



HAL
open science

Parodontite et polyarthrite rhumatoïde : la dysbiose au cœur de l'auto-immunité

Pierre Guihery Le Rolland

► **To cite this version:**

Pierre Guihery Le Rolland. Parodontite et polyarthrite rhumatoïde : la dysbiose au cœur de l'auto-immunité. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03485257

HAL Id: dumas-03485257

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03485257v1>

Submitted on 17 Dec 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

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'État de docteur en chirurgie dentaire. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

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

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



UNIVERSITÉ DE PARIS
FACULTÉ DE SANTÉ
UFR D'ODONTOLOGIE - MONTROUGE

Année 2021

N° M042

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE
Présentée et soutenue publiquement le : 23 juin 2021

Par

Pierre GUIHERY LE ROLLAND

**Parodontite et polyarthrite rhumatoïde : la dysbiose au cœur de
l'auto-immunité**

Dirigée par Mme le Docteur Mathilde Jalladaud

JURY

Mme le Professeur Marjolaine Gosset

Président

Mme le Docteur Ihsène Taihi

Assesseur

M. le Docteur Adrian Brun

Assesseur

Mme le Docteur Mathilde Jalladaud

Assesseur

M. le Docteur Jean-Claude Tavernier

Invité



Remerciements

À Mme le Professeur Marjolaine Gosset ; Docteur en Chirurgie dentaire ; Spécialiste qualifié en Médecine bucco-dentaire ; Docteur de l'Université Pierre et Marie Curie ; Habilitée à Diriger des Recherches ; Professeur des Universités, UFR d'Odontologie - Montrouge ; Praticien hospitalier, Assistance Publique-hôpitaux de Paris.

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury de thèse d'exercice, merci pour votre enseignement de qualité au sein de la faculté et de l'hôpital Charles-Foix, votre pédagogie et votre bienveillance, veuillez trouver ici le témoignage de ma reconnaissance accompagnée de mes remerciements.

À Mme le Docteur Ishène Taïhi ; Docteur en Chirurgie dentaire ; Spécialiste qualifié en Chirurgie orale ; Ancien Interne des Hôpitaux ; Docteur de l'université Paris-Est ; Maître de Conférences des Universités, UFR d'Odontologie – Montrouge ; Praticien Hospitalier, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris.

Pour m'avoir fait l'honneur d'être membre du jury de thèse ainsi que votre bienveillance au sein de l'hôpital Charles-Foix, veuillez trouver ici l'expression de mes respectueux remerciements.

À M. le Docteur Adrian Brun ; Docteur en Chirurgie dentaire ; Maître de Conférences des Universités, UFR d'Odontologie - Montrouge ; Praticien Hospitalier, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris

Pour m'avoir fait l'honneur de siéger dans ce jury de thèse, veuillez trouver mes salutations distinguées et mes vifs remerciements.

À Mme le Docteur Mathilde Jalladaud ; Docteur en Chirurgie dentaire ; Assistant Hospitalo-Universitaire, UFR d'Odontologie – Montrouge.

Pour m'avoir fait l'honneur de diriger cette thèse, pour votre aide, votre gentillesse et votre disponibilité, afin de réaliser ce projet veuillez trouver ici l'expression de mes respectueux remerciements.

À M. le Docteur Jean-Claude Tavernier ; Chevalier de l'ordre national du mérite ; Officier de l'ordre des palmes académiques

Cher Professeur, je vous remercie chaleureusement pour votre bienveillance, votre écoute, vos innombrables histoires, vos prières et pensées à nos égards ainsi que votre philosophie de la vie. Vous avez été d'un soutien indispensable que je n'oublierai jamais. Merci de participer au jury de cette thèse dont nous parlons depuis notre rencontre.

Résumé et indexation en français et anglais

Résumé :

L'intérêt pour les microbiotes s'est beaucoup développé ces dernières années, alors que cette notion de flore (intestinale, buccale, pulmonaire, ...) a été longtemps reléguée au second plan. Aujourd'hui, l'impact de ces écosystèmes dans le développement de certaines pathologies commence à être mis en évidence, sans pour autant connaître l'ensemble des mécanismes impliqués. Il est connu que la dysbiose du microbiote entraîne un déséquilibre entre les cytokines pro-inflammatoires et anti-inflammatoires et donc une dérégulation de la réponse immune. Ces phénomènes sont retrouvés dans la polyarthrite rhumatoïde et la parodontite, deux maladies inflammatoires chroniques bien connues et ayant des inter-relations entre elles. L'objectif de cette thèse est de comprendre le rôle de la dysbiose du microbiote dans le développement et l'entretien de la polyarthrite rhumatoïde et de la parodontite. Quel impact peut avoir le microbiote dans le développement de l'immunité et comment peut-il entraîner une perte de tolérance au soi ? Quels sont les mécanismes qui pourraient expliquer de telles interactions ?

Discipline ou spécialité :

Parodontologie

Mots clés français (fMeSH et Rameau) :

fMeSH : Microbiote ; Polyarthrite Rhumatoïde

Rameau : Flore intestinale ; Parodontite

Forme ou Genre :

fMeSH : Dissertation universitaire

Rameau : Thèses et écrits académiques

Abstract :

Interest in microbiota has grown significantly in recent years, while this notion of flora (intestinal, oral, pulmonary, etc.) has long been relegated to the background. Today, the impact of these ecosystems on the development of pathologies is beginning to be demonstrated, without knowing all the mechanisms involved. It is known that the dysbiosis of the microbiota causes an imbalance between the pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines and therefore a deregulation of the immune response. These phenomena are found in rheumatoid arthritis and periodontitis, both of which are chronic inflammatory diseases which have interrelationships between them. The objective of this thesis is to understand the role of microbiota dysbiosis in the development and maintenance of rheumatoid arthritis and periodontitis. What impact can the microbiota have on the development of immunity and how can it lead to a loss of self-tolerance ? What are the mechanisms that could explain such interactions ?

Branches or specialty :

Periodontics

English keywords (MeSH) :

Microbiota ; Arthritis, Rheumatoid

Publication type (MeSH) :

Academic Dissertation

Liste des abréviations

- PC : Parodontite chronique
- PR : Polyarthrite rhumatoïde
- PSD : Synergie polymicrobienne et de dysbiose
- NO: Oxyde nitrique
- ACPA : Anticorps anti-protéines citrullinées
- FR : Facteur rhumatoïde
- PAD : Peptidylarginine déiminases
- PPAD : Peptidyl-arginine deiminase de *P. gingivalis*
- P.g : Porphyromonas gingivalis
- A. a : *A. actinomycetemcomitans*
- Treg : Lymphocyte T régulateur
- MMPs : Métalloprotéases matricielles
- PGE2 : Prostaglandine E2
- NET : Neutrophil extracellular traps
- SFB : Bactéries ségmentées filamenteuses

Table des matières

INTRODUCTION	2
1 : LE MICROBIOTE, UN ECOSYSTEME INDISPENSABLE A LA VIE	4
1.1 GENERALITES SUR LE MICROBIOTE ORAL.....	4
1.1.1 Définition	4
1.1.2 Le microbiote oral.....	4
1.1.3 L'acquisition de l'état d'équilibre : l'eubiose	7
1.2 DE L'EUBIOSE A LA DYBIOSE.....	11
1.2.1 Quand parle-t-on de dysbiose ?.....	11
1.2.2 Facteurs participants à la formation du microbiote oral dysbiotique	12
1.2.3 Le principe de résilience.....	13
2 : PARODONTITE ET POLYARTHRITE RHUMATOÏDE	15
2.1 LA PARODONTITE : CONSEQUENCE D'UNE DYBIOSE ORALE ?	15
2.1.1 Définition et caractéristiques	15
2.1.2 L'immunité au cœur du parodonte.....	16
2.1.3 Perturbation de l'écosystème buccal.....	17
2.1.4 Synergie polymicrobienne et dysbiose.....	19
2.1.5 Subversion de l'immunité de l'hôte par le microbiote dysbiotique.....	21
2.2 LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE.....	25
2.2.1 Définition	25
2.2.2 Mécanisme physiopathologique de la polyarthrite rhumatoïde : rupture de la tolérance du soi	26
2.3 INTER-RELATION ENTRE LA PARODONTITE ET LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE	30
2.3.1 La dysbiose au cours de la polyarthrite rhumatoïde.....	30
2.3.2 Porphyromonas gingivalis et la PAD.....	33
2.3.3 Le Rôle des neutrophiles	35
2.3.4 Induction de la réponse Th17	39
2.3.5 Translocation microbienne aux articulations	40
2.3.6 Dysbiose intestinale et polyarthrite rhumatoïde	42
CONCLUSION	47
BIBLIOGRAPHIE	48
TABLE DES FIGURES	56

Introduction

Il y a 3,7 milliards d'années, sur notre planète d'apparence inhospitalière, naissait une cellule des plus simples de laquelle découlera l'ensemble du monde vivant tel qu'on le connaît aujourd'hui. Les bactéries qui font partie de ces premières formes de vie, occupent une place importante dans la naissance de l'humanité. Elles nous accompagnent partout, recouvrant notre peau, tapissant les parois de notre intestin, cachées dans tous les recoins de notre bouche ou encore nichées dans nos poumons. De fait, nous savons maintenant que ces micro-organismes représentent la majeure partie de notre « organisme ». En effet, l'intestin est composé d'environ 100 000 milliards de bactéries là où l'organisme humain possède environ 10 000 milliards de cellules.

« Les plantes et les animaux ne sont qu'une patine disposée sur le monde microbien » - Margaret McFall-Ngai.

L'ensemble de ces bactéries, appelé le « microbiote », vit en totale harmonie au sein de nos êtres, collaborant dans le maintien d'une homéostasie respective. Grâce à cet état de symbiose avec notre microbiote, l'organisme peut fonctionner correctement. Nous, êtres-humains, sommes donc composés de plusieurs espèces cellulaires faisant de nous des êtres hybrides qui pourraient être qualifiés de « supers-organismes ».

La dysbiose, quant à elle, marque la rupture de cet état d'équilibre au sein de ce « super-organisme ». L'impact de cette rupture sera étudié lors de cette thèse. Et, plus particulièrement, l'association entre la parodontite chronique et la polyarthrite rhumatoïde ainsi que le rôle du microbiote oral.

La polyarthrite rhumatoïde et la parodontite sont des maladies inflammatoires chroniques, qui sont influencées par différents facteurs, notamment environnementaux. Les étiologies sont distinctes, auto-immune pour la polyarthrite rhumatoïde et infectieuse pour la parodontite, mais ces deux maladies se ressemblent par leur mécanisme physiopathologique.

Les maladies auto-immunes résultent d'une dysfonction du système immunitaire qui va alors s'attaquer aux propres constituants de l'hôte. Elles correspondent à la survenue d'une rupture de la tolérance du soi, dont les mécanismes sont complexes et font appel à l'ensemble des acteurs du système immunitaire. Leurs origines restent, de nos jours, encore hypothétiques mais les facteurs génétiques et environnementaux, dont les microbiotes semblent jouer un rôle crucial.

L'objectif de cette thèse est d'établir un lien entre la dysbiose du microbiote oral et la perte de tolérance du soi retrouvée au cours du développement de la polyarthrite rhumatoïde et de la parodontite.

Dans ce but, nous allons d'abord présenter le microbiote oral en exposant des généralités sur ses caractéristiques, ses fonctions et sa composition. Puis, nous expliquerons ce qu'est la dysbiose orale et ses conséquences.

Enfin, nous exposerons le lien unissant la polyarthrite rhumatoïde et la parodontite, ainsi que l'impact de la dysbiose orale dans le développement et l'entretien de ces deux pathologies.

1 : Le microbiote, un écosystème indispensable à la vie

1.1 Généralités sur le microbiote oral

1.1.1 Définition

Le microbiote, anciennement appelé « flore », constitue l'ensemble des micro-organismes non pathogènes, dits commensaux, vivant dans un environnement spécifique appelé microbiome chez un hôte.¹ Chaque interface du corps est composée de microbiotes, comme au niveau de la peau, de la bouche, du vagin, des poumons ou encore des intestins, cette dernière interface étant la plus importante.²

La présence de micro-organismes au sein des êtres-humains est connue depuis plus d'un siècle. Mais ce n'est que récemment que les moyens techniques, en particulier le séquençage haut débit du matériel génétique, ont permis d'améliorer la recherche et d'étudier précisément les différents microbiotes. Depuis, de nombreuses études ont été publiées décrivant la nature des interactions hôte-microbiote cohabitant en symbiose, celles des micro-organismes entre eux ainsi que leur impact sur notre santé.

1.1.2 Le microbiote oral

1.1.2.1 Caractéristiques

Le microbiote oral est situé dans la cavité orale, à l'entrée du système digestif. La cavité buccale héberge un des microbiotes les plus riches de l'organisme. En effet, plus de 700 espèces y sont répertoriées comprenant des bactéries, des virus, des levures et des protozoaires.³

La bouche est un milieu anatomique complexe qui abrite diverses structures et tissus, tels que les dents, la gencive, le sulcus, la langue, la muqueuse des joues et du palais ainsi que les amygdales. Chacune de ces structures représente une niche écologique offrant des conditions de croissance et des nutriments particuliers, chacune ayant sa propre communauté microbienne. Il a été démontré dans plusieurs études que les populations microbiennes diffèrent sensiblement en fonction de leur emplacement intra-oral avec malgré tout des similitudes globales.⁴

¹ Chang et al., « Microbiome et santé ».

² « Les microbiotes humains ».

³ Willis et Gabaldón, « The human oral microbiome in health and disease : from sequences to ecosystems ».

⁴ Willis et Gabaldón.

