules immunitaires, comme les neutrophiles, monocytes ou macrophages (Position paper, 1999). L'adhésion aux neutrophiles, la chimiotaxie et la phagocytose sont affectées, ce qui empêche la destruction optimale des bactéries dans la poche parodontale et augmente ainsi considérablement la destruction parodontale (Manouchehr-Pour et al., 1981).

Bien que la lignée des neutrophiles soit éliminée en cas de diabète, celles des monocytes/macrophages peuvent montrer une régulation à la hausse en réponse aux antigènes bactériens, ce qui entraîne une production significativement accrue de cytokines et de médiateurs pro-inflammatoires.

En effet, on observe des taux plus importants de facteurs de nécrose tumorale alpha (TNF- α) en réponse aux antigènes de *P.Gingivalis* chez un sujet diabétique (Salvi et al., 1997). Ces résultats sont notamment corroborés par un modèle animal diabétique dans lequel l'inoculation gingivale de *P.Gingivalis* a provoqué une réponse inflammatoire prolongée (Naguib et al, 2004).

Ainsi, l'effet net des modifications du système de défense de l'hôte du diabète entraîne une augmentation de l'inflammation parodontale ainsi que la perte d'attache gingivale et *in fine*, la perte osseuse.

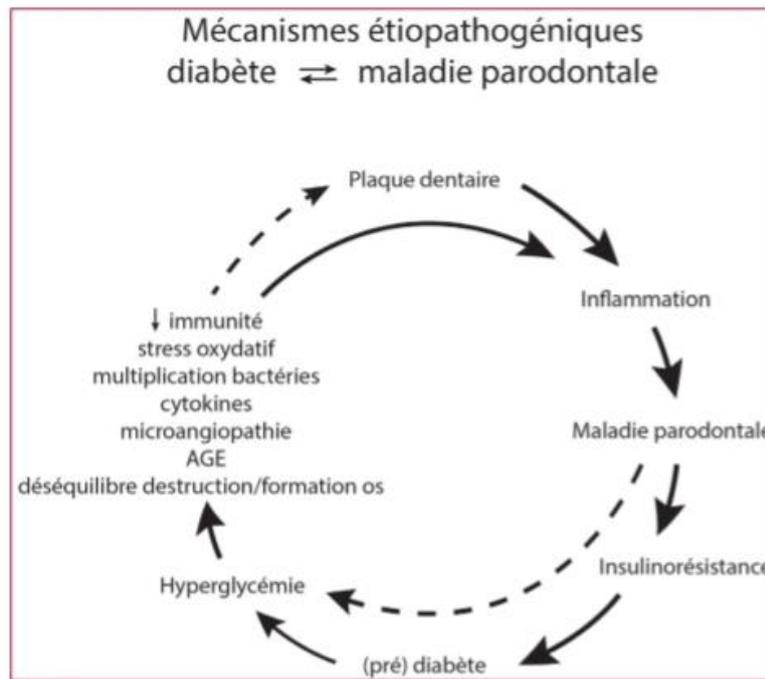


Figure 10 : Mécanismes étiopathogéniques auto-aggravants reliant diabète et maladie parodontale (Buysschaert, 2017).

3.1.5.2 Maladies cardiovasculaires

Selon l’OMS, les maladies cardiovasculaires rassemblent un nombre de pathologies affectant les vaisseaux sanguins et le cœur. Elle est la première cause de mortalité dans le monde. On retrouve notamment parmi elles l’athérosclérose. Celle-ci est diagnostiquée lorsque l’artériosclérose ou vieillissement naturel des artères s’accompagne de plaques d’athérome.

Une méta-analyse a montré que la prévalence et l’incidence des maladies cardiovasculaires augmentent significativement chez des patients avec une parodontite (Bahekar et al, 2007). Une autre méta-analyse a conclu que les maladies parodontales sont un facteur de risque ou en tout cas un marqueur indépendant des traditionnels facteurs de risque des maladies cardiovasculaires, les estimations du risque relatif variant de 1,24 à 1,35 (Humphrey et al., 2008).

Selon Chistiakov et al. 2016, il existe une corrélation importante entre maladies parodontales et maladies cardiovasculaires. En effet, toutes les caractéristiques de la parodontite, telles que

les toxines bactériennes, les facteurs de virulence ou encore les altérations immunologiques et inflammatoires pourraient développer des maladies cardiovasculaires.

Ainsi, il existe actuellement deux mécanismes majeurs, bactérien (direct) et immuno-inflammatoires (indirect) pouvant expliquer hypothétiquement la relation entre ces deux pathologies.

On a retrouvé des traces d'ADN, d'ARN et d'antigènes dérivés des espèces bactériennes orales, notamment de pathogènes parodontaux dans les tissus athéromatoteux. Les études ont tenté de corréler la présence de ces bactéries dans les tissus athéromatoteux et en sont venues à la conclusion que les patients présentant une parodontite ont une plus grande probabilité de montrer une corrélation positive (Mahendra et al., 2013).

Au moins deux études ont démontré la présence de *P.Gingivalis* et de *A.Actinomycescomitans* dans des tissus athéro-thrombotiques (Rafferty et al., 2011) (Kozarov et al., 2005). Les bactéries parodontales pourraient diffuser ainsi à travers le tissu vasculaire systémique, activer la réponse inflammatoire de l'hôte et causer la formation, la maturation et l'exacerbation de plaques d'athérome causant l'athérosclérose (Reyes et al., 2013).

Selon Huck et al. 2011, ce serait notamment *P.Gingivalis* qui pourrait amener à la progression de l'athérosclérose (Huck et al., 2011). En effet, lors d'une étude *in vivo* réalisée sur des souris présentant une carence en apolipoprotéine E, qui finiront par développer une athérosclérose, il a été montré que l'infection par voie orale ou systémique de *P.Gingivalis* accélérerait le processus (Li et al., 2002). Il existe en effet un lien entre ces deux pathologies et le traitement parodontal serait bénéfique à cette condition systémique.

De plus, les maladies parodontales, causant une réaction immuno-inflammatoire, entraînent une production importante de médiateurs et marqueurs pro-inflammatoires que l'on retrouve dans la voie systémique. Ces derniers, impliqués notamment dans l'athérogénèse et ayant une responsabilité dans les conséquences cliniques, telles que la rupture de l'athérome, favoriseraient de manière indirecte l'athérosclérose. Mais il manque à l'heure actuelle des preuves supplémentaires pour affirmer que cette augmentation d'inflammation est corrélée à la progression et au développement de l'athérosclérose (Schenkein et al., 2013).

En réponse à la publication de ces études, un consensus entre l'EFP (European Federation of Periodontology) et la WHF (World Heart Federation) a été publié en 2020. Pour ces auteurs, les patients atteints de parodontite devraient être informés que les maladies parodontales peuvent augmenter le risque d'athérosclérose et les patients atteints de parodontite qui avaient des antécédents de maladie cardiovasculaires ont été invités à participer à un examen parodontologique (Sanz et al., 2020).

3.1.5.3 Polyarthrite rhumatoïde

Selon l'INSERM, la polyarthrite rhumatoïde est une maladie auto-immune caractérisée par une inflammation synoviale persistante et associée à des dommages sur les articulations et les os sous-jacents. Elle se retrouve plus fréquemment chez les femmes à un âge avancé.

Les mécanismes concernant le développement de la polyarthrite rhumatoïde ont une résonance avec la pathogénèse de la parodontite (de Pablo et al., 2009).

Les patients présentant une polyarthrite rhumatoïde montrent un taux significativement élevé de *P.Gingivalis* comparés aux patients sains, associé également à une concentration importante de sérum d'ACPAs (Hitchon et al., 2010). Les ACPAs sont les anticorps anti-protéines citrullinées, retrouvés dans 60 % des patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde et rarement retrouvés dans la population générale (3 %).

Dissick et al., (2010) et Mikuls et al., (2014) ont montré une association entre les ACPAs et la parodontite chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, suggérant ainsi que *P.Gingivalis* pourrait jouer un rôle dans le risque de cette maladie.

L'hypothèse actuelle est que la bactérie orale *P.Gingivalis* pourrait induire la citrullination des peptides qui jouent un rôle majeur dans le mécanisme d'auto-immunité (Wegner et al., 2010) et plus précisément, contribuerait à la défaillance de l'auto-tolérance et ainsi à la production de ACPAs (El-Gabalawy, 2009).

Une analyse de la NHAES (National Health And Nutrition Examination Survey) a montré que le sujet atteint de polyarthrite rhumatoïde avait quatre fois plus de chances de développer une parodontite par rapport à un sujet sain (de Pablo et al., 2008).

Un petit essai clinique a révélé également que le traitement parodontal non chirurgical des sujets atteints de polyarthrite rhumatoïde et de parodontite a entraîné une réduction de la gravité de la polyarthrite rhumatoïde sur une période de six semaines (Ortiz et al., 2009).

De Pablo et ses collaborateurs (2009) ont passé en revue de façon exhaustive les études qui indiquaient une association positive potentielle entre la parodontite et la polyarthrite rhumatoïde et ont noté que la majorité d'entre elles étaient des études contrôlées à petite échelle avec des résultats potentiellement affectés par un biais de sélection.

3.2 Maladie d'Alzheimer :

Grâce aux données actuelles, nous savons que les mécanismes physiopathologiques de la maladie d'Alzheimer reposent sur différents types de lésions. Celles-ci peuvent se classer en lésions dites positives (essentiellement les dégénérescences fibrillaires et les plaques amyloïdes) et en lésions dites négatives (perte de synapses et de neurones).

Les lésions positives peuvent donc être classées en fonction de leur morphologie mais également en fonction de leur biochimie, à savoir le type de protéines qui s'y concentrent. Nous retrouvons ainsi les lésions avec une accumulation de peptide A β ou de protéine Tau. Ces deux classifications ne peuvent être confondues étant donné que l'on retrouve autant de ces deux protéines dans une plaque amyloïde.

Nous nous concentrerons ici sur la physiopathologie des lésions dites positives.

3.2.1 Les plaques amyloïdes ou plaques séniles :

Les plaques amyloïdes ou dites séniles sont formées par des dépôts denses extracellulaires d'un constituant principal, le peptide amyloïde ou peptide A β ou peptide A4, qui est produite de manière naturelle lors du processus de vieillissement (Seubert et al., 1992). Cependant, on peut observer une accumulation plus importante lors de la maladie d'Alzheimer.

Ces sont des plaques neuritiques, c'est-à-dire qu'elles sont composées à leur centre d'un cœur amyloïde issu de dépôts focaux et denses des peptides A β , structurés en faisceaux de filaments droits et à leur périphérie d'une couronne de prolongement nerveux, axonaux essentiellement (Schmidt et al., 1991), en dégénérescence exprimant la protéine Tau qui s'enroulent autour du cœur amyloïde.

Ce cœur amyloïde peut notamment activer les cellules microgliales, entraînant ainsi une réaction inflammatoire modérée et locale, sans intervention lymphocytaire. En effet, on peut retrouver au sein du cœur des composants de la cascade du complément (McGeer et al., 1989) ou des cytokines pro-inflammatoires (Dickson et al., 1993). Le rôle des cellules microgliales n'est pas encore précis : elles seraient essentielles à la production des peptides amyloïdes ou au contraire, phagocyteraient les fibrilles amyloïdes (Frackowiak et al., 1992).

Les plaques séniles se retrouvent dans le milieu extracellulaire et siègent principalement dans le cortex entorhinal avant d'envahir rapidement le néocortex et l'hippocampe.

La formation des plaques amyloïdes ou amyloïdogénèse est réalisée par l'agglutination progressive du peptide A β . Celui-ci est un polypeptide composé de 39 à 43 acides aminés, produit catabolique d'un mauvais clivage de la protéine β APP (*β -Amyloid Precursor Protein*) dont le gène se trouve sur le chromosome 21, ce qui le rend cliniquement « adhésif » (Glennner et al., 1984). Des mutations sur les gènes PS1 et PS2 peuvent également entraîner une modification du catabolisme de β APP et favoriser ainsi la production de peptide A β et donc de plaques séniles (Duff et al., 1996).