Pour se développer au sein du milieu buccal, le microbiote a besoin de surfaces d'adhésion favorables, d'apports nutritifs et d'une réponse de l'hôte maîtrisée. Il s'organise donc sous formes de niches écologiques au niveau de la muqueuse ou de la surface des dents avec une architecture en biofilm. Ainsi, le microbiote oral peut être considéré comme un groupe de biofilms microbiens diversifiés.⁵

Ce biofilm correspond à une organisation de micro-organismes : bactéries aérobies et anaérobies, adhérentes aux surfaces buccales et comprises dans une matrice intercellulaire de polymères muco-protéiques d'origine microbienne et salivaire. Ce biofilm sera d'autant plus élaboré sur des surfaces non desquamantes telles que le tissu dentaire.

Au coeur de ces biofilms, les bactéries mettent en place différentes stratégies :

- Des interactions physiques qui permettent l'adhésion des bactéries entre elles, qu'elles soient issues ou non de la même espèce, assurant ainsi une cohésion ;
- Des échanges nutritionnels avec la libération de métabolites par certaines bactéries qui peuvent être utilisés par d'autres, ainsi s'organise une chaîne alimentaire inter-bactérienne ;
- Des communications chimiques (quorum sensing) qui assurent une régulation permettant des comportements coordonnés au sein du biofilm ;
- Des transferts de gènes qui rendent le biofilm d'autant plus complexe.

Les bactéries du biofilm peuvent résister à la réponse immunitaire de l'hôte et sont beaucoup plus résistantes aux antibiotiques que les bactéries planctoniques (non organisées en biofilm).⁶

À l'état sain, avec une bonne hygiène bucco-dentaire, la composition du microbiote reste stable et est en équilibre avec l'hôte, cet état est appelé eubiose. L'équilibre du microbiote reste cependant fragile et dépend de différents facteurs tels que l'ingestion de sucres, d'acides ou encore le brossage des dents.

La cavité buccale représente la première barrière de défense de l'organisme. Quand il est équilibré, le microbiote lutte contre l'adhésion de micro-organismes pathogènes par compétition et permet notamment une stimulation du système immunitaire local. Ce microbiote commensal joue donc un rôle important dans le maintien de la santé bucco-dentaire et systémique. En effet, certains micro-organismes de la cavité buccale peuvent être à l'origine d'un certain nombre de pathologies buccales comme les caries, la parodontite chronique (PC), les infections endodontiques, l'ostéite alvéolaire ou

⁵ Duran-Pinedo et Frias-Lopez, « Beyond microbial community composition : functional activities of the oral microbiome in health and disease ».

⁶ Duffau, « Le biofilm dentaire ».

encore l'amygdalite. D'autre part, plusieurs études ont relié des pathologies bucco-dentaires à des pathologies chroniques systémiques comme les maladies cardiovasculaires, les accidents vasculaires cérébraux, les naissances prématurées, le diabète et la pneumonie.⁷

Le microbiote oral joue un rôle d'autant plus important qu'il communique avec les autres microbiotes, avec le microbiote digestif notamment mais aussi avec le microbiote respiratoire du fait de la proximité anatomique de ces deux systèmes. Ainsi, la translocation de germes pathogènes peut avoir lieu facilement.

1.1.2.2 Composition

Nous l'avons vu précédemment, le microbiote oral contient un ensemble de micro-organismes diversifiés. Une partie est commune aux différents microbiotes de l'organisme, par exemple le champignon *Candida albicans* présent dans le microbiote intestinal et le microbiote vaginal, ou encore la bactérie *Helicobacter pylori* retrouvé également dans l'estomac.

Cependant, une autre partie de ces bactéries est tout à fait spécifique au milieu buccal. En effet, de nombreuses bactéries aérobies sont présentes du fait de la teneur importante en oxygène au sein de la cavité buccale.

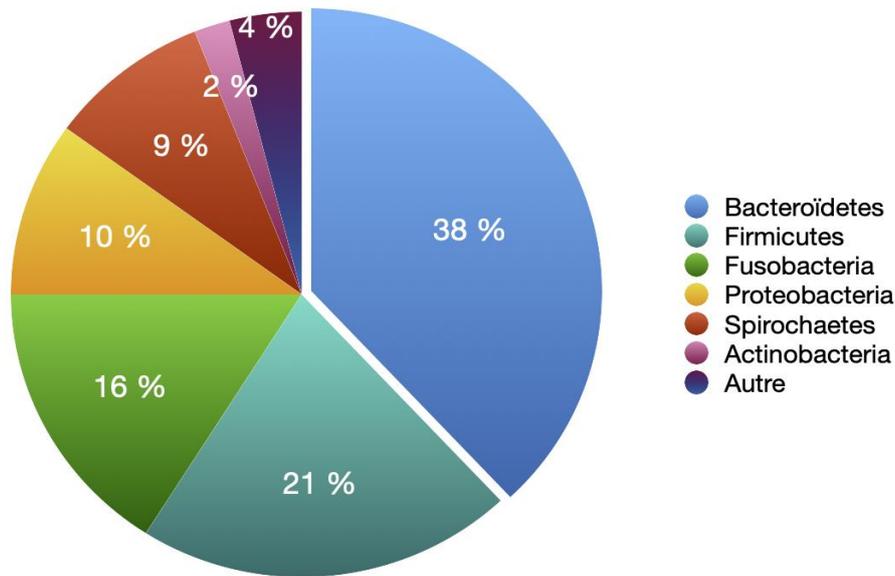
Les nombreuses niches écologiques buccales ont chacune des caractéristiques physico-chimiques telles que le pH, la teneur en oxygène et la température qui influencent la composition et l'organisation des micro-organismes. Il existe également d'autres facteurs plus généraux comme : les apports nutritifs, l'hygiène bucco-dentaire ainsi que l'âge de l'individu. Ce microbiote oral est donc dynamique et sa composition évolue au cours de la vie de l'hôte. Il a donc été difficile de l'étudier précisément.

Il ressort de nombreuses études que la composante bactérienne est la plus importante. L'étude menée en 2010 basée sur l'analyse des séquences du gène de l'ARNr 16S a permis de montrer que la communauté bactérienne orale est représentée par six principaux « phylums » : Bacteroidetes, Firmicutes, Fusobacteria, Proteobacteria, Actinobacteria, et Spirochaetes qui contiennent 96 % des espèces bactériennes détectées.⁸ Les Phylums étant des « super-familles » dans lesquelles sont rangées et cataloguées les différentes espèces bactériennes pour plus de simplicité.

⁷ Duran-Pinedo et Frias-Lopez, « Beyond microbial community composition : functional activities of the oral microbiome in health and disease ».

⁸ Dewhirst et al., « The human oral microbiome ».

Figure 1 : Répartition des bactéries du microbiote oral



Source : Auteur, 2021.

Outre cette population bactérienne, d'autres espèces de micro-organismes sont également retrouvés⁹:

- Des viromes, leur rôle et leur impact sur la santé orale n'est pas encore totalement connu ;
- Des archées ;
- Des protozoaires, tels que *Entamoeba Gingivalis* et *Trichomonas Tenax* qui sont des organismes unicellulaires eucaryotes ;
- Des champignons comme *Candida albicans*, *Aspergillus*, ou encore *Penicillium*, qui sont les plus fréquemment retrouvés sans pour autant être pathogènes.

1.1.3 L'acquisition de l'état d'équilibre : l'eubiose

1.1.3.1 Installation du microbiote primaire avant l'éruption des dents

Avant la naissance, le fœtus est dans un environnement stérile au sein de la mère.¹⁰ Juste après l'accouchement, le nouveau-né, qui était jusqu'alors dépourvu de germes, se retrouve envahi par une multitude d'espèces bactériennes en quelques minutes.

⁹ Willis et Gabaldón, « The human oral microbiome in health and disease : from sequences to ecosystems ».

¹⁰ Del Chierico et al., « Early-life gut microbiota under physiological and pathological conditions : the central role of combined meta-omics-based approaches ».

Les streptocoques font généralement partis des espèces pionnières et se lient à l'épithélium de la muqueuse tel que *Streptococcus salivarius* et *Streptococcus oralis*.¹¹ Leur activité métabolique altère l'environnement oral facilitant ainsi la colonisation par d'autres genres et espèces bactériens. Par exemple, *S. salivarius* produit des polymères extracellulaires à partir du saccharose, auxquels d'autres bactéries telles que *Actinomyces* spp peuvent se fixer. Le genre streptocoque reste dominant dans la cavité buccale du nourrisson édenté, accompagné des genres *Veillonella* et *Neisseria*.¹²

Le microbiote buccal au premier anniversaire de l'enfant se compose généralement de streptocoques, de staphylocoques, de *Neisseria*, ainsi que de quelques bactéries anaérobies à Gram-négatif tels que *Veillonella* spp. Les espèces *Lactobacillus*, *Actinomyces*, *Prevotella* et *Fusobacterium* sont moins fréquemment retrouvées.

Il a été démontré que le microbiote oral du nouveau-néensemence le microbiome intestinal qui ressemble d'abord à celui de la cavité buccale et diverge en 2 semaines vers des communautés spécifiques à l'intestin.¹³

1.1.3.2 Facteurs influençant la mise en place du microbiote primaire

De nombreux facteurs vont intervenir dans la mise en place et la composition du microbiote jusqu'à sa stabilisation.

1.1.3.2.1 Le mode d'accouchement

Contrairement à leurs mères, les nouveau-nés hébergent des communautés bactériennes essentiellement indifférenciées quelle que soit la localisation (oral, nasopharyngé, intestinal et cutanée) et quel que soit le mode d'accouchement. Le microbiote humain est donc simplement réparti de manière homogène à travers le corps.¹⁴

Cependant, l'établissement de la communauté bactérienne diffère entre les nouveau-nés nés par césarienne et ceux nés par voie basse. En effet, les nourrissons nés par césarienne ne rencontrent pas en premier lieu les bactéries vaginales de la mère. Ils seront d'abord en contact avec le microbiote cutané de la mère et les bactéries de leur environnement : celui du milieu hospitalier, du personnel soignant et de l'air. Leur microbiote sera alors prédominé par des bactéries appartenant aux genres *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Haemophilus*, *Enterobacteries*.¹⁵

¹¹ Cephas et al., « Comparative analysis of salivary bacterial microbiome diversity in edentulous infants and their mothers or primary care givers using pyrosequencing ».

¹² Cephas et al.

¹³ Zaura et al., « Acquiring and maintaining a normal oral microbiome : current perspective ».

¹⁴ Dominguez-Bello et al., « Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns ».

¹⁵ Bäckhed et al., « Dynamics and stabilization of the human gut microbiome during the first year of life ».

Par voie basse, la composition bactérienne varie avec une plus forte proportion de *Lactobacillus* et de *Prevotella*, reflétant une communauté bactérienne qui ressemble à la composition de la communauté bactérienne vaginale et fécale de la mère.¹⁶

Le mode d'accouchement a donc une grande importance pour permettre un meilleur développement et une richesse du microbiote. Les nourrissons nés par césarienne sont alors plus susceptibles à certains troubles immunitaires tels que l'asthme, les allergies ou encore le diabète de type 1 et présentent une incidence plus élevée pour l'obésité.¹⁷

1.1.3.2.2 L'environnement

L'environnement joue un rôle dans la diversification du microbiote oral : il peut y avoir un partage de certaines bactéries par transmission horizontale. Par exemple, les membres d'une même famille auront tendance à abriter des populations bactériennes similaires.

La présence d'un animal de compagnie n'a pas été considérée comme ayant un impact sur les microbiotes oraux et intestinaux, contrairement à celui de la peau.¹⁸

1.1.3.2.3 L'alimentation

L'alimentation participe également à l'installation du microbiote. En effet, des études se sont intéressées à la différence de composition du microbiote oral entre des nouveaux-nés nourris au lait maternel ou avec du lait artificiel.

Le microbiote oral des nourrissons allaités présente ainsi une diversité inférieure à celle des homologues nourris au biberon. Chez les nourrissons allaités, il a été observé des niveaux plus élevés de certaines espèces de *Streptococcus* et de *Lactobacillus*, deux genres associés au microbiote eubiotique. En revanche, les biofilms des nourrissons nourris au lait maternel comprennent plus d'espèces anaérobies, généralement associées à une inflammation gingivale.¹⁹

Le lait maternel est très riche en lactose et va entraîner une forte production d'acide lactique grâce au métabolisme microbien, ce qui favorise la croissance des Bifidobactéries et Lactobacilles. De plus, le lait maternel contient une forte concentration en oligosaccharides, un prébiotique (favorisant la croissance ou l'activité des bactéries) ayant une action bifidogène (favorisant la croissance des Bifidobactéries).

¹⁶ Dominguez-Bello et al., « Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns ».

¹⁷ Milani et al., « The first microbial colonizers of the human gut ».

¹⁸ Song et al., « Cohabiting family members share microbiota with one another and with their dogs ».

¹⁹ Kennedy et al., « Oral microbiota development in early childhood ».

Il contient également des IgAs régulant l'activité du système immunitaire vis-à-vis du microbiote.²⁰ Avec l'arrêt de l'allaitement maternel et la transition vers des aliments solides plus variés, le microbiote semble reprendre un profil proche de celui du nouveau-né nourri au lait artificiel.

1.1.3.2.4 L'usage d'antibiotiques

L'antibiothérapie a un effet néfaste sur le microbiote oral en venant altérer sa diversité. Cet effet dépendra du spectre de l'antibiotique choisi ainsi que de sa durée d'utilisation. Par exemple, la prescription d'amoxicilline pour traiter l'otite chez les enfants est associée à une réduction de la richesse et de la diversité du microbiote oral, ainsi qu'à un changement dans la prédominance de certaines espèces. Cependant, trois semaines après la fin du traitement à l'amoxicilline, le microbiote oral retrouve sa situation initiale.²¹

1.1.3.3 Mise en place du microbiote mature et son évolution au cours de la vie

C'est l'éruption des dents qui crée de nouveaux habitats bactériens : la surface des tissus durs de l'émail et du cément et le sillon gingival.