La protéine β APP est une protéine transmembranaire qui joue plusieurs rôles. Elle sert de molécule d'interaction entre les cellules, de récepteur de surface et sa partie intracellulaire aurait même une affinité avec les protéines Tau (Selkoe DJ, 2008).

En effet, dans un cerveau non malade, la voie non-amyloïdogénique se déroule de la manière suivante :

- il y a d'abord un clivage cytosolique de l' β APP par une α -secrétase produisant un peptide β APP α soluble qui ne formera pas de plaques séniles.
- puis, un clivage transmembranaire du fragment résiduel (C83) par l' γ -secrétase qui donnent deux peptides, AICD et P3.

La voie amyloïdogénique est différente :

- elle commence par le clivage cytosolique de l' β APP par la β -secrétase à un endroit différent, libérant ainsi le peptide β APP β . Il y a deux hypothèses à ce sujet : soit la synthèse de α -secrétase est diminuée, soit α -secrétase est débordée par une production trop importante d' β APP.

- puis, un deuxième clivage transmembranaire par l' γ -secrétase du fragment résiduel (C99) qui produit les peptides AICD et $A\beta$. Ce peptide $A\beta$, rendu insoluble par ses feuillets-plissés β (Glennner et al., 1980), s'accumule à l'extérieur des cellules entre les neurones, évite les systèmes de dégradation biologique et forme les plaques amyloïdes par accumulation (Delacourte, 2006).

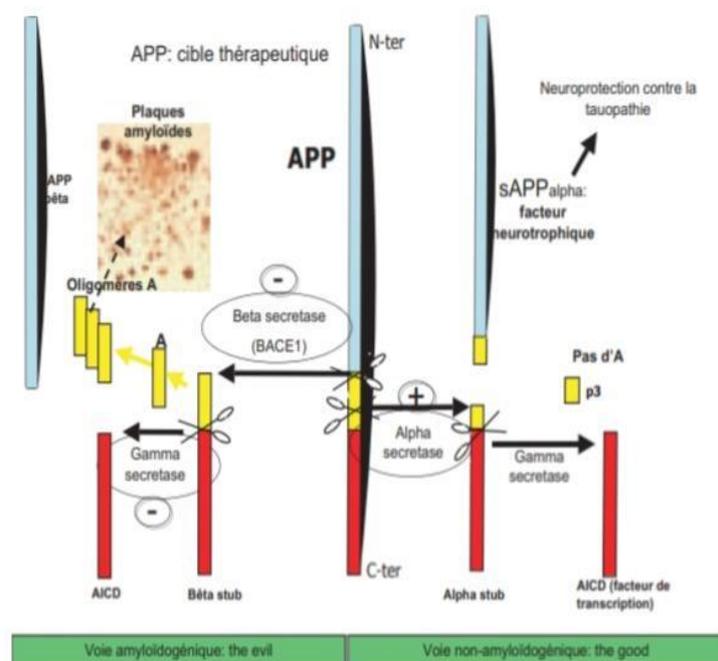


Figure 11 : Les deux voies métaboliques principales de APP : la voie amyloïdogénique qui conduit à la production et à la sécrétion du peptide physiologique $A\beta$, à la suite de l'action de deux secrétases (β et γ -secrétases) et la voie non-amyloïdogénique à la suite d'une coupure de α -secrétase au milieu de $A\beta$. Dans la maladie d'Alzheimer, on observe une agrégation de $A\beta$ sous forme de plaques qui s'accumulent dans la substance grise corticale (Delacourte, 2006).

Sachant que l'on peut retrouver des peptides $A\beta$ chez un sujet sans troubles intellectuels, la mort neuronale s'expliquerait davantage par la perte de la fonction protectrice de l' β APP que de l'accumulation extracellulaire neurotoxique des peptides $A\beta$. Dans une étude réalisée chez un modèle de souris transgéniques exprimant un gène humain d' β APP, les auteurs ont pu y observer une quantité faible de plaques séniles, sans pour autant être en présence d'une dégénérescence fibrillaire ou d'une perte neuronale (Hsiao et al., 1996). Ainsi, à l'heure actuelle, beaucoup de données contradictoires existent à ce sujet.

Cependant, il existe quelques pistes sur les conséquences de ce peptide A β . *In vivo*, il se présente sous la forme d'oligomères, ce qui pourrait être à l'origine d'un blocage fonctionnel de la potentialisation au niveau de l'hippocampe sur le long terme (Walsh et al., 2002). *In vitro*, il provoque des changements aux niveaux des épines dendritiques en se fixant aux synapses (Lacor et al., 2007).

Enfin, il semblerait que l'ApoE E4, produit par l'allèle epsilon4 du gène ApoE, jouerait un rôle en faveur de l'accumulation des peptides A β en plaques amyloïdes en s'y fixant fortement (Wisniewski et al., 1995). En conséquence, l'ApoE E4 qui permet normalement la réparation des membranes neuronales par apports de lipides nécessaires, n'aurait plus une fonction aussi efficace, ce qui provoquerait une dégénérescence neuronale plus rapide chez les sujets porteurs de cet allèle (Poirier et al., 1995).

3.2.2 Dégénérescence neurofibrillaire :

En 1911, Aloïs Alzheimer fut le premier à observer, grâce à une technique de coloration argentique, une accumulation de neurofibrilles dans le corps cellulaire neuronal, formant la dégénérescence neurofibrillaire. Il décrit alors des prolongements argyrophiles, anormalement dilatés et plus au moins fibrillaires.

Les dégénérescences neurofibrillaires ou appelée DNFs peuvent également se retrouver en dehors du corps cellulaire, dans la zone du neuropile, c'est-à-dire, l'espace séparant les corps cellulaires des neurones. A ce niveau, nous pouvons observer des enchevêtrements neurofibrillaires anormalement courts : ce sont les fibres tortueuses (Duyckaerts et al., 1989). Elles sont principalement liées aux dendrites (Braak et al., 1986). Enfin, elles constituent également la couronne qui entoure le cœur amyloïde des plaques séniles.

En observant d'un peu plus près, l'auteur Kidd se rendit compte en 1963 que ces altérations, aux emplacements différents, présentent le même aspect ultra structural. En effet, ces fibrilles anormales sont en fait des paires de filaments bien spécifiques, appariés en hélice et appelées PHF (*Paired Helical Filaments*), présentant un pas d'hélice de 80 nm et un diamètre de 10nm (Kidd, 1963). Ces PHF sont composées de manière essentielle de protéines microtubulaires Tau (Brion et al., 1985).

Les protéines Tau existent chez un sujet sain. Elles sont normalement phosphorylées et assurent leur rôle physiologique de stabilisation des microtubules, des filaments du cytosquelette, constituants essentiels dans le transport intracellulaire neuronal. Il peut arriver de temps à autre qu'une protéine Tau se détache d'un microtubule mais elle est alors rapidement dégradée et remplacée.

Chez un sujet atteint de la maladie d'Alzheimer, les protéines Tau modifiées se détachent des microtubules, s'accumulent et s'agrègent dans le milieu intracellulaire sous la forme de PHF : on parle alors de protéine Tau pathologique. Lorsque l'accumulation devient trop importante, l'organisation spatiale ainsi que le transport intra-neuronal sont modifiés, ce qui provoque un dysfonctionnement du neurone et ainsi sa mort (Sergeant et al., 1995).

Cette protéine Tau pathologique se détacherait des microtubules selon différentes hypothèses :

- par un défaut de phosphorylation : elle serait anormalement peu déphosphorylée plutôt que trop phosphorylée (Matsuo et al., 1994). En effet, lorsque les sites de phosphorylation des protéines Tau sont ciblés par des anticorps dans un tissu cérébral post-mortem, on observe une détection des protéines Tau pathologiques ou Tau-PHF et non des protéines Tau normales (Hasegawa et al., 1996). Cependant, la raison de la modification de la phosphorylation, qui permet le bon fonctionnement de la protéine, reste encore inconnue.
- différentes modifications post-traductionnelles pourraient en être la cause telles que l'oxydation, la glycation, la glycosylation et l'ubiquitination (Delacourte, 1997).
- le séquençage de la protéine Tau a permis d'identifier 6 isoformes, tous phosphorylés (Goedert et al., 1988). Ainsi, il existe deux sortes de protéines Tau, constituée du même segment répétitif au nombre de 3 (Tau 3R) ou de 4 (Tau 4R), R représentant les points d'ancrage aux microtubules. De la sorte, la protéine Tau 4R, par ce dernier domaine, stabiliserait davantage les microtubules que la protéine Tau 3R (Buée et al., 2000).

Le schéma spatio-temporel de progression des DNF est assez prévisible et stéréotypé. En bref, la dégénérescence neurofibrillaire commence dans l'allocortex du lobe temporal médian (cortex entorhinal et hippocampe) et se propage ensuite à l'isocortex associatif, épargnant relativement les fonctions primaires sensorielles, motrices et les zones visuelles. Dans leur

étude, Braak et Braak ont distingué six étapes qui peuvent se résumer en trois : entorhinale, limbique et isocorticale (Braak and Braak, 1991).

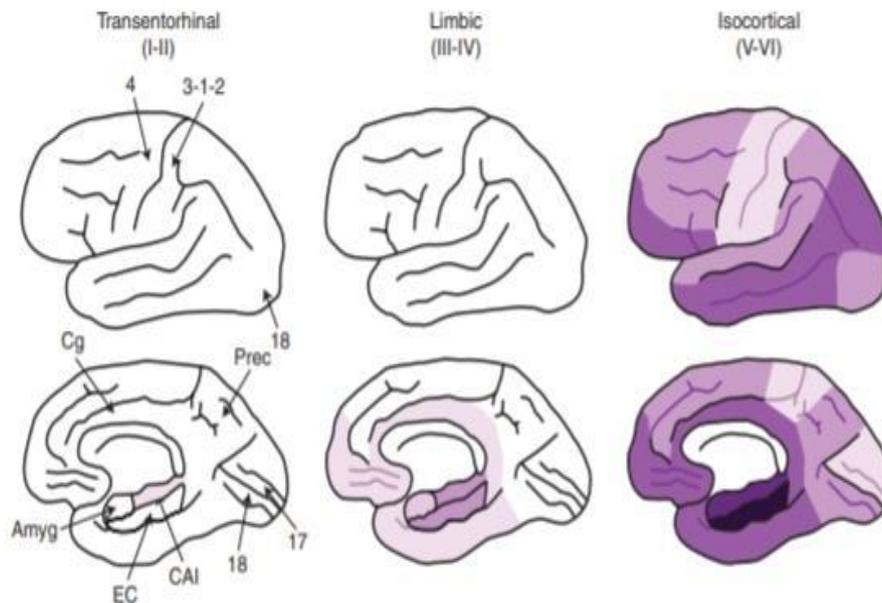


Figure 12 : Modèle spatio-temporel de dégénérescence neurofibrillaire : Distribution des DNFs avec les densités croissantes représentées par les contrastes les plus sombres. Amyg : Amygdale ; EC : Cortex entorhinal ; CA1 : Cornus ammonis 1 sous-champ hippocampique ; Cg : Cortex cingulé ; Prec : Precuneus ; 4 : Cortex moteur primaire ; 3-1-2 : Cortex sensoriel primaire ; 17 : Cortex visuel primaire ; 18 : Cortex visuel associatif (Serrano-Pozo et al., 2011).

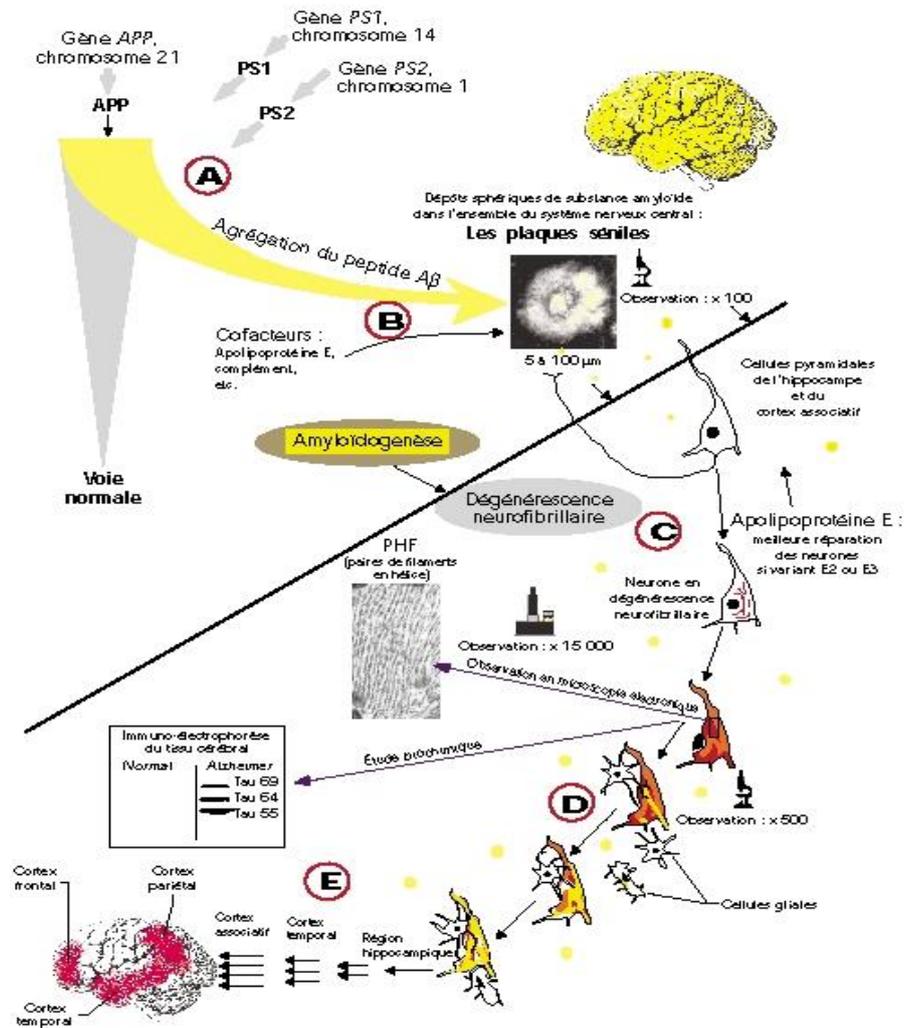


Figure 13 : Physiopathologie de la maladie d'Alzheimer : Première étape : amyloïdogénèse. A : facteurs génétiques conduisant aux dysfonctionnements de l'APP et à sa dégradation anormale. B : facteurs tissulaires, cellulaires, environnementaux conduisant aux dysfonctionnements de la protéine APP et à la formation du peptide amyloïde $A\beta$. A ou B : accumulation du peptide amyloïde $A\beta$ sous forme de plaques séniles dans l'ensemble du cortex cérébral. Deuxième étape : dégénérescence neurofibrillaire. C : les dysfonctionnements de l'APP provoquent la dégénérescence neurofibrillaire des neurones. Le processus dégénératif se manifeste par l'accumulation de filaments pathologiques nommés PHF (paires de filaments appariés en hélice) dans les neurones. Les PHF sont constituées de protéines microtubulaires Tau anormales nommées Tau 55, 64, 69 ou Tau-PHF. D : les neurones en dégénérescence meurent. Les débris cellulaires sont digérés par les cellules gliales. E : le processus dégénératif envahit le cortex cérébral selon un chemin de connexions nerveuses très précis et hiérarchisé. Il provoque petit à petit l'altération de toutes les fonctions intellectuelles (Delacourte, 1997).

3.3 Causalité hypothétique de la parodontite sur l'évolution de la maladie d'Alzheimer :

Les mécanismes impliqués dans la pathogénie de la maladie d'Alzheimer ne sont, à ce jour, pas encore connus. Cependant, l'inflammation semblerait jouer un rôle significatif et en tant que tel, le processus capable d'augmenter l'état cérébral inflammatoire pourrait contribuer à la progression de la maladie.

La parodontite est une maladie chronique multifactorielle résultant d'années d'exposition bactérienne et d'inflammation locale et systémique.

L'hypothèse que la parodontite pourrait contribuer à l'inflammation dans le cerveau et donc à la progression de la maladie d'Alzheimer a été avancée. Pour expliquer cela, deux mécanismes hypothétiques seraient impliqués :

- 1) Un mécanisme inflammatoire
- 2) Un mécanisme bactérien

3.3.1 Hypothèse inflammatoire :

Le premier mécanisme impliquerait que les éléments inflammatoires dérivés de la parodontite participeraient à augmenter l'inflammation cérébrale. En effet, comme décrit plus tôt, l'interaction entre les bactéries parodontologiques et la réponse de l'hôte résulte en une production accrue de molécules pro-inflammatoires telles que IL1 β , IL-6, IL8 ou encore TNF α . Ces molécules issues localement de tissus parodontaux peuvent jaillir dans la circulation systémique et s'ajoutent à la charge du système inflammatoire, induisant une inflammation systémique et périphérique. Elles pourraient alors traverser la barrière hémato-encéphalique et gagner accès aux régions cérébrales par la circulation systémique (Lossinsky et al., 2004). De plus, elles pourraient stimuler les fibres nerveuses trigéminales, amenant à une augmentation de cytokines cérébrales (Riviere et al., 2002). Ces cytokines pourraient agir sur la cellule gliale, entraînant une réaction amplifiée provoquant les répercussions négatives conduisant aux dommages neuronaux et à une possible progression de la maladie d'Alzheimer. Il y a des preuves accusant les mécanismes inflammatoires dans le système nerveux central comme responsable de la déficience cognitive, comme celle retrouvée dans la maladie d'Alzheimer. Il s'agirait des cytokines arbitrant les interactions entre les neurones

et les cellules gliales. Diverses cytokines de la famille d'interleukines, TNF α et chimiokines ont été mis en cause en tant que biomarqueurs sériques et plasmatiques pour la pathogénèse de la maladie d'Alzheimer. En effet, l'expression de TNF α est accrue et considérée comme la cytokine inflammatoire cruciale, régulant les cascades cellulaires de la réponse neuroinflammatoire. TNF α exacerbe la gliose, l'inflammation, la détérioration de la barrière hémato-encéphalique et ainsi la mort cellulaire. De ce fait, TNF α joue un rôle central dans le processus de la maladie d'Alzheimer (Park et al., 2010). Ce rôle est appuyé grâce à diverses études sur des modèles animaux dans lesquelles on observe des améliorations de la neuroinflammation et des dépôts de plaque amyloïdes lorsqu'il y a présence d'un traitement anti-inflammatoire (Yan et al., 2003).

3.3.2 Hypothèse infectieuse :

Le deuxième mécanisme hypothétique est selon lequel la parodontite pourrait contribuer à l'inflammation cérébrale via les bactéries et/ou les produits bactériens. En effet, plusieurs bactéries, incluant celles orales, sont hypothétiquement impliquées dans la pathogénie de la maladie d'Alzheimer. Parmi les bactéries parodontales, les espèces, telles que *A.Actinomycetemcomitans*, *P. Gingivalis*, *T.denticola* ou *F.nucleatum*, sont capables d'envahir le cerveau, modifiant la quantité de cytokines dans le milieu et contribuant potentiellement à l'existence de mécanismes pathologiques connus. Une fois dans le cerveau, les bactéries parodontales, qui sont riches en lipopolysaccharides, ou leurs produits seraient capables de stimuler la production de cytokines. Par exemple, les LPS de *P.Gingivalis* stimulent les cellules via CD14 et les Toll-Like Récepteurs. Il a été suggéré que ces dérivés pourraient peut-être induire l'inflammation cérébrale via ces récepteurs (Kikkert et al., 2007).

Le mécanisme par lequel les bactéries parodontales ont accès au cerveau est encore inconnu. Le transport jusqu'au cerveau se produirait soit par le flux sanguin, soit par les nerfs périphériques. Cependant, les mécanismes selon lesquels les bactéries passent par la circulation systémique restent plausibles. En effet, les bactéries parodontales ont déjà été prouvées comme impliquées dans plusieurs maladies systémiques, telles que le diabète ou les maladies cardiovasculaires. Les bactéries pourraient atteindre le cerveau via les nerfs périphériques, mais ceci n'explique toujours pas comment elles ont accès au cerveau. Ainsi,

peut-être que d'autres facteurs additionnels tels que l'âge, la présence de cytokines inflammatoires ou d'une autre infection sont nécessaires (Kamer et al., 2008).

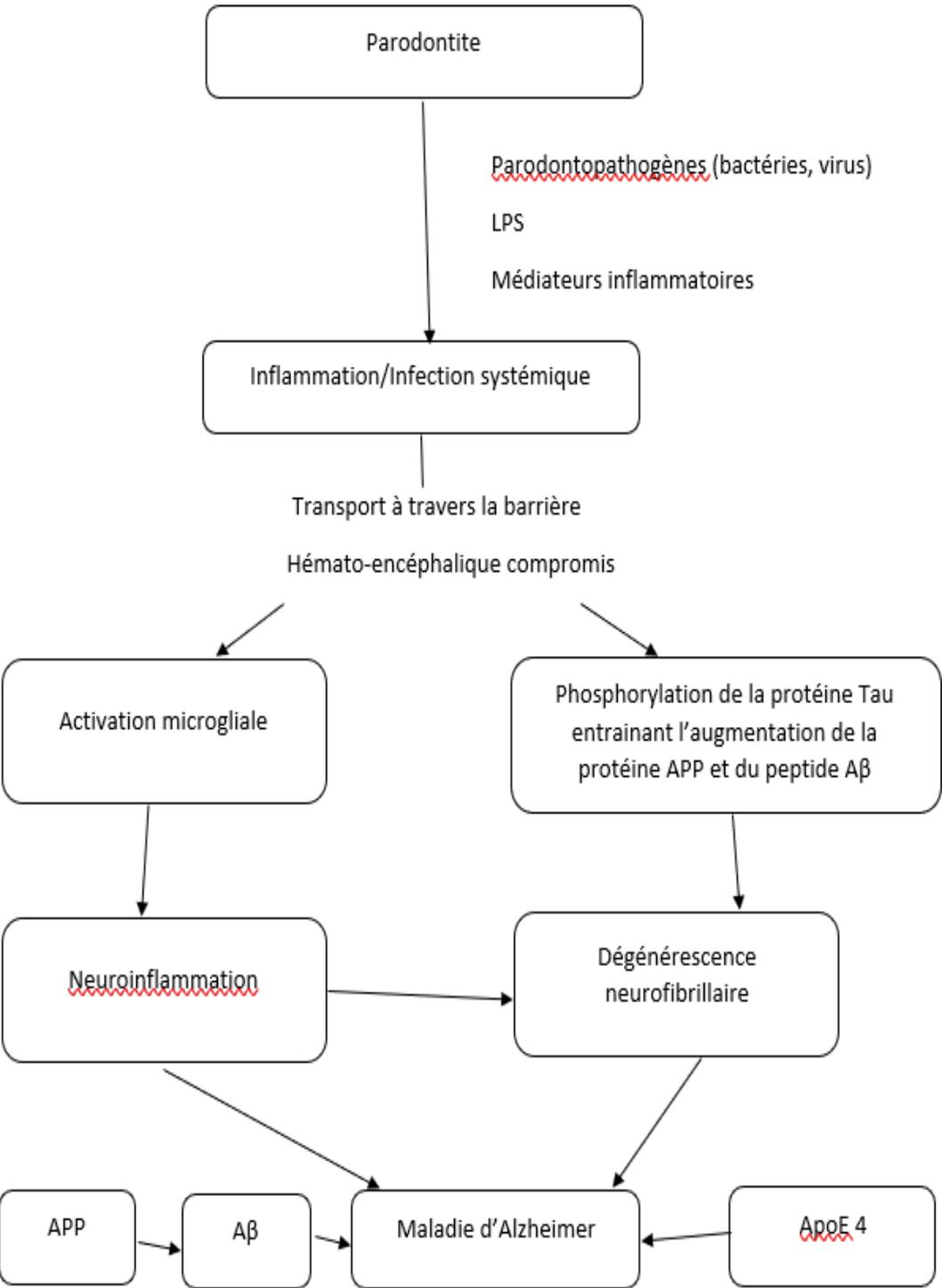


Figure 14 : Hypothèses pouvant expliquer la pathogénie de la maladie d'Alzheimer (Gurav, 2014).