L'incidence des streptocoques du groupe mutans croît avec l'augmentation du nombre de surfaces dentaires. Sur ces dernières, d'autres bactéries gram-positif tel que *Streptococcus sanguinis*, *Actinomyces* spp, *Lactobacillus* sont retrouvées.

Les organismes Gram-négatif tel que *Prevotella* spp, *Porphyromonas* spp, *Neisseria* et *Campylobacter*, qui préfèrent les environnements anaérobies, coloniseront donc les sillons gingivaux. Cependant, la faible profondeur du sillon gingival, offre de médiocres conditions anaérobies et les germes pathogènes anaérobies y sont rarement retrouvés.²²

A l'âge adulte, le microbiote oral est influencé par les pathologies, en particulier carieuse et parodontales, voire le retour d'une édentation et la présence de prothèses. La grossesse, le vieillissement, la maladie sont autant d'états qui vont modifier la composition du microbiote oral.²³

²⁰ Penders et al., « Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy ».

²¹ Kennedy et al., « Oral microbiota development in early childhood ».

²² Robert, « Module, bactériologie ».

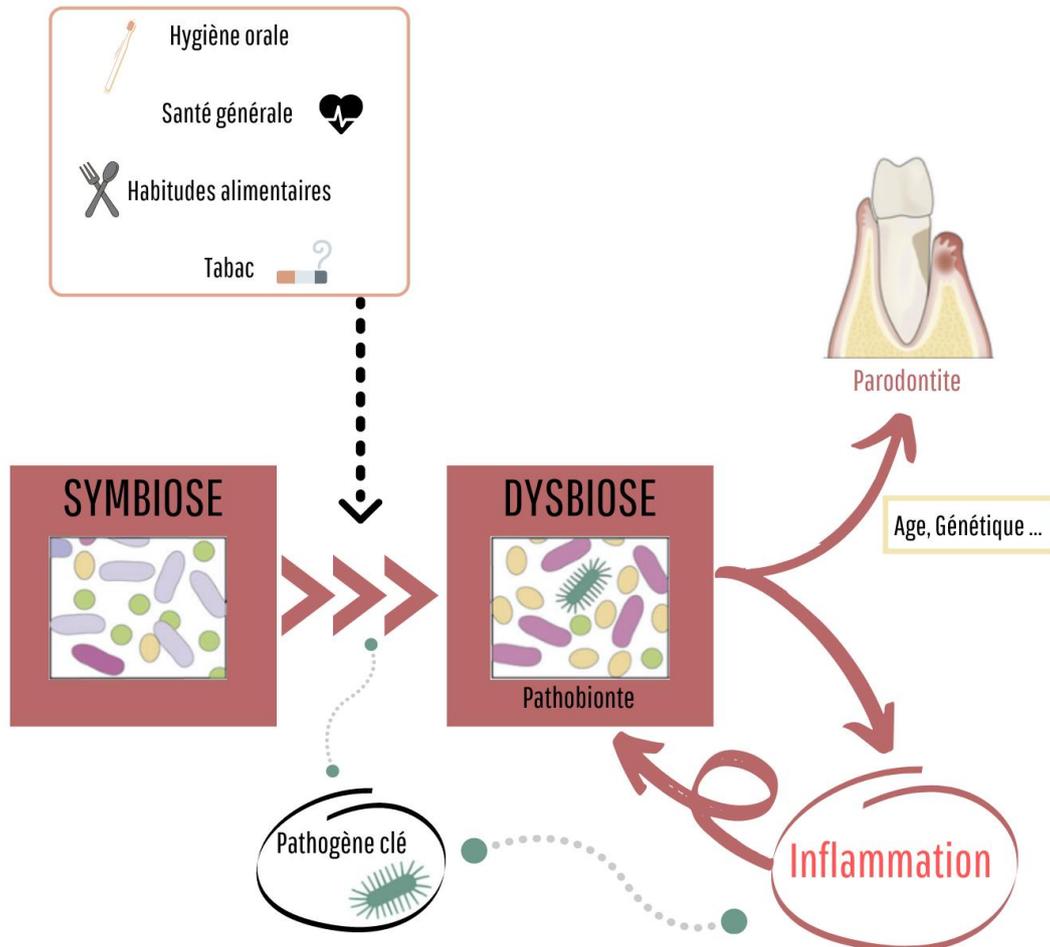
²³ Robert.

1.2 De l'eubiose à la dybiose

1.2.1 Quand parle-t-on de dysbiose ?

Chez un individu en bonne santé, ayant de bonnes habitudes alimentaires et d'hygiène orale, le microbiote oral vit en symbiose avec son hôte. Le microbiote oral empêche la colonisation d'agents pathogènes étrangers et contribue à la physiologie de l'hôte. Cet état de symbiose se caractérise par une composition, une activité et une écologie spécifique des micro-organismes qui maintiennent une relation équilibrée avec l'hôte en étant contrôlés par un système immunitaire tolérogène. Néanmoins, des perturbations du microbiote causées par certains facteurs endogènes et/ou exogènes peuvent conduire à un changement dans la composition du microbiote vers un état dysbiotique.

Figure 2 : La mise en place de l'état dysbiotique



Source : Auteur, 2021.

La dysbiose correspond donc à un déséquilibre du microbiote qui perd alors son action favorable pour des effets délétères sur la santé de l'hôte. La dysbiose peut être la résultante d'un déséquilibre entre certains micro-organismes, notamment entre les bactéries pro-inflammatoires et les bactéries anti-inflammatoires ou bien la prédominance de certains micro-organismes au fort pouvoir pathogènes ou encore la raréfaction ou l'absence de certains micro-organismes protecteurs.

Plusieurs processus entraînent cette transition d'une communauté microbienne vers un état de dysbiose. Les modifications de la compétence immunitaire de l'hôte, du régime alimentaire, de l'hygiène orale ou encore la consommation de tabac peuvent affecter la composition de la communauté. À mesure qu'une communauté se développe, le métabolisme microbien et les sous-produits de la réponse immunitaire de l'hôte peuvent provoquer des changements dans l'environnement local qui facilitent la croissance ou la sur-représentation des micro-organismes associés à un état dysbiotique provoquant ainsi une boucle de rétroaction positive.

Le microbiote oral dysbiotique est à l'origine du développement de maladies bucco-dentaires, telles que la maladie carieuse ou la maladie parodontale.

1.2.2 Facteurs participants à la formation du microbiote oral dysbiotique

1.2.2.1 L'hygiène oral

L'efficacité du brossage dentaire tient un rôle important dans l'initiation de la dysbiose. En effet, l'accumulation de plaque dentaire en raison d'une mauvaise hygiène buccale permet la maturation des biofilms qui deviennent au fil du temps, en s'épaississant, plus riches en espèces anaérobies.

En réponse à cela, les défenses de l'hôte entraînent une augmentation de l'inflammation gingivale afin d'éliminer les micro-organismes. Cependant, l'exsudat inflammatoire issu du sillon gingivo-dentaire est une source de nutriments (protéine et fer) permettant le développement de ces bactéries pathogènes.²⁴

1.2.2.2 Le tabac

La consommation de tabac participe également au processus de dysbiose. Le tabac favorise le développement des phyla Actinobacteria, bacteroidetes et Fusobacteria regroupant plus de bactéries potentiellement parodontopathogènes. Il favoriserait également la transformation du *Candida albicans* en parasite pathogène. Ce dernier, au cœur des biofilms, permet une production de

²⁴ Dridi et Vincent-Bugnas, « Du microbiote oral symbiotique au microbiote parodontal dysbiotique ».

nutriments essentiels et sert également de site de fixation pour *Fusobacterium nucleatum*, ayant un fort potentiel parodontopathogène.²⁵

1.2.2.3 La salive

La salive est importante pour la santé bucco-dentaire et favorise une relation bénéfique entre le microbiote oral et l'hôte. Cela implique de maintenir un pH favorable pour la croissance microbienne, l'élimination des substrats exogènes et la fourniture d'un apport continu de nutriments endogènes.

Les études génétiques des polymorphismes mononucléotidiques du gène DEFB1 codant pour la β -défensine 1 (une protéine salivaire aux propriétés antimicrobienne et immunomodulatrice) ont révélé un risque accru de PC et agressive.²⁶

Les composants de la salive sont donc des acteurs essentiels au maintien de l'eubiose. Par extension, le système immunitaire buccal joue également un rôle important. Ainsi, les caractéristiques génétiques d'un individu peuvent prédéterminer une susceptibilité plus forte à une dysbiose orale.

1.2.3 Le principe de résilience

La résilience est la capacité d'un écosystème à faire face aux perturbations sans passer à un autre état dans lequel les espèces essentielles et les fonctions clés sont perdues.²⁷

La résilience comprend deux capacités distinctes : la « résistance » et la « récupération ». La résistance détermine l'ampleur de la perturbation qu'un écosystème peut gérer avant que son état ne change. La récupération, quant à elle, correspond au temps nécessaire à l'écosystème pour revenir à son état d'origine. Ce concept permet de comprendre la façon dont le microbiote oral reste stable et évolue au fil du temps.

Une étude récente a permis d'observer la composition du microbiote oral avant et après un repas glucidique sur un petit groupe (5 individus). Il a été mis en évidence que le microbiote de chaque individu subissait des changements. Seulement un individu n'a notifié aucun changement dans son microbiote. L'observation dentaire de ce sujet indiquait qu'il n'avait jamais eu de carie dentaire, ce qui pourrait indiquer une forte résilience de la part de son microbiote.²⁸

²⁵ Dridi et Vincent-Bugnas.

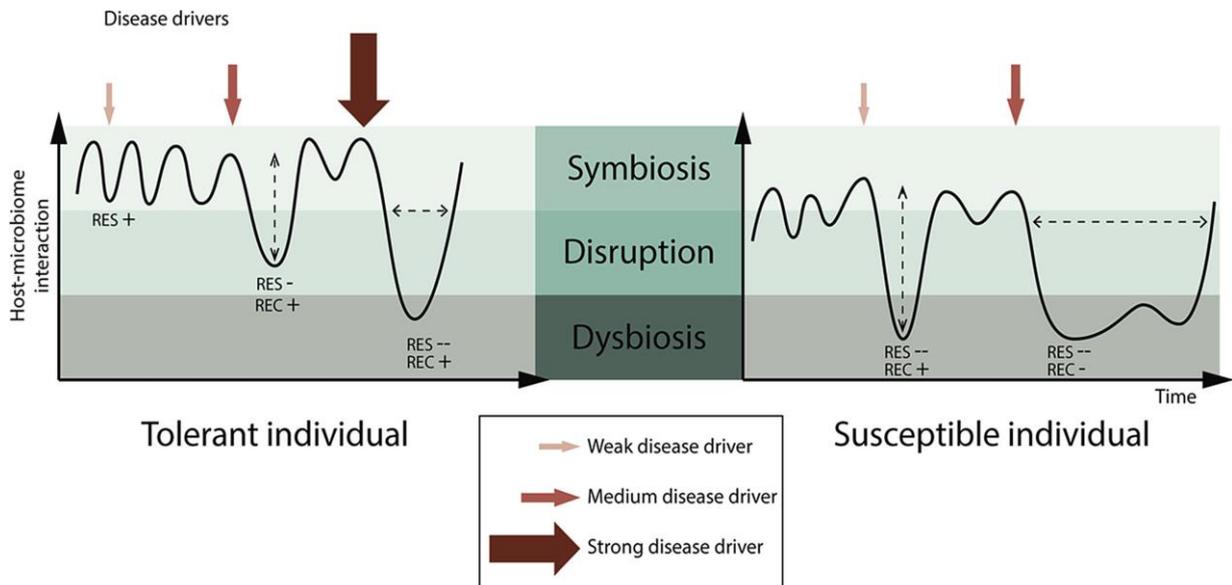
²⁶ Marsh et al., « Influence of saliva on the oral microbiota ».

²⁷ Rosier, Marsh, et Mira, « Resilience of the oral microbiota in health : mechanisms that prevent dysbiosis ».

²⁸ Benítez-Páez et al., « Microbiota diversity and gene expression dynamics in human oral biofilms ».

La résilience pourrait ainsi faire la distinction entre les individus sensibles et les individus tolérants lorsque des facteurs pathogènes sont présents. Ces derniers, en étant suffisamment forts ou persistants, peuvent entraîner des perturbations profondes du microbiote qui, suivant la résilience de l'individu, penchera plus ou moins rapidement vers un état de dysbiose.

Figure 3 : Résilience et perturbations



Source : Rosier, Marsh et Mira, « Resilience of the oral microbiota in health : mechanisms that prevent dysbiosis », 2018.

Pour qu'un écosystème puisse se maintenir, des mécanismes de rétroactions négatives doivent se mettre en place afin de réguler le surnombre bactérien. Par exemple, il a été observé que la faible présence de virus oraux pouvait être corrélée au développement de maladies parodontales. En effet, la plupart des virus oraux sont des bactériophages qui pourraient donc fournir une rétroaction négative.²⁹

Pour résumer, la cavité buccale héberge un microbiote dont la composition est riche et complexe. Son acquisition prend plusieurs années et dépend de nombreux facteurs avant d'arriver à un état stable. Plusieurs éléments perturbateurs intrinsèques et extrinsèques peuvent modifier l'équilibre du microbiote. Ce dernier a la capacité de résister au changement et de revenir à son état d'équilibre. Cependant lorsque les perturbations sont trop fréquentes ou intenses la dysbiose s'installe. C'est cette rupture de l'état d'équilibre qui sera à l'origine de la maladie parodontale.

²⁹ Wang, Gao, et Zhao, « Phage–bacteria interaction network in human oral microbiome ».