4 La parodontite et la maladie d'Alzheimer : Revue de la littérature :

4.1 Contexte :

Depuis de nombreuses années, les recherches portant sur l'association entre parodontite et maladie d'Alzheimer existent. La comorbidité entre ces deux maladies a été rapportée sur deux lignes de front. D'une part, les patients atteints de la maladie d'Alzheimer ont une plus grande altération de leur santé bucco-dentaire, du fait de leur déficience cognitive progressive, ce qui affecterait leur habitude hygiène bucco-dentaire (Mancini et al., 2010). De l'autre part, la maladie parodontale non contrôlée pourrait déclencher et/ou exacerber un phénomène inflammatoire observé dans la maladie d'Alzheimer (Kamer et al., 2008). Les découvertes pertinentes relatives à la maladie d'Alzheimer qui serait éventuellement associée à la parodontite sont décrites dans la figure 15. Cependant, les preuves cliniques directes font toujours défaut à l'heure d'aujourd'hui.

Plusieurs études ont montré que la perte dentaire était associée à la démence et à la maladie d'Alzheimer (Kondo et al., 1994). Par exemple, l'analyse de données provenant du « 2000 Health Survey for England » a montré que la perte dentaire était associée à des troubles cognitifs (Stewart et al., 2007). Des résultats similaires ont été obtenus par Kim et ses collaborateurs qui ont étudié la santé dentaire chez une population coréenne (Kim et al., 2007). Une étude suédoise a notamment démontré une association forte entre la perte de dents et la maladie d'Alzheimer chez des jumeaux monozygotes où les facteurs génétiques étaient contrôlés. En effet, le jumeau ayant une perte dentaire était 5,5 fois plus susceptible de développer la maladie d'Alzheimer dans le futur par rapport à son frère/sœur (Gatz et al., 2006).

Une étude prospective de suivi a réalisé un examen sur la santé bucco-dentaire de participants de la « Nun study » (étude longitudinale sur le vieillissement et la maladie d'Alzheimer dans le Milwaukee aux USA) et a signalé qu'une diminution du nombre de dents augmentait le risque de démence avec un OR = 6,4 (Stein et al., 2007). Cette association n'était cependant visible uniquement chez les non-porteurs d'allèle ApoE ε4. Les auteurs de la « Nun study » ont émis l'hypothèse que puisque ApoE ε4 est un facteur de risque important de la maladie d'Alzheimer, il peut modifier la relation entre la perte de dents et la démence (Wozniak et al., 2007).

Stein a également enquêté sur l'association entre la perte osseuse autour des dents, caractéristique de la parodontite, et la démence, mais aucun lien n'a pu être trouvé. Cependant, comme le font remarquer si bien les auteurs, les évaluations de la perte osseuse sur les radiographies peuvent être douteuses. En effet, l'alvéolyse représente l'histoire de la parodontite sans pour autant apporter des informations sur la charge inflammatoire/bactérienne qu'elle a subi.

La perte dentaire est un phénomène fréquent chez les patients atteints de parodontite sévère, mais elles peuvent être également d'origine carieuse ou endodontique. En effet, des études cliniques montrent systématiquement une association entre perte dentaire et démence. Ainsi, la possibilité que les événements oraux, autre que ceux parodontaux, peuvent expliquer l'association observée avec la maladie d'Alzheimer, ne peut être exclue.

Une revue systématique réalisée en 2017 montre une forte association entre parodontite et maladie d'Alzheimer (Leira et al., 2017). Des études observationnelles ont montré que la perte d'attache parodontale, indicateur d'une exposition prolongée à la parodontite, était significativement plus élevée chez les sujets Alzheimer que chez les sujets sains (Gil-Montaya et al., 2015). De même, un état actuel de parodontite, traduit par une présence de poches profondes, est associé à la maladie d'Alzheimer (Martande et al., 2014). Néanmoins, dans une étude transversale, l'association entre le nombre de dent et une PP \geq 4mm et la maladie d'Alzheimer n'était pas significative (Syrjälä et al., 2012).

L'association entre parodontite et maladie d'Alzheimer est donc devenue une piste de recherche à poursuivre. En effet, les chercheurs se concentrent maintenant à expliquer les mécanismes de cette association en se concentrant sur les hypothèses inflammatoires et infectieuses vues un peu plus tôt. Le but de cette revue est donc d'identifier les études cherchant à prouver que la parodontite jouerait un rôle dans la pathogénie de la maladie d'Alzheimer via ses médiateurs inflammatoires et bactéries pathogènes.

1906	Alois Alzheimer découvre le cas d'Auguste Deter. Ce qu'on nommera plus tard plaques amyloïdes sont retrouvés dans le cerveau post-mortem d'Auguste.
1974	Les dégénérescences neurofibrillaires sont pour la première fois isolées d'un cerveau humain ayant la maladie d'Alzheimer.
1984	Le peptide A β est identifié comme le composant principal des plaques amyloïdes.
1986	La protéine Tau hyperphosphorylée est identifiée comme la composante principale des dégénérescences neurofibrillaires.
1987	Les mutations du gène de l'APP sont prouvées comme causant la forme héréditaire de la maladie d'Alzheimer.
1990	Le peptide A β est prouvé comme toxique aux neurones <i>in vitro</i> .
1991	L'hypothèse de la cascade amyloïde est proposée.
1993	Les mutations génétiques de Presenilin 1 et 2 sont prouvées comme causant les formes héréditaires de la maladie d'Alzheimer via une augmentation de formes toxiques d'A β .
	Apolipoprotéine-e4 est la première variation de gène prouvée comme augmentant le risque de développer la maladie d'Alzheimer et reste le facteur de risque le plus significatif pour la forme sporadique de la maladie.
1999	La pathologie d'A β et des DNFs se révèle être présente plus qu'une décennie avant l'apparition des symptômes de la maladie d'Alzheimer.
2002	Des spirochètes oraux sont isolés du tronc cérébral et du cortex de ceux présentant la maladie d'Alzheimer plus facilement que le groupe contrôle.
2005	Le diabète de type 2 est prouvé comme augmentant le risque de développer la maladie d'Alzheimer.
2010	Les peptides A β sont reconnus comme ayant une fonction antimicrobienne et sont capables de tuer les bactéries.
2013	A β est reconnu comme capable d'induire une inflammation dans la maladie d'Alzheimer.
	Les LPS des pathogènes parodontaux sont retrouvés dans le cerveau humain atteint d'Alzheimer.
2015	Les neutrophiles périphériques sont prouvés comme capable de traverser la barrière hémato-encéphalique et d'influencer le niveau de déclin cognitif.
2016	Le déclin cognitif est prouvé comme plus rapide chez les personnes présentant parodontite et maladie d'Alzheimer comparé à ceux qui présentent la maladie d'Alzheimer sans parodontite.
	Hypothèse infectieuse de la pathogénie de la maladie d'Alzheimer élaborée.
	Des spirochètes en culture forment des A β . Des bactéries ainsi que des dérivés d'A β de l'hôte sont retrouvés dans les plaques amyloïdes.
2017	Le déclin cognitif et la quantité d'A β sont en augmentation dans le cerveau de souris Alzheimer après avoir introduit une parodontite via une injection orale de <i>P.Gingivalis</i> .
	La neuroinflammation est acceptée de manière générale comme jouant un rôle dans le développement et la progression de la maladie d'Alzheimer.
	L'ADN bactérien est plus facilement séquencé à partir d'un cerveau post-mortem atteint de la maladie d'Alzheimer que d'un tissu cérébral sain.

	Génétique
	Pathologique
	Théorique
	Bactérienne
	Réponse immuno- inflammatoire de l'hôte
	Autres découvertes importantes

Figure 15 : Découvertes principales concernant l'association Parodontite/maladie d'Alzheimer (Cerajewska et al., 2018).

4.2 Objectifs :

Cette revue a pour objectif d'identifier toutes les études décrivant une association entre marqueurs inflammatoires parodontaux ou bactéries parodontopathogènes avec les signes pathogéniques de la maladie d'Alzheimer. Pour éviter d'introduire un biais concernant la causalité entre parodontite et maladie d'Alzheimer, nous avons défini les questions de recherches suivantes : (a) Existe-t-il un lien entre inflammation parodontale et maladie d'Alzheimer ? (b) Existe-t-il un lien entre infection bactérienne parodontale et maladie d'Alzheimer ?

4.3 Méthodes :

4.3.1 Critères d'inclusion des études :

Pour être incluses dans la présente revue, les études devaient répondre aux critères suivants :

- type d'études : L'objectif était d'identifier toutes les études comparatives, études de cohorte (rétrospective et prospective), cas-témoins et études transversales chez l'homme ainsi que sur un modèle animal.
- langue : Etait admis les articles en français et en anglais.
- période donnée : De 2000 à aujourd'hui.
- type de participants : Patients adultes pour les études humaines et modèles de souris pour les études chez l'animal

- type d'intervention : Celles permettant d'apprécier une association entre parodontite et maladie d'Alzheimer et plus spécifiquement, le lien entre l'inflammation/infection parodontale et la neuroinflammation.

4.3.2 Méthodes de recherche des études

Pour identifier les études, une recherche électronique a été effectuée sur plusieurs bases de données : PubMed, Scopus, Cochrane et Wiley.

Les mots clés choisis furent « Alzheimer's disease » et « Decline cognitive » pour la maladie d'Alzheimer et « Periodontal disease », « Periodontitis » et « Porphyromonas gingivalis » pour la parodontite.

La recherche électronique fut obtenue grâce à l'utilisation des termes de manière séparée et de manière croisée, décrite dans le tableau ci-dessous.

Cette dernière a fourni 995 citations dont 573 publications redondantes qui ont été exclues, ce qui nous a laissé un total de 422 citations.

Mots -clés	Pubmed	Scopus	Cochrane	Wiley
Alzheimer's disease AND Periodontal disease	158	235	2	6
Alzheimer's disease AND Periodontitis	109	192	6	23
Alzheimer's disease AND Porphyromonas gingivalis	35	66	2	1
Decline cognitive AND Periodontal disease	44	48	2	1
Decline cognitive AND Periodontitis	24	23	5	1
Decline cognitive AND Porphyromonas gingivalis	5	6	0	0
Totaux	375	570	17	32
Total de toutes les ressources	995	Après élimination des doublons		422

Tableau 6 : Tableau résumant le nombre de recherches par mots-clés sur les différentes sources.

Sur ce total, 360 publications ont été exclues par manque de pertinence avec le sujet après lecture des titres et des résumés, laissant ainsi 62 articles qui ont été lus de manière intégrale afin de savoir s'ils étaient éligibles à cette revue systématique.

Enfin, nous aurions retenu 9 articles (5 articles concernant les études animales et 4 articles concernant les études humaines). Les raisons du refus des 45 articles sont expliquées dans le schéma PRISMA ci-dessous.

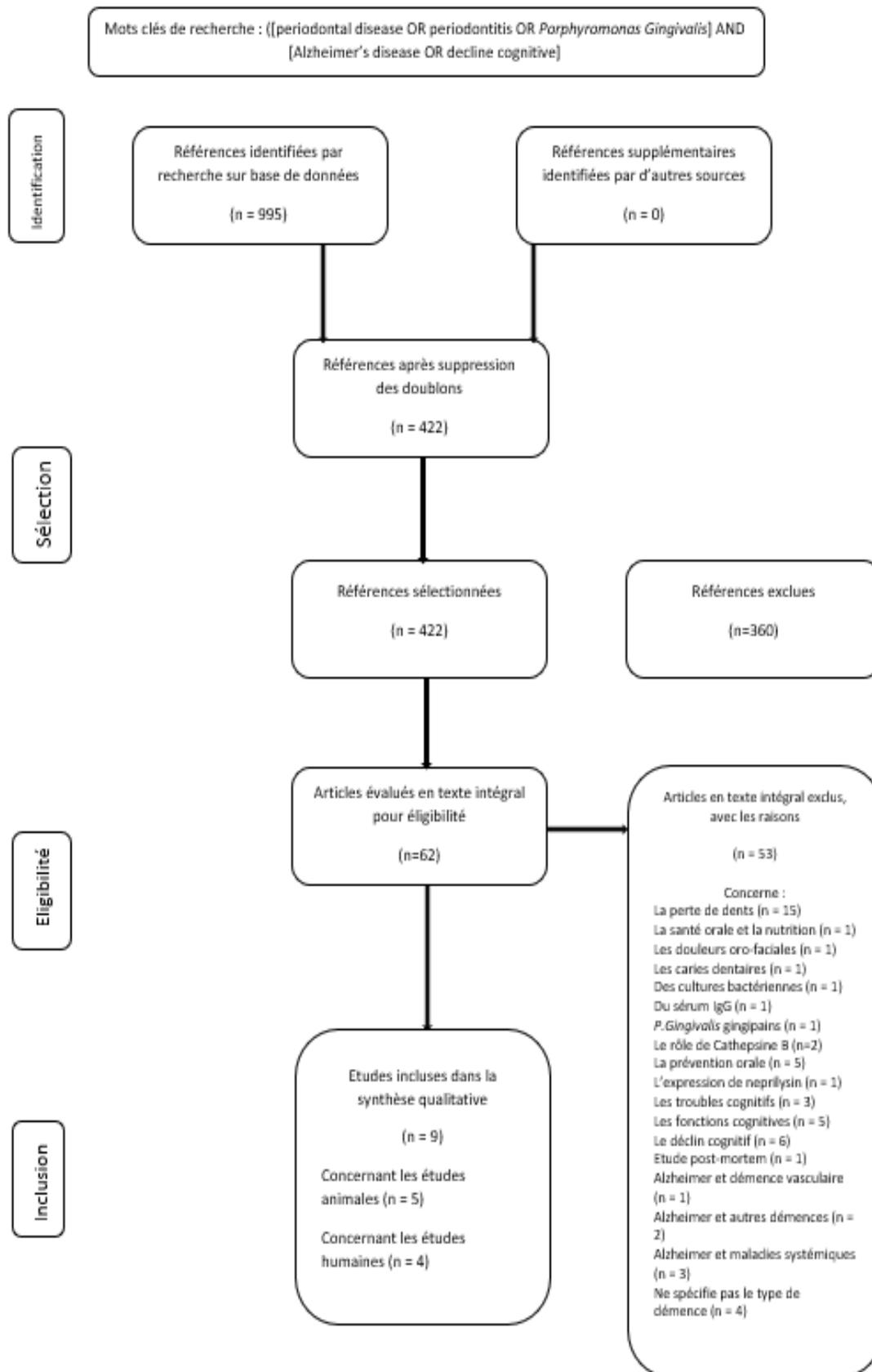


Figure 16 : Diagramme du flux PRISMA

4.3.3 Description et qualité des études choisies :

Au vu du nombre réduit d'études traitant le sujet, aucune conclusion nette ne peut être avancée, mais chacune de ces études apportent de nouveaux éléments en faveur des hypothèses discutées.

Nous avons fait le choix d'inclure aussi bien les études récentes chez l'animal que les études chez l'homme. Parmi ces dernières, nous avons identifié une étude transversale (Kamer et al., 2015), deux études cas-témoins (Kamer et al., 2009 et Farhad et al., 2014) et enfin une étude de cas-témoins combinée à une étude de cohorte (Sparks Stein et al., 2012).

4.3.4 Collecte des données et analyse :

La collecte des données a été réalisée après lecture complète des 9 articles retenus.

Pour les études concernant les modèles animaux, les données suivantes ont été recueillies : l'auteur, l'année et le pays de la publication, le modèle retenu, le nombre d'animaux, la durée de l'étude, les marqueurs bactériens ou inflammatoires parodontaux concernés, le diagnostic de la maladie d'Alzheimer et les résultats principaux.

Pour celles réalisées chez l'homme, les données suivantes ont été recueillies : l'auteur, l'année et le pays de la publication, le type d'études, le nombre de participants, le diagnostic de la parodontite, le diagnostic de la maladie d'Alzheimer, l'ajustement des co-variables et enfin les résultats principaux.

4.4 Résultats :

4.4.1 Etudes animales :

Premier auteur et Année	Pays	Modèle	Nombre d'animaux	Durée de l'étude	Bactéries parodontales ou marqueurs de l'inflammation concernés	Diagnostic de la maladie d'Alzheimer	Résultats principaux
Ilievski et al., 2018	USA	Souris mâles sauvage de type C57BL/6 âgées de 6 semaines	20	22 semaines	10 souris recevant une application orale (3 fois par semaine) de PG/gingipain 10 souris composant le groupe de contrôle	Détection de neuroinflammation, neurodégénération, astrogliose, formation de plaques amyloïdes et de DNFs dans les tissus cérébraux	<ul style="list-style-type: none"> - PG/gingipain retrouvés dans l'hippocampe, les cellules microgliales, les astrocytes et les neurones - Expression élevée de IL6, TNFα et IL1β - Neurodégénération évidente dans le groupe expérimental (hippocampe+++) - Peptide Aβ extracellulaire détecté dans le parenchyme cérébral - Protéine Tau et DNFs détectés dans le groupe expérimental
Leira et al., 2019	UK & Spain	Rats mâles Sprague-Dawley, âgés de 7 semaines et pesant entre 300 et 350g	6	3 semaines	Injections orales de <i>Pg</i> -LPS, 3 fois par semaine durant 2 semaines	Mesure des concentrations de sérum de A β (1-40) et de A β (1-42) à 24h, 7, 14 et 21 jours	<ul style="list-style-type: none"> - La distance entre la jonction alvéolaire et la crête de l'os alvéolaire est significativement plus importante à 14 jours (2,92 +/- 0,29mm VS. 3,8 +/- 0,28mm). - Elévation aiguë du taux sérique de Aβ (1-40) durant les 2 semaines d'injections de <i>Pg</i>-LPS avec légère réduction au 21^e jour. - Pic plus tardif pour Aβ (1-42). - Forte corrélation entre alvéolyse et taux sériques de Aβ (1-40) à 7 jours et Aβ (1-42) à 21 jours.

Ding et al., 2018	Chine	30 souris femelles de type C57BL/6J âgées de 4 semaines et 30 souris femelles de type C57BL/6J âgées de 12 mois	60	6 semaines	Injection orale de <i>P.Gingivalis</i> toutes les 48 heures chez 15 souris âgées de 4 semaines et 15 souris âgées de 12 mois pendant les 6 semaines. Le reste des souris représentant le groupe contrôle (n=30)	Mesure de l'expression de TNF- α , IL-6 et IL1- β par qRT-PCR, ELISA et immunohistochimie. Evaluation de la capacité d'apprentissage et de mémoire par le protocole Morris Water Maze	L'infection à <i>P.Gingivalis</i> diminue l'apprentissage spatial et la capacité de mémoire chez les souris âgées de 12 mois. Pas de résultats significatifs chez celles âgées de 4 semaines Augmentation du niveau des cytokines pro-inflammatoires TNF- α , IL-6 et IL1- β dans les tissus cérébraux chez les souris âgées de 12 mois. Pas d'effet significatif chez celles âgées de 4 semaines.
Ishida et al., 2017	Japon	Souris femelles de type transgéniques amyloid precursor protein (APP-Tg) âgées de 62 semaines	26	5 semaines	Injections orales de <i>P.Gingivalis</i> chez 14 souris APP-Tg Le reste des souris représentant le groupe contrôle (n=12)	Evaluation des fonctions cognitives Evaluation des dépôts de A β dans le cerveau Mesure des oligomères de A β , TNF- α et IL1- β dans le cerveau Mesure de TNF- α et IL1- β dans les cultures microgliales	Niveau de dépôt de A β augmenté dans l'hippocampe et le cortex, niveau cérébral de TNF- α et IL1- β en augmentation, niveau d'endotoxines cérébrales plus élevé chez les souris inoculées au <i>P.Gingivalis</i> par rapport au groupe contrôle. Induction de A β en croissance dans les cultures de cellules neuronales après stimulation au <i>P.Gingivalis</i> <i>P.Gingivalis</i> -LPS entraîne une augmentation de la production de IL1- β dans une culture de cellules microgliales A β (1-42)
Poole et al., 2014	UK & USA	Souris mâles de type ApoE-/- âgées de 8 semaines	24	24 semaines	Injections orales de <i>P.gingivalis</i> , <i>T.denticola</i> , <i>T.forsythia</i> et <i>F.Nucleatum</i> chez 12 souris ApoE-/- Le reste des souris représentant le groupe contrôle (n=12)	Evaluation de l'invasion des bactéries parodontales dans les tissus cérébraux par détecteurs moléculaire, immunologique et pathologique	Les méthodes moléculaires ont montré que <i>P.Gingivalis</i> était présent dans 6 cerveaux sur 12 à 12 semaines (p=0,006) et 9 cerveaux sur 12 à 24 semaines (p=0,0001). Aucune présence de <i>T.denticola</i> , <i>T.forsythia</i> dans les tissus cérébraux

4.4.2 Etudes chez l'homme :

Premier auteur et Année	Pays	Types d'études	Nombre de participants	Diagnostic de la parodontite	Diagnostic de la maladie d'Alzheimer	Ajustement des co-variables	Résultats principaux
Kamer et al., 2015	USA	Etude transversale	38 participants présentant des fonctions cognitives normales	Mesure de la profondeur de poche (PD \geq 3mm) Indice de saignement (BOP) Perte d'attache clinique (CAL \geq 3mm et CAL \geq 4mm) Accumulation de PP \geq 5mm et CAL \geq 3mm (défini comme Perio1)	Imagerie fonctionnelle TEP utilisant le Pittsburgh compound B (PIB), représentant le poids amyloïde, dans les régions d'intérêt vulnérables à l'accumulation d'amyloïde (régions composant le MAskAD)	Age ApoE Tabac	CAL3 significativement corrélé à la présence de PIB dans le MAskAD (p=0,002) CAL4 et Perio1 sont corrélés de manière significative et consistante au PIB (CAL4 : (p=0,015) et Perio1 : (p=0,017) PD3 ne montre pas de corrélations significatives (p=0,085) avec PIB BOP n'est pas associé à la présence du PIB dans le MAskAD
Kamer et al., 2009	USA	Etude cas-témoins	18 personnes avec la maladie d'Alzheimer (MA) 16 personnes avec une cognition normale (CN)	Mesure du niveau d'anticorps IgG orienté contre A.actinomycetemcomitans, P.Gingivalis et T.Forsythia, des cytokines IL-6, TNF- α et IL1- β dans le plasma par un processus ELISA	Evaluation selon les critères de NINCDS-ADRDA, DSM IV et MMSE	Age ApoE	Sujets avec MA ont un nombre d'anticorps plus élevé contre les bactéries parodontales (1,11 +/-0,9) comparé au groupe CN (0,5 +/- 0,73) 72% des sujets avec MA était positifs pour au moins un anticorps d'une des bactéries parodontales comparé au groupe CN (38%) Niveau de TNF- α était significativement plus élevé chez les sujets MA comparé au groupe CN Pas de différences significatives au niveau des niveaux d'IL-6 et IL1- β