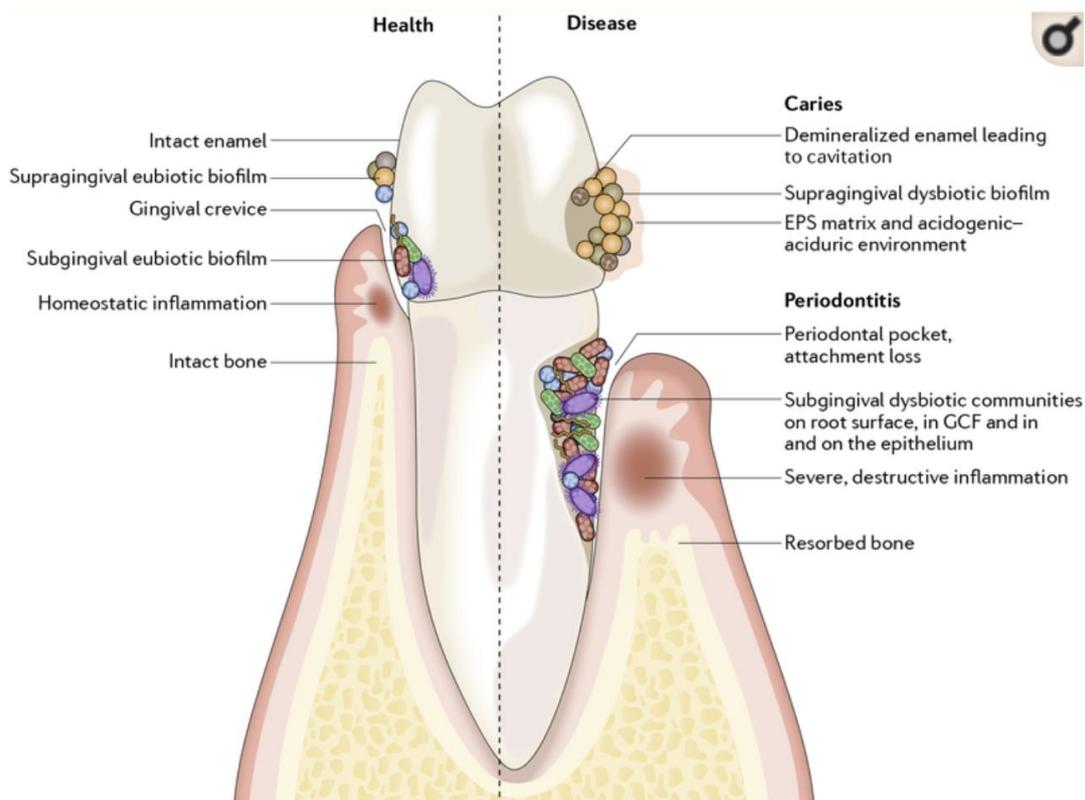
2 : Parodontite et polyarthrite rhumatoïde

2.1 La parodontite : conséquence d'une dysbiose orale ?

2.1.1 Définition et caractéristiques

La PC est une maladie inflammatoire d'origine infectieuse et multifactorielle entraînant une destruction progressive des tissus de soutien de la dent, appelés globalement le parodonte. Ce dernier est ainsi constitué du cément, de la gencive, du desmodonte ou ligament alvéolo-dentaire et de l'os alvéolaire.

Figure 4 : Colonisation du sulcus gingival par le microbiote dysbiotique



Source : Richard et al. « The oral microbiota : dynamic communities and host interactions », décembre 2018.

Sur la figure 4 ci-dessus, deux situations sont représentées :

- À gauche, la situation physiologique dans laquelle les biofilms sont symbiotiques et maintiennent un équilibre homéostatique avec l'hôte ;
- À droite, la situation pathologique ou parodontite qui survient lorsque les biofilms deviennent dysbiotiques, entraînant alors une succession de réponses inflammatoires destructrices.

La communauté bactérienne dysbiotique de la PC est retrouvée principalement au niveau du sulcus gingival, au sein duquel plusieurs micro-environnements co-existent : la surface radulaire, l'épithélium et le fluide sulculaire.

Parmi les maladies parodontales, la gingivite correspond à une inflammation réversible des tissus superficiels du parodonte sans destruction osseuse. Elle se distingue de la PC qui entraîne une destruction irréversible du parodonte profond. La PC sévère concerne 10 à 15 % de la population adulte indépendamment de l'origine ethnique ou géographique.³⁰ Plusieurs facteurs de risque sont associés à cette pathologie comme le tabac, les facteurs génétiques, le stress ou encore le diabète.

2.1.2 L'immunité au cœur du parodonte

Chez l'individu sain, le système immunitaire assure un double rôle : il protège l'hôte tout en tolérant les bactéries commensales afin de maintenir un équilibre du microbiote. Des études histologiques de sulcus sains révèlent la présence d'un infiltrat immunitaire riche en lymphocytes T, faible en lymphocytes B, d'un réseau de cellules présentatrices d'antigènes dont le but est d'orchestrer l'immunité locale ainsi qu'une abondance de neutrophiles.³¹

Chez l'individu atteint de PC, les bactéries présentes dans le biofilm dentaire produisent des toxines qui entraînent une première réaction inflammatoire : une réaction aiguë non spécifique se met en place, assurant la première ligne de défense de l'hôte.³² Lors de cette étape, les vaisseaux sanguins vont subir une dilatation et une augmentation de leur perméabilité. Ces changements permettent l'arrivée de cellules immunitaires telles que les polynucléaires neutrophiles et les macrophages au sein du tissu conjonctif. Ces cellules activent la production de cytokines pro-inflammatoires permettant notamment l'activation du système du complément. Ce dernier participe à la reconnaissance des antigènes par les anticorps pour permettre leur destruction par d'autres cellules.³³ Les macrophages et neutrophiles ont également un rôle important dans la dégradation des tissus. En effet, chez les patients atteints de PC, un nombre plus élevé de neutrophiles et macrophages sont retrouvés. Cela est associé à des taux plus élevés de métalloprotéases matricielles sécrétées par ces cellules et entraînant une dégradation de la matrice extracellulaire.³⁴ De plus, les macrophages sont capables de se différencier en ostéoclastes en réponse au TNF- α et en présence de RANKL.³⁵ Des agents pathogènes

³⁰ Jansson, « Studies on periodontitis and analyses of individuals at risk for periodontal diseases ».

³¹ Dutzan et al., « Characterization of the human immune cell network at the gingival barrier ».

³² Cochran, « Inflammation and bone loss in periodontal disease ».

³³ Dyke et Kornman, « Inflammation and factors that may regulate inflammatory response ».

³⁴ Hung et al., « Stimulatory effects of glucose and porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide on the secretion of inflammatory mediators from human macrophages ».

³⁵ Lam et al., « TNF- α induces osteoclastogenesis by direct stimulation of macrophages exposed to permissive levels of RANK ligand ».

parodontaux, tel que *P. gingivalis*, activent les macrophages et stimulent la sécrétion de médiateurs pro-inflammatoires tels que l'IL-1, le TNF- α , l'IL-6 et le PGE2 qui participent à la destruction des tissus.³⁶ Ainsi, les macrophages représentent les principaux acteurs de la destruction parodontale tant sur les tissus mous qu'au sein du tissu osseux.

Par la suite, cette première réaction inflammatoire non spécifique est renforcée par une réaction immunitaire spécifique. Cette deuxième étape permet de reconnaître les pathogènes par l'intermédiaire de leur antigène et de les marquer pour améliorer leur élimination. Cette réponse spécifique est assurée par les lymphocytes T et B qui sont spécifiques du micro-organisme à éliminer. Ils assistent ainsi les macrophages et neutrophiles dans la destruction de l'agent pathogène.

Les cellules impliquées dans la réponse immunitaire spécifique communiquent entre elles par l'intermédiaire de molécules, les cytokines, responsables d'activation cellulaire et de destruction tissulaire. Par exemple, la cytokine IL-17 produite par un sous-groupe des lymphocytes T CD4+, appelée Th17, tient un rôle important dans l'ostéoclastogénèse accélérant donc la perte osseuse associée à la PC.³⁷

Ainsi, les acteurs du système immunitaire déployés au sein du sulcus sont responsables en grande partie de la destruction des tissus parodontaux. La persistance de l'inflammation et la production des chimiokines, cytokines et enzymes qui en résulte, engendrent le développement de la maladie parodontale.

2.1.3 Perturbation de l'écosystème buccal

La plupart du temps, un équilibre homéostatique existe entre l'hôte et les communautés microbiennes. Le microbiote résident est censé concurrencer et exclure les agents pathogènes exogènes en tant que composante de la stabilité de l'écosystème, ainsi que contribuer au développement normal des tissus et du système immunitaire.³⁸

L'accumulation de biofilm sur les surfaces dentaires entraîne l'apparition d'une gingivite au bout de quelques jours. Cette état immuno-inflammatoire reste cependant contrôlé et ne compromet pas de façon permanente l'intégrité des tissus soutenant les dents. En effet, dès la reprise du brossage, la gingivite disparaît. C'est l'accumulation prolongée dans le temps des biofilms qui font passer la gingivite au stade de PC. À cette augmentation de la quantité bactérienne, s'ajoute également une

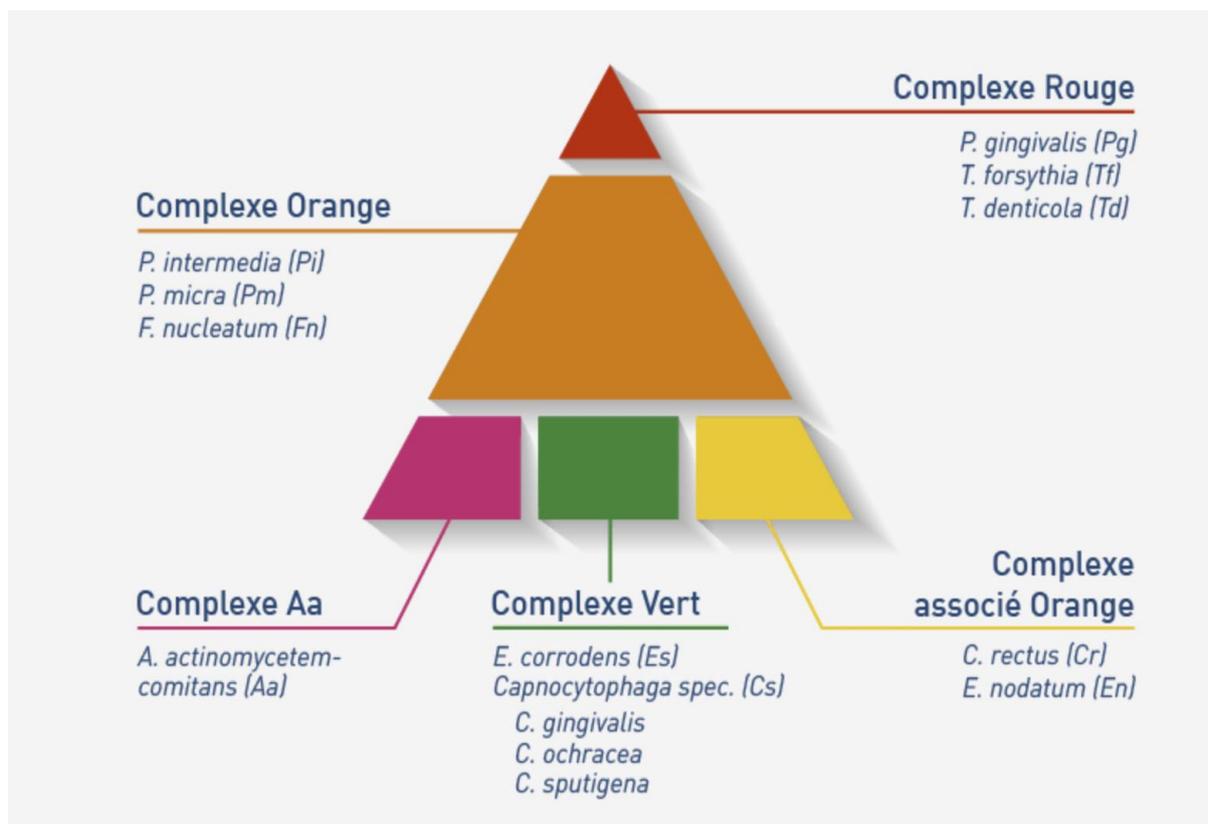
³⁶ Hung et al., « Stimulatory effects of glucose and porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide on the secretion of inflammatory mediators from human macrophages ».

³⁷ Dutzan et al., « Characterization of the human immune cell network at the gingival barrier ».

³⁸ Lamont, Koo, et Hajishengallis, « The oral microbiota : dynamic communities and host interactions ».

notion qualitative. En effet, le nombre de bactéries formant le microbiote oral n'est pas simplement accru, il est modifié fondamentalement en arborant d'autres espèces bactériennes prédominantes. Au début des années 1980, des études ont mis en évidence des changements de composition du microbiote oral entre les individus sains et ceux atteints de parodontite. La recherche pour identifier les bactéries responsables de la parodontite a abouti aux travaux de Socransky en 1998 qui ont montré que ces bactéries pouvaient être regroupées en différents complexes. Le plus important d'entre eux étant le complexe rouge composé de trois bactéries parodontogènes puissantes : *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola* et *Tannerella forsythia*.³⁹

Figure 5 : Complexes bactériens de la parodontite



Source : Hain life science, « Les complexes bactériens de Socransky », 2018.