Sparks Stein et al., 2012	USA	Cas-témoins/ Etude de cohorte	81 personnes présentant un MCI ou maladie d'Alzheimer 77 personnes avec une cognition intacte	Mesure d'anticorps IgG orienté contre 7 bactéries parodontales (<i>Aa, Pg, Cr, Td, Fn, Tf et Pi</i>) dans le sérum par la méthode ELISA	Critères de Mckhann pour maladie d'Alzheimer Critères de Petersen et al. pour MCI	Age Sexe MMSE Diabète Tabac ApoE	Niveaux d'anticorps contre <i>F.Nucleatum</i> et <i>P.Intermedia</i> sont significativement plus élevés dans le sérum des patients avec MA comparé au groupe contrôle
Farhad et al., 2014	Iran	Etude cas-témoins	80 patients atteints de la maladie d'Alzheimer, âgés entre 40 et 70 ans : 40 patients atteints d'Alzheimer et de parodontite 40 patients atteints d'Alzheimer uniquement	Examen clinique Evaluation de la perte osseuse	Mesure du niveau de TNF- α dans le sérum par la méthode ELISA		Le taux de TNF- α était approximativement 3 fois plus important chez les patients atteints d'Alzheimer et de parodontite (749,1 ng/ μ L) comparé au groupé atteint uniquement de la maladie d'Alzheimer (286,8 ng/ μ L)

4.5 Discussion :

Depuis la notion de « Key Pathogen » pour certaines bactéries parodontales et la formulation des hypothèses inflammatoire et infectieuse, les chercheurs se sont concentrés sur des études permettant d'apprécier le lien entre la présence d'inflammation et de bactéries parodontales ainsi que des éventuelles répercussions au niveau des régions cérébrales.

Du fait de leur caractère post-mortem, les études de Poole et al., en 2013 et de Riviere et al., en 2002 n'ont pu être incluses à cette revue. Mais il reste tout de même intéressant de les étudier.

En effet, dans l'étude de Riviere et al., des spirochètes ont été détectés dans 93,7% des tissus cérébraux de patient atteints de la maladie d'Alzheimer contre 33,3% de sujets sains (Rivier et al., 2002). En 2013, des LPS de *P.Gingivalis* sont retrouvés dans les tissus cérébraux (Poole et al., 2013). Ceci nous fait donc penser que les parodontopathogènes ont, par quelconque moyen, accès à la région cérébrale et pourraient influencer la pathogénie de la maladie d'Alzheimer.

Cette revue de la littérature résume ainsi les nouveaux éléments en faveur d'une comorbidité entre parodontite et maladie d'Alzheimer. Cette observation est basée sur l'identification de 9 études, dont 5 sont élaborées sur un modèle animal et 4 sont des investigations chez l'homme.

Nous commencerons donc par discuter des études sur modèle animal.

Ainsi, les cinq études étudiées ci-dessus ont toutes le même principe : nous assistons à une injection orale répétée de bactéries parodontales (*P.Gingivalis* particulièrement) chez des souris, provoquant ainsi la formation d'une parodontite puis nous observons les conséquences cérébrales à plusieurs niveaux (niveau de plaques amyloïdes, taux sérique de A β , niveau de production des cytokines TNF- α , IL-6 et IL1- β etc).

Dans l'étude réalisée en 2014 par Poole et al., les auteurs ont injecté par voie orale du *P.Gingivalis*, *T.Denticola*, *T.Forsythia* et *F.Nucleatum* chez 12 souris ApoE -/-. Au bout de 12

semaines, 6 cerveaux sur 12 (50%) montraient la présence de *P.Gingivalis* dans les tissus cérébraux. Ce chiffre augmenta jusqu'à 9 cerveaux sur 12 (75%) au bout de la 24^e semaine. *T.Denticola* et *T.Forsythia* était totalement absent des tissus cérébraux. Après son étude de 2013 sur des cerveaux humains post-mortem, l'auteur remontre à nouveau la présence de la bactérie parodontale *P.Gingivalis* dans les tissus cérébraux post-mortem de souris. Il montre bien que l'accès aux régions cérébrales par voie orale est possible.

En 2017, l'injection orale de *P.Gingivalis* durant 5 semaines chez des souris APP-tg provoque une augmentation de dépôt de A β dans l'hippocampe et le cortex ainsi qu'une augmentation de la production de TNF- α et IL1- β au niveau cérébral. Un taux élevé d'endotoxines cérébrales est également remarqué. Dans cette même étude, deux expériences sur des cellules de culture ont été réalisées, en voici-les résultats : on observe une augmentation de production de peptides A β dans les cellules neuronales après une stimulation par *P.Gingivalis* ; on observe également une augmentation de la production de IL1- β dans les cellules microgliales après stimulation par *P.Gingivalis* (Ishida et al., 2017).

Cette étude est intéressante. D'une part, elle montre une augmentation de dépôt d'A β , peptide principale du signe pathogénique de la maladie d'Alzheimer dans les tissus cérébraux, après l'injection orale de *P.Gingivalis*. Ainsi, il existerait une corrélation entre ces deux éléments. De plus, elle permet d'observer une augmentation de l'inflammation, par le biais de l'augmentation de la production des cytokines pro-inflammatoires dans ces mêmes tissus. *P.Gingivalis* pourrait ainsi provoquer une modification de la neuroinflammation et jouerait un rôle sur le mécanisme de formation des plaques amyloïdes.

En 2018, l'injection orale de *P.Gingivalis* chez des souris dites de « middle-aged » provoque la diminution des capacités d'apprentissage et de mémoire au bout de 6 semaines ainsi qu'une augmentation de la production des cytokines pro-inflammatoires TNF- α , IL-6 et IL1- β dans les tissus cérébraux (Ding et al., 2018). L'augmentation de la neuroinflammation via la bactérie parodontogène est à nouveau observée. Cette dernière entrainerait également des modifications au niveau des fonctions cognitives.

L'étude d'Ilievski et al., prouve la présence de PG/gingipains dans les tissus cérébraux après l'injection orale de celle-ci. Cet élément est accompagné également d'une production élevée de TNF- α , IL-6 et IL1- β et une détection de dégénérescence neurofibrillaires et de protéines Tau (Ilievski et al., 2018). Cette étude fait écho à celle de Poole mais de manière plus poussée. Les dérivés de la bactérie parodontale sont retrouvés dans la région cérébrale après injection orale et sont associés à une élévation de la neuroinflammation et de la production de signes pathogéniques de la maladie d'Alzheimer. Par cette étude, on réalise que les médiateurs inflammatoires oraux et les bactéries parodontales ainsi que leurs dérivés ont accès aux régions cérébrales et sont associés à la progression de la maladie d'Alzheimer.

Enfin plus récemment, Leira et al., ont montré une élévation aiguë des taux sériques du peptide A β après une injection orale de PG-LPS. Il existait également une forte corrélation entre l'alvéolyse et les taux sériques de peptides A β (Leira et al., 2019).

Mais ces études restent des expérimentations sur modèle animal. Qu'en est-il des études réalisées chez l'homme ?

En 2014, Farhad et al., via une étude cas-témoins, a montré que le taux de la cytokine pro-inflammatoire TNF- α était trois fois plus élevé chez les sujets atteints de la maladie d'Alzheimer et de parodontite que chez les sujets atteints seulement de maladie d'Alzheimer, ce qui nous laisse suggérer que l'inflammation chez un sujet Alzheimer serait exacerbée si elle est associée à une présence supplémentaire d'une parodontite (Farhad et al., 2014). Cependant, aucune étude à ce jour n'a cherché à évaluer l'effet de la parodontite sur le niveau sérique de TNF- α dans la maladie d'Alzheimer.

L'étude de Kamer et al., en 2009, montre également un taux de TNF- α plus élevé chez les sujets Alzheimer comparé aux sujets sains. Cependant, les auteurs ne trouvent pas de différences significatives en ce qui concerne les cytokines IL-6 et IL1- β .

Cette étude de cas-témoins observe également un nombre d'anticorps orientés contre les bactéries parodontales, telles que *P.Gingivalis* ou *T.Forsythia*, plus élevé chez les sujets Alzheimer que chez ceux avec une cognition normale. Ainsi, la maladie d'Alzheimer serait

associée à une augmentation de l'inflammation et pourrait être provoquée via les bactéries parodontales (Kamer et al., 2009).

En 2012, Sparks Stein et al., trouvent un taux sérique de *F.Nucleatum* et *P.Intermedia* plus important chez les patients Alzheimer que chez les patients sains. Les bactéries à caractère parodontogène seraient donc en plus grande quantité lorsque associées à la maladie d'Alzheimer.

Mais c'est en 2015, que Kamer et al., font une avancée. En effet, ils trouvent plusieurs associations : d'une part, qu'une perte d'attache $\geq 3\text{mm}$ est corrélée à un poids amyloïde important dans de nombreuses régions cérébrales ; la perte d'attache clinique $\geq 4\text{mm}$ et l'accumulation de perte d'attache $\geq 3\text{mm}$ avec une profondeur de poche $\geq 5\text{mm}$ sont significativement associées à un poids amyloïde important dans les régions cérébrales (Kamer et al., 2015).

La parodontite pourrait ainsi transmettre son inflammation et son infection bactérienne aux régions cérébrales via la circulation systémique et agir sur la neuroinflammation et la progression de la maladie. Elle pourrait être ainsi reconnue comme un potentiel nouveau facteur de risque de la maladie d'Alzheimer. En effet, une étude réalisée en 2014 a notamment observé la présence de APP dans les macrophages des tissus gingivaux. (Kubota et al., 2014). La circulation entre la sphère-orale et cérébrale serait-elle alors réciproque ? Ou existe-t-il des mécanismes mettant en relation ces deux processus ?

Des études réalisées sur un modèle de souris suggèrent notamment que la Cathepsine B pourrait jouer un rôle dans ce phénomène.

Les résultats examinés ici montrent clairement que l'inflammation a un rôle important dans la parodontite et la maladie d'Alzheimer. Et que ces deux maladies seraient associées via cette inflammation. Si cela se révèle vrai, de nombreuses conséquences au niveau de la prévention, du diagnostic et du traitement de la maladie d'Alzheimer pourraient en sortir.

En effet, à l'heure actuelle où l'avancée des recherches sur l'Alzheimer reste assez floue, l'association parodontite/maladie d'Alzheimer est une piste à explorer.

Cela impliquerait d'une part le chirurgien-dentiste à prévenir les maladies parodontales tout au long de la vie du patient et à être impliqué dans une éventuelle prise en charge de la maladie d'Alzheimer.

La présence d'une parodontite au cours d'une vie pourrait ainsi devenir un facteur de risque modifiable de la maladie d'Alzheimer.

Néanmoins, malgré l'existence d'études cliniques indiquant la comorbidité de la parodontite et la maladie d'Alzheimer ainsi que l'identification des anticorps sériques aux pathogènes parodontaux dans la maladie d'Alzheimer, aucune étude ne montre clairement le lien de causalité entre ces deux maladies. De futures études sur ce sujet avec un contrôle des variables sont nécessaires pour déterminer ou non ce lien.