Les complexes interagissent entre eux en sécrétant des facteurs capables de favoriser la croissance des autres. Au cours du développement de la PC, les différents complexes interviennent à des stades particuliers. Les bactéries des complexes vert, jaune, et violet sont compatibles avec la santé parodontale, ayant une capacité de protection vis-à-vis des parodontopathogènes. Certaines espèces des complexes jaune et violet sont des espèces pionnières ou colonisatrices précoces. Enfin, le

³⁹ Hajishengallis et Lamont, « Beyond the red complex and into more complexity : the polymicrobial synergy and dysbiosis (PSD) model of periodontal disease etiology ».

développement et l'entretien de la maladie sont liés aux bactéries des complexes orange et rouge. Ce sont les espèces du complexe orange qui précèdent et permettent alors la colonisation du sulcus par les espèces du complexe rouge. La PC pourrait donc être considérée comme une infection polymicrobienne et non pas simplement comme une infection opportuniste d'un seul germe.

La thèse d'une santé gingivale associée à une faible masse bactérienne principalement composée de bactéries gram-positives était soutenue, sous tendant que la PC marquait une transition du microbiote vers une majorité de bactéries gram-négatives. Cependant, d'autres études ont montré que des espèces anaérobies gram-positives pouvaient être détectées en plus grande abondance que des espèces gram-négatives dans les poches parodontales.⁴⁰

Ce concept de complexe rouge reste insuffisant pour décrire l'étiologie de la PC. D'une part, parce que cela ne prend en compte que les espèces bactériennes alors que l'environnement oral dispose de nombreux autres micro-organismes. D'autre part, il existe d'autres bactéries pathogènes à considérer, agissant en synergie avec ce complexe rouge. La PC peut alors être considérée comme une catastrophe écologique plus qu'une infection par certaines bactéries spécifiques.⁴¹

2.1.4 Synergie polymicrobienne et dysbiose

Le modèle de « synergie polymicrobienne et de dysbiose » (PSD) a été récemment formulé en rapport avec les études réalisées sur le microbiome humain afin d'expliquer la pathogenèse des maladies parodontales. Dans ce modèle, les bactéries colonisatrices s'assemblent d'abord en communautés physiologiquement compatibles. La maladie parodontale ne serait donc pas initiée par des agents pathogènes individuels mais plutôt par une communauté polymicrobienne synergique, au sein de laquelle des composants spécifiques, des combinaisons de gènes fonctionnels, permettent d'établir et de stabiliser un nouveau microbiote qualifié de dysbiotique.⁴²

La maladie parodontale est donc la résultante des interactions mutuelles entre ces communautés polymicrobiennes synergiques et une réponse inflammatoire de l'hôte dérégulée. Ainsi, le modèle PSD ne permet pas de savoir si la dysbiose déclenche l'inflammation ou inversement, mais met plutôt en évidence un processus cyclique continu dans lequel la dysbiose et l'inflammation se renforcent réciproquement et constituent ainsi le véritable moteur de la PC.

Ce concept de synergie polymicrobienne entre les membres du microbiote dysbiotique parodontal a été établi *in vivo*. Les expériences sur des modèles animaux ont montré que la combinaison des

⁴⁰ Hajishengallis et Lamont.

⁴¹ Hajishengallis et Lamont.

⁴² Lamont et Hajishengallis, « Polymicrobial synergy and dysbiosis in inflammatory disease ».

bactéries entraînant une pathogénicité plus élevée par rapport à l'infection causée par une seule espèce. En effet, il a été établi que la pathogénicité est initiée par la colonisation d'agents pathogènes clés. Par exemple, *P. gingivalis* est une bactérie opportuniste capable de provoquer directement la PC par son introduction dans la cavité buccale de modèles animaux. Même en faible nombre, elle peut augmenter la virulence de l'ensemble du microbiote. La communication entre *P. gingivalis*, les organismes commensaux et les pathogènes accessoires facilite la synergie et la transition vers la pathogénicité.⁴³ L'initiation de la PC provoquée par l'introduction de *P. gingivalis* requiert tout de même la présence systématique d'un microbiote commensal. *P. gingivalis* ne peut pas initier une PC chez les souris dépourvues de microbiote.⁴⁴ Cette bactérie est ainsi considérée comme un « pathogène clé » ayant la capacité à induire un microbiote dysbiotique.⁴⁵

D'autre part, concernant le PSD, plusieurs études ont montré que *P.g.*, *A.a.*, ou d'autres parodontopathogènes sont fréquemment retrouvés chez les individus sains, édentés ou atteints de gingivite. Ces bactéries des complexes orange et rouge cités précédemment ne sont donc que potentiellement parodontopathogènes et peuvent parfois être retrouvés simultanément en faible quantité chez des individus n'ayant pas de PC. La simple présence de ces bactéries n'est donc pas suffisante, et nécessite la présence d'autres acteurs bactériens ainsi que des conditions buccales particulières pour le développement de la pathogénicité. Il a également été remarqué que, suivant le sérotype bactérien, la virulence était différente. Ainsi, le sérotype b de *A.a.* entraîne une destruction osseuse tandis que le sérotype c est associé à la santé parodontale. Ces dernières années, de nombreuses études se sont intéressées à d'autres micro-organismes pouvant avoir un impact sur le développement de la PC tel que *Cryptobacterium curtum*, *Entamoeba gingivalis* ou encore les archées.⁴⁶

Pour conclure, certaines bactéries connues et d'autres, restant à découvrir, possèdent un pouvoir potentiellement parodontopathogène qui leur permet, via de multiples interactions et de manière progressive, de transformer le microbiote oral symbiotique en microbiote dysbiotique. Ce dernier, se développant, stimule les réponses inflammatoires permettant aux autres pathobiontes (membres opportunistes normalement sous-dominants du microbiote commensal) de devenir actifs, aggravant encore le processus pathologique.

⁴³ Lamont et Hajishengallis.

⁴⁴ Darveau, Hajishengallis, et Curtis, « *Porphyromonas gingivalis* as a potential community activist for disease ».

⁴⁵ Hajishengallis, Darveau, et Curtis, « The keystone pathogen hypothesis ».

⁴⁶ Duffau, « Le biofilm dentaire ».

2.1.5 Subversion de l'immunité de l'hôte par le microbiote dysbiotique

La présence de bactéries parodontopathogènes est indispensable à l'initiation d'une PC mais pas suffisante à son établissement et à sa progression. La réponse immunitaire de l'individu joue un rôle important. Pour se développer, le microbiote dysbiotique doit résoudre un paradoxe. En effet, l'inflammation joue un rôle crucial au sein du microbiote dysbiotique, lui permettant d'acquérir des nutriments nécessaires à son développement mais il doit, en parallèle, réguler à la baisse la réponse immunitaire de l'hôte pour sa protection. Bien que l'immunosuppression soit une stratégie d'évasion microbienne courante⁴⁷, cette tactique ne serait pas une option viable pour les bactéries inflammophiles car elle créerait un environnement non inflammatoire dépourvu des nutriments essentiels. Les bactéries associées à la PC résolvent ce paradoxe en manipulant la réponse de l'hôte de manière à dissocier l'inflammation de l'activité bactéricide.

2.1.5.1 Manipulation du complément

Le système du complément correspond à une cascade d'enzymes participant à la défense de l'hôte contre l'infection. Les protéines du complément sont souvent présentes dans le sérum, comme des précurseurs d'enzymes inactives, ou se situent à la surface cellulaire. Le système du complément relie l'immunité innée et acquise. Il permet par exemple l'augmentation de la réponse anticorps ou encore la lyse des pathogènes.

Il existe trois voies d'activation du complément : la voie classique, la voie alterne et la voie des lectines. Ces trois voies convergent vers une voie finale commune conduisant à la formation du complexe d'attaque terminal.⁴⁸ L'élément central de ces trois voies est la protéine C3 dont l'activation engendre la formation des produits d'activation C3a, C3b, C5a et les protéines de C5b à C9 qui s'assemblent pour former le complexe d'attaque terminal.

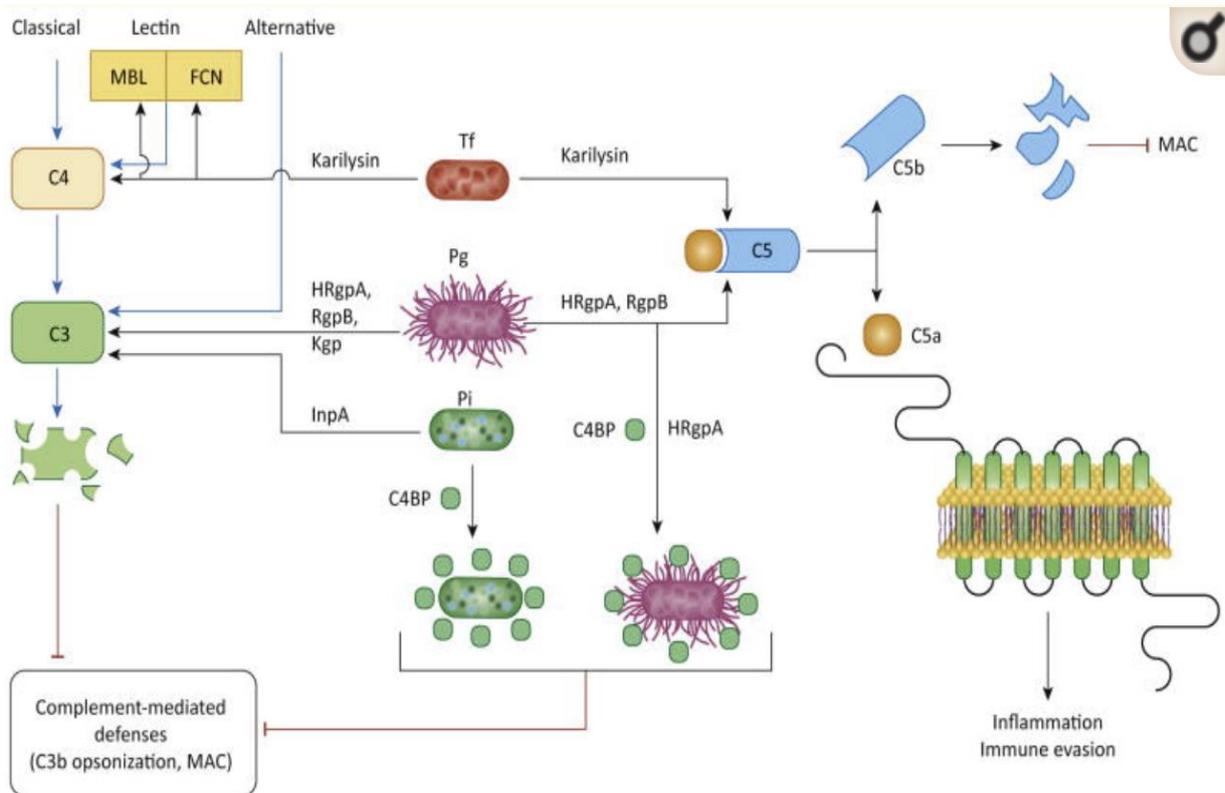
Les bactéries du microbiote dysbiotique telles que *P. gingivalis*, *T. forsythia* et *P. intermedia*, expriment des protéinases qui leur évitent la phagocytose et la mort induite par le complément. *P. gingivalis* et *P. intermedia*, par l'expression de protéinases (gingipains et InpA), dégradent le composant central C3 et inhibent ainsi les trois voies d'activation du complément. Ces protéinases ont également la capacité de cliver la protéine C5 pour libérer du C5a biologiquement actif, un composant hautement inflammatoire. L'exsudat de sérum inflammatoire qui en résulte est alors stimulé permettant l'acquisition de nutriments par les bactéries du microbiote dysbiotique. Dans un même temps, les

⁴⁷ Lamont, Koo, et Hajishengallis, « The oral microbiota : dynamic communities and host interactions ».

⁴⁸ Lamont et Hajishengallis, « Polymicrobial synergy and dysbiosis in inflammatory disease ».

protéinases détruisent le composant C5b de C5 et empêchent alors la génération du complexe d'attaque membranaire.

Figure 6 : Inhibition du système du complément



Source : Lamont et Hajishengallis, « Polymicrobial synergy and dysbiosis in inflammatory disease », 2015.

À de faibles concentrations, ces protéinases de *P. gingivalis* et *P. intermedia* activent, plutôt qu'inhibent, le complément. Une hypothèse intéressante suggère que le complément serait activé dans les premiers stades de la colonisation (quand les concentrations des protéinases restent faibles) entraînant une réponse inflammatoire nutritionnellement favorable. Dans un même temps, cela peut supprimer les bactéries sensibles au complément (principalement les espèces du microbiote eubiotique) éliminant ainsi la concurrence sur l'espace et les nutriments. Aux stades avancés du développement du biofilm, la concentration en protéinases devient suffisante pour inhiber l'activation du complément, favorisant ainsi la survie de l'ensemble du microbiote dysbiotique.⁴⁹

⁴⁹ Lamont et Hajishengallis.

2.1.5.2 Perturbations des chimiokines localisées

Les chimiokines sont des cytokines chimiotactiques qui contrôlent les motifs de migration et le positionnement des cellules immunitaires permettant leur attraction et le contrôle de leur état d'activation.

Les pathobiontes oraux tels que *Fusobacterium nucleatum* sont reconnus par les récepteurs de type Toll (TLR) sur les surfaces des cellules épithéliales, ce qui conduit à l'activation des voies de signalisation pro-inflammatoires. *P. gingivalis* peut interagir avec cette activation et provoquer une réduction ciblée de la production de chimiokines spécifiques. L'inactivation de STAT1 par *P. gingivalis* conduit à une expression réduite de CXCL10 perturbant le gradient des T helper 1 (TH1). De manière intracellulaire, *P. gingivalis* sécrète SerB, une sérine phosphatase qui déphosphoryle spécifiquement un résidu sérine de la sous-unité p65 NF- κ B entraînant une réduction de la transcription du gène IL8, le gradient de neutrophiles IL-8 s'en retrouve alors perturbé.⁵⁰

2.1.5.3 Manipulation des neutrophiles

Les neutrophiles constituent la majorité des phagocytes actifs au coeur de la poche parodontale. Dans la PC, les neutrophiles échouent à contrôler la croissance bactérienne afin de prévenir la dysbiose, malgré le maintien de leur activité et leur capacité à entraîner une réponse immunitaire.

Certaines d'études ont montré que *P. gingivalis*, *T. denticola*, *T. forsythia* et certaines autres bactéries parodontales peuvent résister à la destruction des neutrophiles par divers mécanismes en dégradant ou inactivant les molécules antimicrobiennes. L'action de *P. gingivalis* sur les neutrophiles a pu être décrite : la bactérie co-active TLR2 et C5aR dans les neutrophiles, ce qui conduit à la dégradation de la protéine MyD88, inhibant ainsi la réponse antimicrobienne protectrice des neutrophiles. Cette co-activation C5aR-TLR2 active également PI3K, qui empêche la phagocytose par l'inhibition de l'activation de RhoA et la polymérisation de l'actine.⁵¹ Et lorsque la phagocytose parvient à se faire tout de même, la signalisation PI3K supprime la maturation phago-lysosomale, empêchant ainsi la destruction des bactéries pathogènes.⁵² En parallèle, l'activation de la PI3K augmente la production de cytokines inflammatoires.

Grâce à ces caractéristiques, *P. gingivalis* induit à la fois l'inhibition des activités antimicrobiennes et l'activation de processus inflammatoires par les neutrophiles.

⁵⁰ Lamont, Koo, et Hajishengallis, « The oral microbiota : dynamic communities and host interactions ».

⁵¹ Lamont et Hajishengallis, « Polymicrobial synergy and dysbiosis in inflammatory disease ».

⁵² Lamont, Koo, et Hajishengallis, « The oral microbiota : dynamic communities and host interactions ».

2.1.5.4 Inhibition des réponses des macrophages

Les macrophages sont par rapport aux neutrophiles bien moins présents au coeur des poches parodontales (moins de 3 %). Ils ont néanmoins un rôle important dans l'élimination des bactéries parodontales ayant envahi le tissu conjonctif gingival. L'arme principale des macrophages résulte dans la production d'un radical libre cytotoxique : l'oxyde nitrique (NO).

À nouveau, *P. gingivalis* peut contrecarrer cette fonction antimicrobienne en inhibant la production de NO via un mécanisme dépendant de l'AMPc. L'activation simultanée de TLR2, C5aR et CXCR4 par *P. gingivalis* entraîne une forte augmentation de l'AMPc intracellulaire. Ce dernier permet l'activation de la protéine kinase A (PKA) et s'en suit une inhibition de l'expression du facteur de transcription nucléaire NF-KB et la glycogène synthase kinase-3 β . Ces effets inhibiteurs provoquent alors la suppression des capacités cytotoxiques dépendantes de la production NO.⁵³

Pour résumer, le développement de la PC est lié à la dysbiose. Cette dernière est initiée par certains pathogènes clés et entretenue par une synergie polymicrobienne dans un contexte particulier. De cette dysbiose découle un état immuno-inflammatoire dérégulé. Le système immunitaire et ses acteurs sont à l'origine censés protéger l'hôte des agressions extérieures. Dans le cadre de la maladie parodontale, le système immunitaire se retrouve dupé par le microbiote dysbiotique et son rôle de défense se transforme en rôle destructeur, par l'intermédiaire de cytokines et chimiokines spécialisées, aboutissant à la perte des dents dans son processus final.

⁵³ Lamont et Hajishengallis, « Polymicrobial synergy and dysbiosis in inflammatory disease ».

2.2 La polyarthrite rhumatoïde

2.2.1 Définition

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est un rhumatisme inflammatoire chronique. Il s'agit d'une pathologie touchant toutes les articulations entraînant leurs destructions progressives.

Parmi les rhumatismes inflammatoires chroniques de l'adulte, la PR est le plus fréquent avec une prévalence variant de 0,5 à 0,8 % et touche principalement les femmes.⁵⁴ Dans la plupart des cas, elle débute vers 45-50 ans mais il est fréquent d'observer un faible pic d'apparition vers 20-25 ans.

La PR est également considérée comme une maladie auto-immune étant donné qu'un dérèglement de l'immunité avec production d'auto-anticorps intervient au cours de son initiation et développement. Ce sont ces auto-anticorps, renforcés d'une inflammation permanente, qui sont néfastes à la physiologie articulaire.

Cette pathologie n'a pas d'étiologie précise et reste encore aujourd'hui mal connue. Comme toutes les maladies auto-immunes, elle n'est pas la conséquence d'une cause unique mais bien de plusieurs facteurs. Il existe néanmoins une importante composante génétique favorisant la survenue de cette pathologie. Le marqueur génétique de la PR le plus étudié et le plus significatif est une région du gène HLA-DRB1, appelé aussi « épitote partagé ».⁵⁵ Ce dernier est cependant retrouvé chez de nombreux individus qui ne développent pas cette pathologie, ce qui justifie l'existence d'une interaction entre les gènes et les facteurs environnementaux. Parmi eux, nous retrouvons le tabac, l'alimentation, les hormones ou encore les infections par certaines bactéries parodontales.

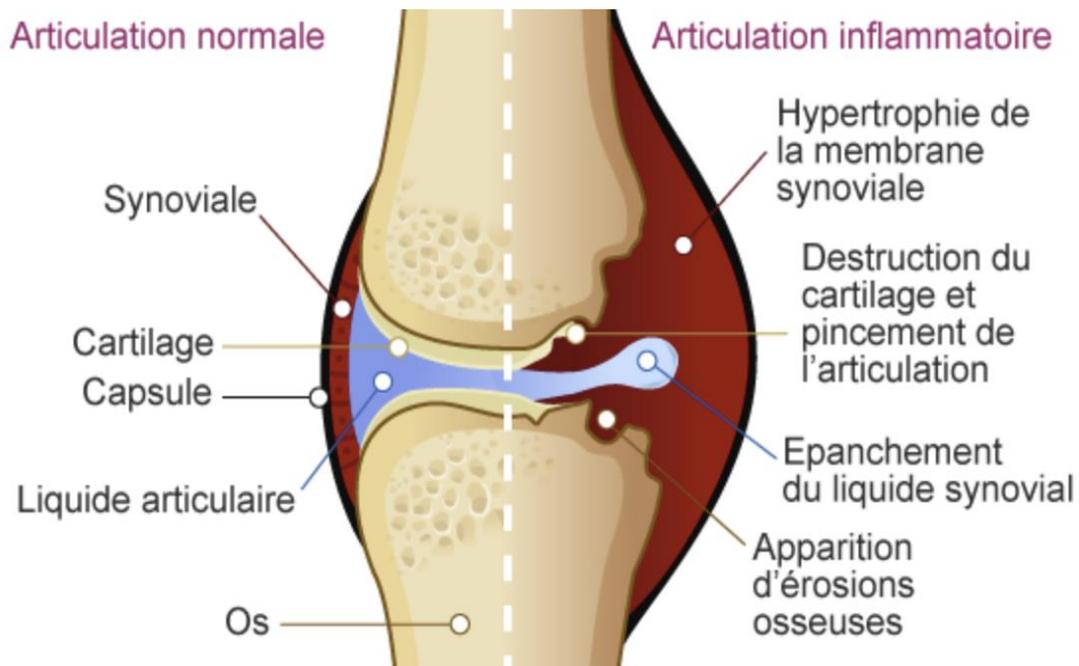
Au sein d'une articulation saine, plusieurs éléments anatomiques se distinguent :

- le cartilage qui est un tissu conjonctif recouvrant la surface articulaire, formant l'interface entre les deux pièces osseuses ;
- les os ;
- les ligaments ;
- la capsule ;
- la membrane synoviale sécrétant le liquide synovial, qui permet de lubrifier l'articulation afin de faciliter les mouvements.

⁵⁴ Holers, « Autoimmunity to citrullinated proteins and the initiation of rheumatoid arthritis ».

⁵⁵ Holers.

Figure 7 : Destructions articulaires au cours de la polyarthrite rhumatoïde



Source : Perdriger, « Articulation inflammatoire », 2019.

Chez un individu atteint de PR, une multiplication anormale des cellules de la membrane synoviale est observée provoquant ainsi son épaissement appelé « pannus synovial ». Avec la persistance de l'inflammation, l'ensemble de la structure de l'articulation subit des dommages. Le cartilage et l'os sont ainsi détruits ou érodés par les enzymes inflammatoires contenues dans le liquide synovial. Les ligaments et tendons sont également touchés, ce qui participe au développement de déformations articulaires caractéristiques. Les patients atteints de PR présentent alors un gonflement important des articulations, accompagné de douleurs et de gênes fonctionnelles dues à l'inflammation et aux lésions qui en résultent.

2.2.2 Mécanisme physiopathologique de la polyarthrite rhumatoïde : rupture de la tolérance du soi

La PR, comme la PC, résulte d'un processus inflammatoire. Cependant, son origine n'est pas infectieuse mais plutôt auto-immune. Cette maladie se décompose généralement en trois phases.

La phase 1 est asymptomatique et précède de plusieurs années les premiers symptômes d'arthrite.

La phase 2 marque le début de l'inflammation articulaire sans signe clinique.

La phase 3 correspond au développement chronique de l'inflammation articulaire avec l'apparition des premiers symptômes et son auto-entretien.

Pendant la phase 1, il est possible de détecter des auto-anticorps tels que les facteurs rhumatoïdes (FR), ainsi que les anticorps anti-protéines citrullinées (ACPA) qui peuvent être présents jusqu'à dix ans

Physiologiquement, la citrullination est nécessaire à la modification terminale de protéines de certains tissus comme l'épiderme, pour assurer le développement neurologique ou encore la régulation de gènes.⁵⁸ Cette modification altère l'antigénicité des protéines, exposant ainsi de nouveaux épitopes au système immunitaire. Ces nouveaux épitopes sont alors reconnus par des ACPA.

Ainsi, ce qui est unique à la PR n'est pas la présence de protéines citrullinées mais plutôt le développement d'une réponse auto-immune à cette modification post-traductionnelle. La PAD va cibler plusieurs protéines retrouvées dans le liquide synovial : la fibrine, la vimentine, l'alpha émolase et le collagène de type II. Ces protéines ne seront pas reconnues par le système immunitaire et seront donc considérées comme des auto-antigènes. Ces derniers, présents au sein de l'articulation, entraîneront alors une réaction auto-immune.⁵⁹

Des études sur des modèles animaux permettent de formuler l'hypothèse d'un rôle pathogène direct des ACPA. Chez la souris, le transfert d'anticorps anti-CII (collagène de type II fortement présent au sein des articulations) permet d'initier une arthrite légère. Avec l'ajout d'anticorps aux fibrinogènes citrullinés, une exacerbation du processus inflammatoire est alors observée.⁶⁰ Les anticorps contre les protéines citrullinées peuvent donc être impliqués de manière causale dans le développement de l'arthrite.

Une autre hypothèse, quant à l'origine de cette auto-immunité, pourrait être une réaction inflammatoire liée à une infection par certains pathogènes spécifiques ou non, survenant à distance des articulations, et générant des peptides citrullinés. Le fait que des ACPA soient observées tôt au cours du développement de la PR indique que l'auto-immunité pourrait être déclenchée en périphérie par des surfaces muqueuses telles que la cavité buccale, l'intestin ou les poumons. De plus, l'activation des PAD permettant la citrullination se produit dans des conditions inflammatoires ou d'apoptose cellulaire, qui sont des événements retrouvés fréquemment lors de dysbiose du microbiote qu'il soit buccal, intestinal ou pulmonaire.⁶¹

2.2.2.2 L'activation de la réaction inflammatoire

Par les mêmes mécanismes décrits que pour la PC, la présence d'un agent irritant, ici l'auto-antigène va activer la réaction immunitaire. Ces peptides citrullinés sont présentés par les cellules dendritiques et les macrophages aux lymphocytes T CD4 + naïfs, s'activant et se différenciant en lymphocytes T de

⁵⁸ Mangat et al.

⁵⁹ Jilani et Mackworth-Young, « The role of citrullinated protein antibodies in predicting erosive disease in rheumatoid arthritis : a systematic literature review and meta-analysis ».

⁶⁰ Klareskog et al., « Immunity to citrullinated proteins in rheumatoid arthritis ».

⁶¹ Klareskog et al.

type Th1 (notamment producteurs d'interféron gamma et d'IL-2) ou Th17 (notamment producteurs d'IL-17), contribuant à la production de cytokines pro-inflammatoires et à l'activation et la différenciation des lymphocytes B autoréactifs, synthétisant alors le FR et les ACPA. Ces derniers, produits par les plasmocytes locaux vont lier la fibrine citrullinée et former un complexe immun. Ce dernier va activer des cellules du système immunitaire, les LB par autorégulation et les LT chargés de la réaction inflammatoire au sein de l'articulation, créant ainsi une boucle de rétroaction positive. Ce sont les mêmes cytokines (IL-1, TNF- α ...) impliquées dans la PC qui vont agir.

Une étude récente a détecté une diminution des taux de Treg et une augmentation des niveaux de Th17 dans le sang des patients atteints de PR, démontrant ainsi un déséquilibre Th17 / Treg chez ces patients.⁶²

2.2.2.3 Destructures tissulaires suite à la persistance de l'inflammation

Sur le même principe que la destruction tissulaire parodontale, les macrophages vont sécréter des cytokines pro-inflammatoires telles que les MMPs et PGE2, et entraîner la destruction progressive du cartilage et de l'os articulaire. Ces cytokines vont permettre un rétro-contrôle positif et entretenir ainsi l'inflammation. Mais c'est surtout l'extrasation de plasma et de fibrine dans le tissu synovial due à la réaction inflammatoire qui sera la cible de la PAD. Cette fibrine nouvellement citrullinée alimentera le processus inflammatoire de façon chronique.