5 Conclusion :

Les connaissances de la maladie d'Alzheimer n'ont pas beaucoup évolué au cours de ces dernières décennies, en grande partie en raison de la compréhension limitée des mécanismes responsables de l'initiation et de la progression de la maladie.

De récentes études épidémiologiques indiquent qu'il existe une association entre la maladie d'Alzheimer et la parodontite. Des preuves scientifiques de plus en plus nombreuses suggèrent fortement que l'infection microbienne cérébrale et la neuroinflammation sont impliqués dans la pathogénèse de la maladie d'Alzheimer. Néanmoins, la recherche est nécessaire dans ce domaine pour déterminer s'il existe ou non une association causale entre la parodontite et la maladie d'Alzheimer.

Si cette hypothèse demeure vraie, plusieurs implications existeraient :

- La présence de la parodontite pourrait représenter un nouveau facteur de risque modifiable de la maladie d'Alzheimer et pourrait devenir utile à son diagnostic.
- Un traitement précoce de la parodontite pourrait contribuer à limiter la gravité et la progression de la maladie d'Alzheimer.
- Ce phénomène démontrerait que les infections périphériques peuvent jouer un rôle important dans la pathogénèse de la maladie d'Alzheimer.

6 Bibliographie :

Adriaens PA, Adriaens LM. Effects of nonsurgical periodontal therapy on hard and soft tissues. *Periodontol* 2000. 2004;36:121-45.

AlJehani YA. Risk factors of periodontal disease: review of the literature. *Int J Dent*. 2014;2014:182513.

Au B, Dale-McGrath S, Tierney MC. Sex differences in the prevalence and incidence of mild cognitive impairment: A meta-analysis. *Ageing Res Rev*. 2017;35:176-99.

Beeri MS, Rapp M, Silverman JM, Schmeidler J, Grossman HT, Fallon JT, et al. Coronary artery disease is associated with Alzheimer disease neuropathology in APOE4 carriers. *Neurology*. 2006;66(9):1399-404.

Borgnakke WS, Ylöstalo PV, Taylor GW, Genco RJ. Effect of periodontal disease on diabetes: systematic review of epidemiologic observational evidence. *J Periodontol*. 2013;84(4 Suppl):S135-152.

Buysschaert M. Diabète et maladie parodontale. Le point en 2017 d'une double relation silencieuse. 2017 ;11(2):105-9.

Caton JG, Armitage G, Berglundh T, Chapple ILC, Jepsen S, Kornman KS, et al. A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions - Introduction and key changes from the 1999 classification. *J Periodontol*. 2018;89 Suppl 1:S1-8. 7.

Cerajewska TL, West NX. Could periodontal disease play a role in Alzheimer's disease? *Perio Insight Magazine*. 2019 ;9:1-4.

Chapple ILC, Genco R, working group 2 of the joint EFP/AAP workshop. Diabetes and periodontal diseases: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *J Periodontol*. 2013;84(4 Suppl):S106-112.

Chistiakov DA, Orekhov AN, Bobryshev YV. Links between atherosclerotic and periodontal disease. *Exp Mol Pathol*. 2016;100(1):220-35.

de Pablo P, Dietrich T, McAlindon TE. Association of periodontal disease and tooth loss with rheumatoid arthritis in the US population. *J Rheumatol*. 2008;35(1):70-6.

de Pablo P, Chapple ILC, Buckley CD, Dietrich T. Periodontitis in systemic rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2009;5(4):218-24.

Delacourte A. *Physiopathologie. Médecine thérapeutique*. 1997 ;3(5):369-76.

Delacourte A. [From physiopathology to treatment of Alzheimer's disease]. *Rev Neurol (Paris)*. 2006;162(10):909-12.

Di Benedetto A, Gigante I, Colucci S, Grano M. Periodontal disease: linking the primary inflammation to bone loss. *Clin Dev Immunol*. 2013;2013:503754.

Ding Y, Ren J, Yu H, Yu W, Zhou Y. *Porphyromonas gingivalis*, a periodontitis-causing bacterium, induces memory impairment and age-dependent neuroinflammation in mice. *Immun Ageing*. 2018;15:6.

Dissick A, Redman RS, Jones M, Rangan BV, Reimold A, Griffiths GR, et al. Association of periodontitis with rheumatoid arthritis: a pilot study. *J Periodontol*. 2010;81(2):223-30.

Farhad SZ, Amini S, Khalilian A, Barekatin M, Mafi M, Barekatin M, et al. The effect of chronic periodontitis on serum levels of tumor necrosis factor- α in Alzheimer disease. *Dent Res J (Isfahan)*. 2014;11(5):549-52.

Flemmig TF, Beikler T. Control of oral biofilms. *Periodontol 2000*. 2011;55(1):9-15.

Fratiglioni L, Paillard-Borg S, Winblad B. An active and socially integrated lifestyle in late life might protect against dementia. *Lancet Neurol*. 2004;3(6):343-53.

Friedewald VE, Kornman KS, Beck JD, Genco R, Goldfine A, Libby P, et al. The American Journal of Cardiology and Journal of Periodontology editors' consensus: periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease. *J Periodontol*. 2009;80(7):1021-32.

Gatz M, Mortimer JA, Fratiglioni L, Johansson B, Berg S, Reynolds CA, et al. Potentially modifiable risk factors for dementia in identical twins. *Alzheimer's Dement*. 2006;2(2):110-7.

Gil-Montoya JA, Sanchez-Lara I, Carnero-Pardo C, Fornieles F, Montes J, Vilchez R, et al. Is periodontitis a risk factor for cognitive impairment and dementia? A case-control study. *J Periodontol*. 2015;86(2):244-53.

Graziani F, Gennai S, Solini A, Petrini M. A systematic review and meta-analysis of epidemiologic observational evidence on the effect of periodontitis on diabetes: An update of the EFP-AAP review. *J Clin Periodontol*. 2018;45(2):167-87.

Gurav AN. Alzheimer's disease and periodontitis--an elusive link. *Rev Assoc Med Bras* (1992). 2014;60(2):173-80.

Haffajee AD, Socransky SS, Patel MR, Song X. Microbial complexes in supragingival plaque. *Oral Microbiol Immunol*. 2008;23(3):196-205.

Hajishengallis G, Liang S, Payne MA, Hashim A, Jotwani R, Eskan MA, et al. Low-abundance biofilm species orchestrate inflammatory periodontal disease through the commensal microbiota and complement. *Cell Host Microbe*. 2011;10(5):497-506.

Hajishengallis G, Darveau RP, Curtis MA. The Keystone Pathogen Hypothesis. *Nat Rev Microbiol* 2012 ;10(10):717-25.

Haute Autorité de Santé (HAS). Maladie d'Alzheimer et maladies apparentées : diagnostic et prise en charge. [Internet]. 2011 [Consulté le 22 Décembre 2019] Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-12/recommandation_maladie_d_alzheimer_et_maladies_apparentees_diagnostic_et_prise_en_charge.pdf

Haute Autorité de Santé (HAS). ARICEPT (donépézil), inhibiteur de l'acétylcholinestérase [Internet]. 2017 [Consulté le 18 Novembre 2019]. Disponible sur: https://www.hassante.fr/jcms/c_2681001/fr/aricept-donepezil-inhibiteur-de-l-acetylcholinesterase

Heitz-Mayfield LJA, Trombelli L, Heitz F, Needleman I, Moles D. A systematic review of the effect of surgical debridement vs non-surgical debridement for the treatment of chronic periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2002;29 Suppl 3:92-102; discussion 160-162.

Hitchon CA, Chandad F, Ferucci ED, Willemze A, Ioan-Facsinay A, van der Woude D, et al. Antibodies to porphyromonas gingivalis are associated with anticitrullinated protein antibodies in patients with rheumatoid arthritis and their relatives. *J Rheumatol*. 2010;37(6):1105-12.

Ilievski V, Zuchowska PK, Green SJ, Toth PT, Ragozzino ME, Le K, et al. 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.

Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM). Maladies parodontales?: Thérapeutiques et prévention [Internet]. Les éditions Inserm; 1999 [Consulté le 23 décembre 2019]. Disponible sur: <http://www.ipubli.inserm.fr/handle/10608/194>

Institut National de Santé et de la Recherche Médicale (INSERM). Maladie d'Alzheimer : Enjeux scientifiques, médicaux et sociétaux [Internet]. Les éditions Inserm, 2007 [Consulté le 22 Août 2020]. Disponible sur : <http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/113/Sommaire.html>

Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM). Alzheimer (maladie d') [Internet]. Inserm - La science pour la santé. 2019 [Consulté le 23 Décembre 2019]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiersinformation/alzheimer-maladie>

Ishida N, Ishihara Y, Ishida K, Tada H, Funaki-Kato Y, Hagiwara M, et al. Periodontitis induced by bacterial infection exacerbates features of Alzheimer's disease in transgenic mice. *NPJ Aging Mech Dis*. 2017;3:15.

Juan D, Zhou DHD, Li J, Wang JYJ, Gao C, Chen M. A 2-year follow-up study of cigarette smoking and risk of dementia. *Eur J Neurol*. 2004;11(4):277-82.

Kamer AR, Craig RG, Dasanayake AP, Brys M, Glodzik-Sobanska L, de Leon MJ. Inflammation and Alzheimer's disease: possible role of periodontal diseases. *Alzheimers Dement*. 2008;4(4):242-50.

Kamer AR, Dasanayake AP, Craig RG, Glodzik-Sobanska L, Bry M, de Leon MJ. Alzheimer's disease and peripheral infections: the possible contribution from periodontal infections, model and hypothesis. *J Alzheimers Dis*. 2008;13(4):437-49.

Kamer AR, Craig RG, Pirraglia E, Dasanayake AP, Norman RG, Boylan RJ, et al. TNF-alpha and antibodies to periodontal bacteria discriminate between Alzheimer's disease patients and normal subjects. *J Neuroimmunol*. 2009;216(1-2):92-7.

Kamer AR, Pirraglia E, Tsui W, Rusinek H, Vallabhajosula S, Mosconi L, et al. Periodontaldiseaseassociateswithhigherbrainamyloidload in normal elderly. *NeurobiolAging*. 2015;36(2):627-33.

Kim J-M, Stewart R, Prince M, Kim S-W, Yang S-J, Shin I-S, et al. Dental health, nutritionalstatus and recent-onsetdementia in a Koreancommunity population. *Int J GeriatrPsychiatry*. 2007;22(9):850-5.

Kjeldsen M, Holmstrup P, Bendtzen K. Marginal periodontitis and cytokines: a review of the literature. *J Periodontol*. 1993;64(11):1013-22.

Kondo K, Niino M, Shido K. A case-control study of Alzheimer'sdisease in Japan--significance of life-styles. *Dementia*. 1994;5(6):314-26.

Kubota T, Maruyama S, Abe D, Tomita T, Morozumi T, Nakasone N, et al. Amyloid beta (A4) precursorprotein expression in humanperiodontitis-affected gingival tissues. *Arch Oral Biol*. 2014;59(6):586-94.

Lang NP, Bartold PM. Periodontalhealth. *Journal of ClinicalPeriodontology* [Internet]. 2018 [cité 6 mars 2019];45(S20):S9-16. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jcpe.12936>

Leira Y, Domínguez C, Seoane J, Seoane-Romero J, Pías-Peleteiro JM, Takkouche B, et al. Is PeriodontalDisease Associated withAlzheimer'sDisease? A SystematicReviewwith MetaAnalysis. *Neuroepidemiology*. 2017;48(1-2):21-31.

Leira Y, Iglesias-Rey R, Gómez-Lado N, Aguiar P, Campos F, D'Aiuto F, et al. Porphyromonasgingivalislipopolysaccharide-inducedperiodontitis and serumamyloid-beta peptides. *Arch Oral Biol*. 2019;99:120-5.

Li R, Singh M. Sexdifferences in cognitive impairment and Alzheimer'sdisease. *Front Neuroendocrinol*. 2014;35(3):385-403.

Löe H, Anerud A, Boysen H, Smith M. The naturalhistory of periodontaldisease in man. Study design and baseline data. *J Periodont Res*. 1978;13(6):550-62.

Löe H, Anerud A, Boysen H, Morrison E. Natural history of periodontaldisease in man. Rapid, moderate and no loss of attachment in Sri Lankanlaborers 14 to 46 years of age. J Clin Periodontol. 1986;13(5):431-45.

Mancini M, Grappasonni I, Scuri S, Amenta F. Oral health in Alzheimer'sdisease: a review. Curr Alzheimer Res. 2010;7(4):368-73.

Martande SS, Pradeep AR, Singh SP, Kumari M, Suke DK, Raju AP, et al. Periodontalhealth condition in patients withAlzheimer'sdisease. Am J Alzheimers Dis OtherDemen. 2014;29(6):498-502.

Naguib G, Al-Mashat H, Desta T, Graves DT. Diabetesprolongs the inflammatoryresponse to a bacterial stimulus through cytokine dysregulation. J Invest Dermatol. 2004;123(1):87-92.

Neely AL, Holford TR, Löe H, Anerud A, Boysen H. The naturalhistory of periodontaldisease in man. Riskfactors for progression of attachmentloss in individualsreceiving no oral health care. J Periodontol. 2001;72(8):1006-15.

Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Préambule à la Constitution de l'Organisation mondiale de la Santé, tel qu'adopté par la Conférence internationale sur la Santé, New York, 19 juin -22 juillet 1946; signé le 22 juillet 1946 par les représentants de 61 Etats et entré en vigueur le 7 avril 1948. In : Actes officiels de l'Organisation mondiale de la Santé. Genève : Organisation mondiale de la santé : 19??-1979

Organisation Mondiale de la Santé (OMS). La démence [Internet]. 2019 [consulté le 23 Décembre 2019]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/factsheets/detail/dementia>

Ortiz P, Bissada NF, Palomo L, Han YW, Al-Zahrani MS, Panneerselvam A, et al. Periodontaltherapyreduces the severity of active rheumatoidarthritis in patients treatedwith or withouttumornecrosis factor inhibitors. J Periodontol.2009;80(4):535-40.

Ott A, Andersen K, Dewey ME, Letenneur L, Brayne C, Copeland JRM, et al. Effect of smoking on global cognitive function in nondementedelderly. Neurology. 2004;62(6):920-4.

Page RC, Kornman KS. The pathogenesis of humanperiodontitis: an introduction. Periodontol 2000. 1997;14:9-11.

Papapanou PN, Sanz M, Buduneli N, Dietrich T, Feres M, Fine DH, et al. Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Periodontol*. 2018;89 Suppl 1:S173-82.

Petrovitch H, White LR, Izmirilian G, Ross GW, Havlik RJ, Markesbery W, et al. Midlife blood pressure and neuritic plaques, neurofibrillary tangles, and brain weight at death: the HAAS Honolulu-Asia aging Study. *Neurobiol Aging*. 2000;21(1):57-62.

Pike CJ. Sex and the development of Alzheimer's disease. *J Neurosci Res*. 2017;95(1-2):671-80.

Poole S, Singhrao SK, Chukkapalli S, Rivera M, Velsko I, Kesavalu L, et al. Active invasion of *Porphyromonas gingivalis* and infection-induced complement activation in ApoE^{-/-} mice brains. *J Alzheimers Dis*. 2015;43(1):67-80.

Ramseier CA, Anerud A, Dulac M, Lulic M, Cullinan MP, Seymour GJ, et al. Natural history of periodontitis: Disease progression and tooth loss over 40 years. *J Clin Periodontol*. 2017;44(12):1182-91.

Reisberg B, Ferris SH, de Leon MJ, Crook T. The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia. *Am J Psychiatry*. 1982;139(9):1136-9.

Research, Science and Therapy Committee of The American Academy of Periodontology. Position Paper; Diabetes and Periodontal Diseases. *J Periodontol*. 1999;70(8):935-49.

Riep B, Edesi-Neuss L, Claessen F, Skarabis H, Ehmke B, Flemmig TF, et al. Are putative periodontal pathogens reliable diagnostic markers? *J Clin Microbiol*. 2009;47(6):1705-11.

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):113-8.

Roberts RO, Knopman DS, Mielke MM, Cha RH, Pankratz VS, Christianson TJH, et al. High risk of progression to dementia in mild cognitive impairment cases who revert to normal. *Neurology*. 2014;82(4):317-25.

Sanz M, Ceriello A, Buyschaert M, Chapple I, Demmer RT, Graziani F, et al. Scientific evidence on the links between periodontal diseases and diabetes: Consensus report and guidelines of

the joint workshop on periodontal diseases and diabetes by the International Diabetes Federation and the European Federation of Periodontology. *J Clin Periodontol.* 2018;45(2):138-49.

Sanz M, Marco Del Castillo A, Jepsen S, Gonzalez-Juanatey JR, D'Aiuto F, Bouchard P, et al. Periodontitis and cardiovascular diseases: Consensus report. *J Clin Periodontol.* 2020;47(3):268-88.

Sastrowijoto SH, Hillemans P, van Steenberghe TJ, Abraham-Inpijn L, de Graaff J. Periodontal condition and microbiology of healthy and diseased periodontal pockets in type 1 diabetes mellitus patients. *J Clin Periodontol.* 1989;16(5):316-22.

Schenkein HA, Loos BG. Inflammatory mechanisms linking periodontal diseases to cardiovascular diseases. *J Periodontol.* 2013;84(4 Suppl):S51-69.

Segelnick SL, Weinberg MA. Reevaluation of initial therapy. When is the appropriate time? *N Y State Dent J.* 2007;73(2):46-9.

Selkoe DJ. Biochemistry and molecular biology of amyloid beta-protein and the mechanism of Alzheimer's disease. *Handb Clin Neurol.* 2008;89:245-60.

Serrano-Pozo A, Frosch MP, Masliah E, Hyman BT. Neuropathological alterations in Alzheimer disease. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2011;1(1):a006189.

Silva MVF, Loures C de MG, Alves LCV, de Souza LC, Borges KBG, Carvalho M das G. Alzheimer's disease: risk factors and potentially protective measures. *J Biomed Sci.* 2019;26(1):33.

Socransky SS, Haffajee AD, Cugini MA, Smith C, Kent RL. Microbial complexes in subgingival plaque. *J Clin Periodontol.* févr 1998;25(2):134-44. 81. Socransky SS, Haffajee AD. Dental biofilms: difficult therapeutic targets. *Periodontol 2000.* 2002;28:12-55.

Sparks Stein P, Steffen MJ, Smith C, Jicha G, Ebersole JL, Abner E, et al. Serum antibodies to periodontal pathogens are a risk factor for Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement.* 2012;8(3):196-203.

Stein PS, Desrosiers M, Donegan SJ, Yepes JF, Kryscio RJ. Tooth loss, dementia and neuropathology in the Nun study. *J Am Dent Assoc.* 2007;138(10):1314-22; quiz 1381-2.

Stewart R, Hirani V. Dental health and cognitive impairment in an English national survey population. *J Am Geriatr Soc.* 2007;55(9):1410-4.

Swine C, Schoevaerds D, Choteau B. Fin de vie du patient atteint de démence. *Gerontologie et societe* [Internet]. 1 sept 2009 [cité 19 avr 2020];32 / n° 128-129(1):243-55. Disponible sur: <https://www.cairn.info/revue-gerontologie-et-societe1-2009-1-page-243.htm>

Syrjälä A-MH, Ylöstalo P, Ruoppi P, Komulainen K, Hartikainen S, Sulkava R, et al. Dementia and oral health among subjects aged 75 years or older. *Gerodontology.* 2012;29(1):36-42.

Union Française Pour La Santé Bucco-dentaire (UFSBD). Prévalence des maladies parodontales et des facteurs de risque associés [Internet]. Février 2005 [Consulté le 04 mai 2019]. Disponible sur: <http://www.ufsbd.fr/wp-content/uploads/2014/04/Dossier-de-PressesPARO-2007.pdf>

Viña J, Lloret A. Why women have more Alzheimer's disease than men: gender and mitochondrial toxicity of amyloid-beta peptide. *J Alzheimers Dis.* 2010;20 Suppl 2:S527-533.

Xu W, Tan L, Wang H-F, Jiang T, Tan M-S, Tan L, et al. Meta-analysis of modifiable risk factors for Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2015;86(12):1299-306.

Xu W, Tan L, Wang H-F, Tan M-S, Tan L, Li J-Q, et al. Education and Risk of Dementia: Dose Response Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Mol Neurobiol.* 2016;53(5):3113-23.

Zekry D, Duyckaerts C, Hauw J-J. Démences vasculaires et démences mixtes. *La Presse Médicale* [Internet]. 1 oct 2007 [cité 20 avr 2020];36(10, Part 2):1469-76. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0755498207003880>

Les opinions émises dans les dissertations présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, sans aucune approbation ni improbation de la Faculté de Chirurgie Dentaire.

LALLOUM Annaëlle. MALADIES PARODONTALES ET MALADIE D'ALZHEIMER : CAUSALITE REELLE OU DOUTEUSE ?. 2020. 88 p.: ill., tabl. Réf. Biblio. : 78 – 86.

Sous la direction de Mme la Docteure CARRA Maria-Clotilde

Th : Chir Dent. : Université de Paris : 2020

Résumé :

La maladie d'Alzheimer est devenue un enjeu majeur de la santé publique. En effet, près d'un million de personnes en sont atteintes en France. Cette pathologie neurodégénérative touche les tissus cérébraux et entraîne une perte progressive et irréversible de certaines fonctions mentales, en particulier des fonctions cognitives et de la mémoire. A l'heure actuelle, son étiologie et sa pathogénie restent une incertitude pour les chercheurs.

La parodontite est une maladie multifactorielle inflammatoire caractérisée par la destruction progressive du parodonte. Cette pathologie est notamment associée à plusieurs maladies systémiques, telles que le diabète ou les maladies cardiovasculaires.

De nombreuses études suggèrent une association entre parodontite et maladie d'Alzheimer. En effet, il a été montré une forte corrélation entre perte dentaire et augmentation du déclin cognitif depuis quelques décennies. Dernièrement, les chercheurs ont retrouvé la trace d'une bactérie parodontale, *P.Gingivalis*, dans les tissus cérébraux lors d'une étude animale. Ainsi, l'hypothèse que la parodontite jouerait un rôle sur la maladie d'Alzheimer par des mécanismes pathogéniques inflammatoires et infectieux est au cœur des recherches mais reste encore à être élucidée.

Après avoir défini et décrit les caractéristiques de chacune de ces pathologies, nous expliquerons l'étiologie et la pathogénie de la parodontite et de la maladie d'Alzheimer. Enfin, grâce aux résultats obtenus par une revue de la littérature, nous discuterons des études réalisées aussi bien chez l'animal que chez l'homme visant à démontrer le potentiel rôle que la parodontite jouerait sur la maladie d'Alzheimer, ainsi que les hypothétiques conséquences que cette association entraînerait.

Discipline : Parodontologie

Mots clés français (fMeSH et Rameau) : Parodontite (fMeSH) ; Maladies parodontales (fMeSH) ; Maladie d'Alzheimer (fMeSH) ; Déclin cognitif (fMeSH) ; Revue systématique (fMeSH).

TITRE en anglais : PERIODONTITIS AND ALZHEIMER'S DISEASE : ACTUAL OR QUESTIONABLE CAUSALITY?

English keywords (MeSH) : Periodontitis (MeSH) ; Periodontal disease (MeSH) ; Alzheimer's disease (MeSH) ; Cognitive Impairment (MeSH) ; Systematic review (MeSH).

Université de Paris
UFR d'odontologie
5, rue Garancière
75006 Paris