En plus de l'action des cytokines pro-inflammatoire, les ACPA induisent également une perte osseuse. De façon directe, en fixant la vimentine citrullinée exprimée à la surface des précurseurs ostéoclastiques, ils permettent ainsi la production de TNF- α et RANK et induisent une différenciation en ostéoclastes matures. Ou bien, de façon indirecte, en se liant aux protéines citrullinées, les ACPA forment des complexes immuns qui, dans un contexte inflammatoire, activent les récepteurs des fragments Fc des immunoglobulines exprimées sur les membranes des ostéoclastes matures.⁶³

La PR est une maladie auto-immune qui se développe chez des individus génétiquement prédisposés, chez qui la composante inflammatoire joue un rôle central tant dans l'initiation que l'exacerbation de la maladie. Les similitudes entre la PC et la PR sont nombreuses sur le plan de l'activation inflammatoire et ses conséquences de destruction tissulaire. Ce point commun est bien plus important puisqu'il semble que le microbiote oral dysbiotique agisse sur l'initiation et l'entretien de la PR.

⁶² Wang et al., « The Th17/Treg imbalance and cytokine environment in peripheral blood of patients with rheumatoid arthritis ».

⁶³ Lequerré, « Physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde ».

2.3 Inter-relation entre la parodontite et la polyarthrite rhumatoïde

Dès le début du XX^e siècle, certaines études ont permis de mettre en évidence une amélioration des symptômes des patients atteints de PR lors du traitement des infections parodontales. Aujourd'hui, il est admis que la santé bucco-dentaire et, plus précisément, le microbiote oral joue un rôle dans la progression de la PR.

Récemment, la composition d'échantillons des microbiotes oral et fécal de patients atteints de PR a été étudiée. Il résulte de ces observations que les deux microbiotes présentent chacun un état dysbiotique, résolu partiellement après le traitement de la PR.⁶⁴ L'axe bucco-intestinal est donc un acteur clé parmi les facteurs responsables de l'initiation de cette pathologie articulaire.

Chez les patients atteints de PC, il existe deux fois plus de risque de développer une PR. Réciproquement, les patients atteints de PR sont deux fois plus susceptibles de devenir édentés.⁶⁵ En 2014, une étude a démontré que le traitement parodontal d'un patient, présentant un début de PR et de PC aurait permis une guérison complète et durable.⁶⁶ Cela suggère que, dans certains cas précoces de PR, un traitement rapide de l'infection parodontale pourrait induire une régression de la maladie et éviter ainsi le développement d'une arthrite chronique et évolutive.

L'hypothèse qui semble la plus convaincante relative au rôle de la PC est celle indiquant que certaines espèces de bactéries présentes dans la cavité buccale pourraient induire une rupture de tolérance, en exerçant une activité de citrullination anormale.⁶⁷ L'auto-immunité de la PR est ainsi déclenchée ou renforcée par des bactéries orales spécifiques qui peuvent être à l'origine de maladies parodontales. La bactérie gram-négative *Porphyromonas gingivalis* est le principal suspect dans l'association entre la PC et la PR.

2.3.1 La dysbiose au cours de la polyarthrite rhumatoïde

Comme nous l'avons vu précédemment, au point 2.2.2., les ACPA peuvent être à l'origine de la réaction inflammatoire responsable de la PR. Il a été mis en évidence que la sévérité de la PR et les niveaux d'ACPA étaient en corrélation avec les réponses des anticorps dirigés contre *P. gingivalis*, bactérie clé du microbiote dysbiotique.⁶⁸ Cependant, ce n'est pas la seule impliquée dans cette maladie et il faut ne pas oublier le principe de poly-synergie microbienne évoqué en amont.

⁶⁴ Diamanti et al., « Microbiota and chronic inflammatory arthritis : an interwoven link ».

⁶⁵ du Teil Espina et al., « Talk to your gut : the oral-gut microbiome axis and its immunomodulatory role in the etiology of rheumatoid arthritis ».

⁶⁶ Salemi et al., « Could early rheumatoid arthritis resolve after periodontitis treatment only ? »

⁶⁷ Diamanti et al., « Microbiota and chronic inflammatory arthritis : an interwoven link ».

⁶⁸ du Teil Espina et al., « Talk to your gut : the oral-gut microbiome axis and its immunomodulatory role in the etiology of rheumatoid arthritis ».

Par exemple, la réponse sérologique contre *Prevotella Intermedia* a été associée à un nouvel ACPA dirigé contre cCK13-1, un peptide citrulliné de cytokératine 13 détecté dans le liquide gingival et qui présentait des réponses d'anticorps élevées chez les patients atteints de PR. Contrairement à d'autres ACPA, cet auto-anticorps n'était pas en corrélation avec une réponse sérologique contre *P. gingivalis*, ce qui suggère que des ACPA avec des spécificités différentes pourraient être associés à différents agents pathogènes parodontaux.⁶⁹ Afin de générer ces ACPA spécifiques, *P. intermedia* pourrait, par exemple, faciliter l'activité de la PAD humaine dans le parodonte par l'induction d'une inflammation locale ou bien avoir une action sur les neutrophiles activés qui sont sources d'antigènes citrullinés. Cependant, le manque d'association des anticorps anti-cCK13-1 avec la PC suggère que le liquide gingival n'est pas la seule source de cet antigène. En effet, la CK-13 est également exprimée dans les poumons et l'intestin. La citrullination de ce peptide au cœur de l'épithélium muqueux de ces organes pourrait également être liée à une dysbiose participant à la génération d'auto-anticorps dans la PR.

En 2012, une étude a analysé la composition microbienne de patients ayant une PR et de patients témoins, avec et sans PC. Les nouveaux patients atteints de PR (NORA), les patients atteints de PR chronique (CRA) et les témoins sains forment les trois groupes de cette étude.

Parmi tous les groupes analysés, les patients NORA présentaient une incidence élevée de maladie parodontale avancée. La composition et la diversité microbienne n'ont pas montré de variation significative entre tous les groupes ayant un statut de PC similaire.

Étonnamment, dans cette étude la présence et l'abondance de *P. gingivalis* n'est pas positivement associées à la PR ou aux ACPA. La bactérie étant présente chez pratiquement tous les sujets, sa proportion est directement corrélée à la gravité de la MP, quel que soit le statut de la PR.

L'étude a montré que 72 % des sujets du groupe témoin sain étaient positifs pour l'anti-*P. gingivalis* comparé à 63,3 % des patients NORA et 50 % des patients CRA. Cela peut refléter l'efficacité du système immunitaire chez les patients sains et l'incapacité de certains patients atteints de PR à développer une réponse immunologique contre *P. gingivalis*. Cependant, la sensibilité et la spécificité des tests biologiques doivent encore être affinées. Les données de l'étude restent cohérentes avec l'hypothèse dominante selon laquelle *P. gingivalis* pourrait servir de déclencheur environnemental pour la PR chez les individus sensibles.⁷⁰

En revanche, deux bactéries à Gram-négatif ont été retrouvées exclusivement dans le groupe NORA, il s'agit des espèces *P. Intermedia* et *Leptotrichia* ayant une capacité pro-inflammatoire. De plus, une bactérie à Gram-négatif strictement anaérobie, *Anaeroglobus geminatus* a été significativement

⁶⁹ Schwenzer et al., « Association of distinct fine specificities of anti-citrullinated peptide antibodies with elevated immune responses to *prevotella intermedia* in a subgroup of patients with rheumatoid arthritis and periodontitis ».

⁷⁰ Scher et al., « Periodontal disease and the oral microbiota in new-onset rheumatoid arthritis ».

corrélée avec les titres sériques de RF et d'ACPA. Cela suggère le rôle potentiel de ces trois bactéries dans l'initiation de la PR.⁷¹

Une autre étude, réalisée en 2015, a analysé des échantillons fécaux, dentaires et salivaires de patients atteints de PR observant une dysbiose tant au niveau oral qu'intestinal par rapport aux individus sains. Parmi les espèces à Gram-négatif, l'étude confirme que le microbiote des patients atteints de PR est enrichi en espèces *Prevotella* et *Leptotrichia*. L'espèce *Haemophilus* était, quant à elle, sous-représentée dans les compartiments oraux et intestinaux. Parmi les espèces à Gram-positif, l'étude montre une plus grande abondance de *Lactobacillus salivarius* dans les microbiotes des patients atteints de PR.⁷² De plus, la bactérie *Cryptobacterium Curtum* à Gram-positif a été identifiée comme l'espèce prédominante dans le microbiome des patients atteints de PR.⁷³ Cette observation est intéressante puisque *C. Curtum* a la capacité de citrulliner l'arginine libre. Cependant, son rôle peut être controversé puisque les ACPA ciblent les protéines citrullinées et non la citrulline libre.

Récemment, une étude a comparé le microbiote de patients atteints de PR et de patients atteints d'arthrose, afin de déterminer une corrélation spécifique avec le côté auto-immun de la PR. Les résultats démontrent que les profils de microbiotes retrouvés pour la PR sont similaires à ceux de l'arthrose. Contrairement aux études précédentes, aucune corrélation n'a été observée entre les taux sériques d'ACPA et l'abondance de bactéries associées à la PR, telles que *P. gingivalis*, *A. germinatus*, *Haemophilus* ou *Aggregatibacter*. Il est possible que la production d'ACPA induite par les bactéries soit plus présente au début de la maladie et devienne de moins en moins importante au fur et à mesure que la production d'auto-anticorps est établie dans les sites articulaires.

De plus, une sous-représentation des espèces *Porphyromonas*, *Prevotella* et *Treponema* a été observée chez les patients atteints de PR ayant une PC par rapport aux patients souffrant d'arthrose avec PC. Cette différence pourrait être due aux diverses méthodes utilisées ou aux populations échantillonnées. Mais cela pourrait être également lié aux effets des traitements de la PR, en particulier des agents qui exercent des propriétés antimicrobiennes puisque la dysbiose du microbiote observée au cours de la PR non traitée semble être partiellement inversée avec les thérapies de fond.⁷⁴

⁷¹ Scher et al.

⁷² Zhang et al., « The oral and gut microbiomes are perturbed in rheumatoid arthritis and partly normalized after treatment ».

⁷³ Lopez-Oliva et al., « Dysbiotic subgingival microbial communities in periodontally healthy patients with rheumatoid arthritis ».

⁷⁴ Mikuls et al., « The subgingival microbiome in patients with established rheumatoid arthritis ».

Au vu des résultats de ces études, bien qu'il soit impossible de décrire précisément un microbiote dysbiotique particulier associé à la PR, nous pouvons affirmer qu'il existe néanmoins une perturbation du microbiote oral quasi systématique au cours de cette pathologie en l'absence de traitement de fond. La dysbiose est donc considérée comme un moteur essentiel dans la perpétuation de l'inflammation et la rupture de la tolérance aux protéines citrullinées.⁷⁵

Enfin, il est intéressant de noter que *P. gingivalis*, bien que parfois sous-représentée dans le microbiote oral de certaines études, semble être capable de provoquer des réponses inflammatoires créant un environnement propice à la persistance des bactéries dysbiotiques d'une part. Et permettant une accumulation de protéines citrullinées dans les tissus gingivaux d'autre part. Cela fait de *P. gingivalis* une bactérie clé dans la pathogénèse de la PR.

2.3.2 Porphyromonas gingivalis et la PAD

Une enzyme produite par *P. gingivalis* a été découverte comme étant la pierre angulaire entre la PC et la PR. Il s'agit de l'enzyme peptidyl-arginine deiminase de *P. gingivalis* (PPAD), la seule enzyme PAD produite par un microorganisme jusqu'à présent.⁷⁶ Dans plusieurs études, il a été démontré que les anticorps dirigés contre le PPAD étaient en corrélation avec la PR, traduisant ainsi l'importance d'un rôle joué par cette enzyme au cours de la maladie.⁷⁷ La PAD de *P. gingivalis* n'est pas entièrement homologue à la PAD humaine, elle est active à un pH plus élevé et ne nécessite pas de calcium pour être activée. Cependant, sur le même principe que la PAD humaine, elle conduit à une modification post-traductionnelle irréversible des résidus arginine en résidus citrullines, modifiant alors la structure des protéines.⁷⁸ La PPAD est capable de citrulliner les protéines de l'enveloppe cellulaire de *P. gingivalis* et de modifier également les protéines de l'hôte.

Dans une étude de 2014, des mutants de *P. gingivalis* déficients en PPAD et des souches de type sauvage ont été utilisés pour infecter des souris chez lesquelles l'arthrite était induite expérimentalement. Une production d'auto-anticorps et des dommages articulaires plus sévères ont été observés chez les souris infectées par la souche de type sauvage par rapport aux souris infectées par des mutants de *P. gingivalis* déficients en PPAD.⁷⁹ En effet, par le biais de cette PAD, *P. Gingivalis*

⁷⁵ Holers, « Autoimmunity to citrullinated proteins and the initiation of rheumatoid arthritis ».

⁷⁶ Gabarrini et al., « Conserved citrullinating exoenzymes in porphyromonas species ».

⁷⁷ Shimada et al., « Expression of anti-Porphyromonas gingivalis peptidylarginine deiminase immunoglobulin G and peptidylarginine deiminase-4 in patients with rheumatoid arthritis and periodontitis ».

⁷⁸ Koziel, Mydel, et Potempa, « The link between periodontal disease and rheumatoid arthritis : an updated review ».

⁷⁹ Gully et al., « Porphyromonas gingivalis peptidylarginine deiminase, a key contributor in the pathogenesis of experimental periodontal disease and experimental arthritis ».

est responsable d'une accumulation de protéines citrullinées. De plus, la PPAD constituerait elle-même un puissant antigène puisqu'elle subirait une autocitrullination. La spectrométrie de masse révèle une citrullination de 7 des 18 arginines de sa chaîne polypeptidique.⁸⁰

Deux mécanismes permettent à la PPAD de jouer un rôle dans l'étiologie de la PR :

- L'activité protéolytique des gingipaïnes de *P. gingivalis* qui permettent l'exposition des résidus d'arginine carboxyle terminaux, qui sont les cibles préférentielles du PPAD.⁸¹ Cette citrullination des peptides clivés est à la base de la génération de néo-épitopes. Ces derniers étant des épitopes pour lesquels une tolérance immunitaire n'a pas encore été développée par l'hôte, déclenchant ainsi une réponse auto-immune.
- Le mimétisme moléculaire : les auto-anticorps dirigés contre l' α -énolase citrullinée par la PAD humaine réagissent de façon croisée avec l' α -énolase citrullinée de *P. gingivalis*. Au total, ce sont six peptides citrullinés de *P. gingivalis* qui ont été identifiés comme étant reconnus par les ACPA dérivés de la PR.⁸²

De plus l'environnement inflammatoire chronique créé par la dysbiose peut entraîner une activation continue de la PAD humaine.⁸³ Ainsi, l'inflammation peut induire la formation de différents types de protéines citrullinées se rajoutant à celles présentes naturellement dans l'épithélium parodontal non inflammé, provoquant une charge accrue de citrullination. Parmi les protéines citrullinées du tissu gingival, nombreux composants structurels des articulations sont retrouvés, tel le collagène, expliquant le chevauchement entre les peptides citrullinés parodontaux et tous les principaux auto-antigènes de l'articulation qui sont reconnus par les ACPA dans la PR.⁸⁴

Pour résumer, chez un patient ayant une prédisposition génétique avec la présence de « l'épitope partagé » sur les gènes codants pour les molécules HLA, l'augmentation de la citrullination sous l'influence de *P. gingivalis* provoque une rupture de tolérance aux antigènes citrullinés endogènes. Ainsi, il y aurait une perte de tolérance aux peptides citrullinés spécifiques générés par *P. gingivalis* au site de l'inflammation gingivale, suivie par une propagation d'autres protéines hôtes citrullinées dans

⁸⁰ Koziel, Mydel, et Potempa, « The link between periodontal disease and rheumatoid arthritis : an updated review ».

⁸¹ Koziel, Mydel, et Potempa.

⁸² Li et al., « Autoantibodies from single circulating plasmablasts react with citrullinated antigens and porphyromonas gingivalis in rheumatoid arthritis ».

⁸³ du Teil Espina et al., « Talk to your gut : the oral-gut microbiome axis and its immunomodulatory role in the etiology of rheumatoid arthritis ».

⁸⁴ Schwenger et al., « Association of distinct fine specificities of anti-citrullinated peptide antibodies with elevated immune responses to prevotella intermedia in a subgroup of patients with rheumatoid arthritis and periodontitis ».

l'articulation inflammée. Cette réponse immunitaire auto-entretenu entraînerait alors l'inflammation chronique et destructrice qui caractérise la PR.

2.3.3 Le Rôle des neutrophiles

Le microbiote oral contribue également à l'auto-immunité par un mécanisme impliquant les neutrophiles. Ils agissent comme une première ligne de défense dans les maladies parodontales et sont d'importants régulateurs de l'immunité innée et adaptative.

Certaines fonctions aberrantes des neutrophiles ont été observées dans l'initiation et la pathogenèse de maladies auto-immunes, telles que la PR.⁸⁵ En effet, un recrutement et une activation accrues des neutrophiles dans le liquide synovial peuvent être observés aux premiers stades de la maladie.⁸⁶ Parallèlement, ces événements sont présents dans la PC où il a été suggéré que les neutrophiles sont des acteurs clés dans l'initiation et la perpétuation de l'inflammation du tissu gingival.⁸⁷

Un des mécanismes importants de l'action des neutrophiles a récemment été repéré comme participant à l'auto-immunité dans la PR. Il s'agit du mécanisme de libération des neutrophil extracellular traps (NET), processus également appelé NETose. Le NET correspond à des filaments extracellulaires de chromatine (association d'ADN et d'histones) décondensée recouverts par de nombreux peptides anti-microbiens. La NETose correspond donc à la libération, après la lyse d'un neutrophile, du NET formant des pièges pour les micro-organismes ciblés.⁸⁸

La citrullination des histones, catalysée par PAD4, abondante chez les neutrophiles, semble être une étape importante dans la NETose et les histones citrullinées sont externalisées au cours du NET.⁸⁹

La formation du NET induit des réponses pro-inflammatoires au niveau des fibroblastes de type synoviocytes (FLS) via la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires, telles que l'IL-8, augmentant la NETose et amplifiant ainsi l'exposition aux protéines citrullinées. De plus, lorsque les PAD humaines sont libérées dans l'espace extracellulaire riche en calcium après un événement NETose, elles ont tendance à exercer une fonction de citrullination accrue et aberrante.⁹⁰

⁸⁵ du Teil Espina et al., « Talk to your gut : the oral-gut microbiome axis and its immunomodulatory role in the etiology of rheumatoid arthritis ».

⁸⁶ Khandpur et al., « NETs are a source of citrullinated autoantigens and stimulate inflammatory responses in rheumatoid arthritis ».

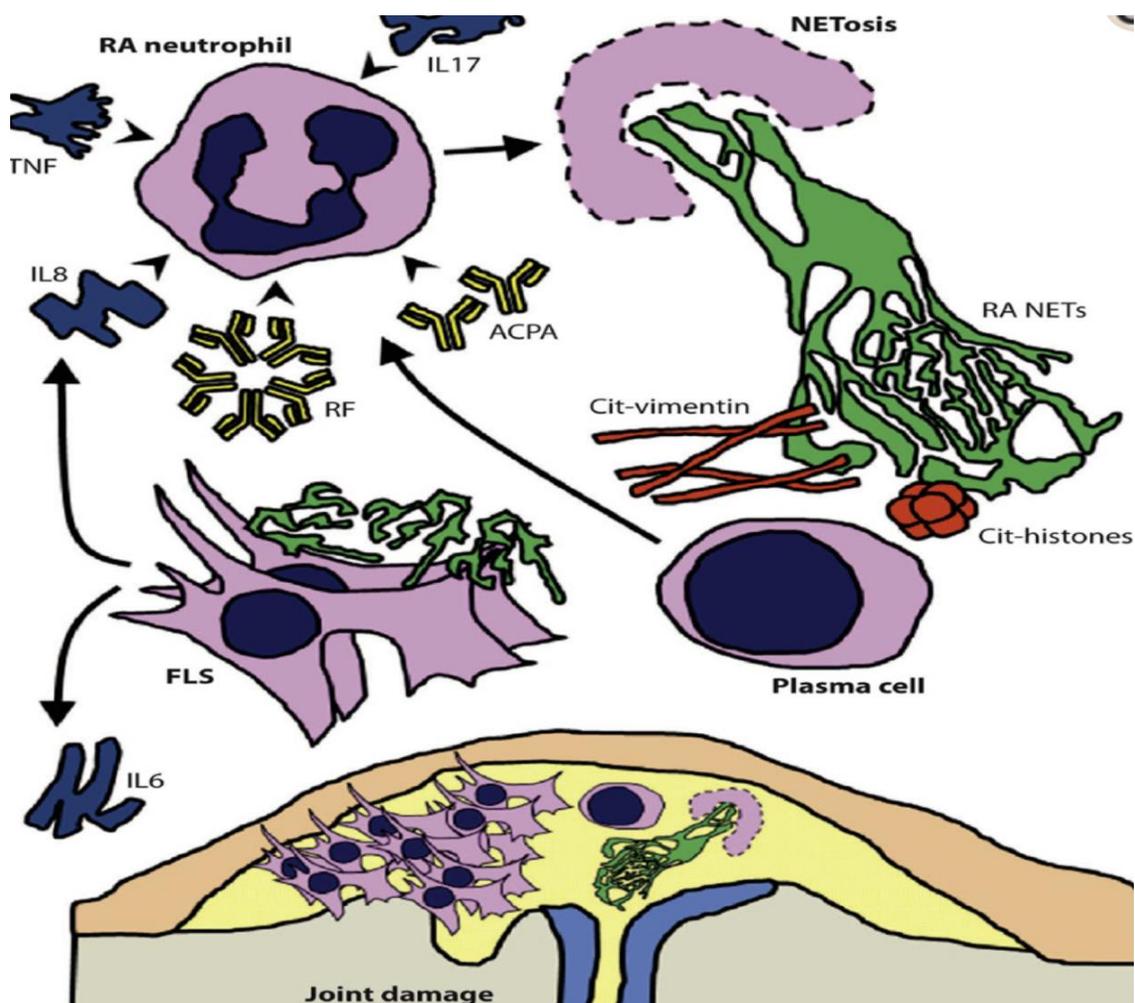
⁸⁷ Lakschevitz, Aboodi, et Glogauer, « Oral neutrophil transcriptome changes result in a pro-survival phenotype in periodontal diseases ».

⁸⁸ Farrera et Fadeel, « Macrophage clearance of neutrophil extracellular traps is a silent process ».

⁸⁹ Khandpur et al., « NETs are a source of citrullinated autoantigens and stimulate inflammatory responses in rheumatoid arthritis ».

⁹⁰ Romero et al., « Immune-mediated pore-forming pathways induce cellular hypercitrullination and generate citrullinated autoantigens in rheumatoid arthritis ».

Figure 9 : rôle du NETose au cours de la polyarthrite rhumatoïde



Source : Khandpur, Carmona-Rivera et Vivekanandan-Giri, « NETs are a source of citrullinated autoantigens and stimulate inflammatory responses in rheumatoid arthritis », 2013.

La libération du NET dans l'environnement extracellulaire entraîne donc une exposition chronique aux protéines citrullinées pouvant ainsi créer une nouvelle source potentielle d'autoantigènes chez des hôtes génétiquement sensibles. De nombreux autoanticorps dirigés contre les histones citrullinées H4, H2A et H2B sont couramment retrouvés chez les patients atteints de PR, puisqu'elles représentent 70 % des protéines du NET. Ainsi, la plus forte réactivité des cellules B synoviales productrices d'ACPA se retrouve dirigée vers les histones citrullinées.⁹¹

Une NETose accrue a pu être observée dans le liquide synovial des patients atteints de PR⁹² mais celle-ci reste un processus physiologique et hautement régulé. En effet, la NETose peut jouer un rôle dans

⁹¹ Corsiero et al., « Single cell cloning and recombinant monoclonal antibodies generation from RA synovial B cells reveal frequent targeting of citrullinated histones of NETs ».

⁹² Khandpur et al., « NETs are a source of citrullinated autoantigens and stimulate inflammatory responses in rheumatoid arthritis ».

la PR en générant des histones citrullinées et d'autres antigènes citrullinés tel que la vimentine, ainsi qu'en induisant la production de cytokines, des chimiokines pro-inflammatoires. Cependant, les NET ne peuvent expliquer l'hypercitrullination que l'on retrouve dans l'articulation de la PR. De plus, certaines études remettent en cause l'action des PAD libérées dans l'espace extracellulaire après la NETose.

Ce mécanisme d'hypercitrullination trouve une explication via l'action membranolytique de deux protéines de l'hôte : la perforine et la MAC. Ces dernières induisent l'afflux brusque de calcium par les pores créés dans les membranes des neutrophiles. Cela conduit à une hyperactivation des enzymes PAD et donc une hypercitrullination ultérieure.⁹³ Ces deux voies membranolytiques à médiation immunitaire sont activées en réponse à une grande variété d'agents pathogènes suggérant à nouveau que les événements infectieux et inflammatoires jouent un rôle dans le déclenchement des réponses immunitaires aux protéines citrullinées.

Sur le même principe de lyse membranaire, une étude sur A.a, a mis en évidence que la toxine bactérienne LtxA provoque une lyse de la membrane des neutrophiles, conduisant au scénario d'hypercitrullination.⁹⁴ Une corrélation entre le LtxA et la PR a été démontrée, étant donné que les anticorps anti-LtxA étaient associés aux titres sériques ACPA chez les patients atteints de PR.⁹⁵ L'infection par ces bactéries leucotoxiques peut ainsi fournir le contexte inflammatoire incitant le déclenchement de la cascade immunitaires et aboutissant à la production d'ACPA. A.a est donc identifié comme un puissant inducteur de l'hypercitrullination cellulaire. Cependant, les études présentent des limites et ne parviennent pas à démontrer si A.a peut induire une réponse ACPA in vivo.⁹⁶

De plus, une bactérie, évoquée à plusieurs reprises, s'est révélée inhiber l'apoptose des neutrophiles⁹⁷ et augmenter la sécrétion épithéliale d'IL-8. Il s'agit de *P. gingivalis* qui stimule la production d'IL-8 par les cellules épithéliales orales via les molécules AI-2 (molécule du quorum sensing)⁹⁸ et donc la migration des neutrophiles vers les tissus parodontaux. Par l'intermédiaire de ses LPS, elle prolonge la durée de vie des neutrophiles pouvant conduire à une réponse immunitaire augmentée et persistante : une

⁹³ Uriarte, Edmisson, et Jimenez-Flores, « Human neutrophils and oral microbiota : a constant tug-of-war between a harmonious and a discordant coexistence ».

⁹⁴ König et al., « *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*-induced hypercitrullination links periodontal infection to autoimmunity in rheumatoid arthritis ».

⁹⁵ König et al.

⁹⁶ König et al.

⁹⁷ Murray et Wilton, « Lipopolysaccharide from the periodontal pathogen *Porphyromonas gingivalis* prevents apoptosis of HL60-derived neutrophils in vitro ».

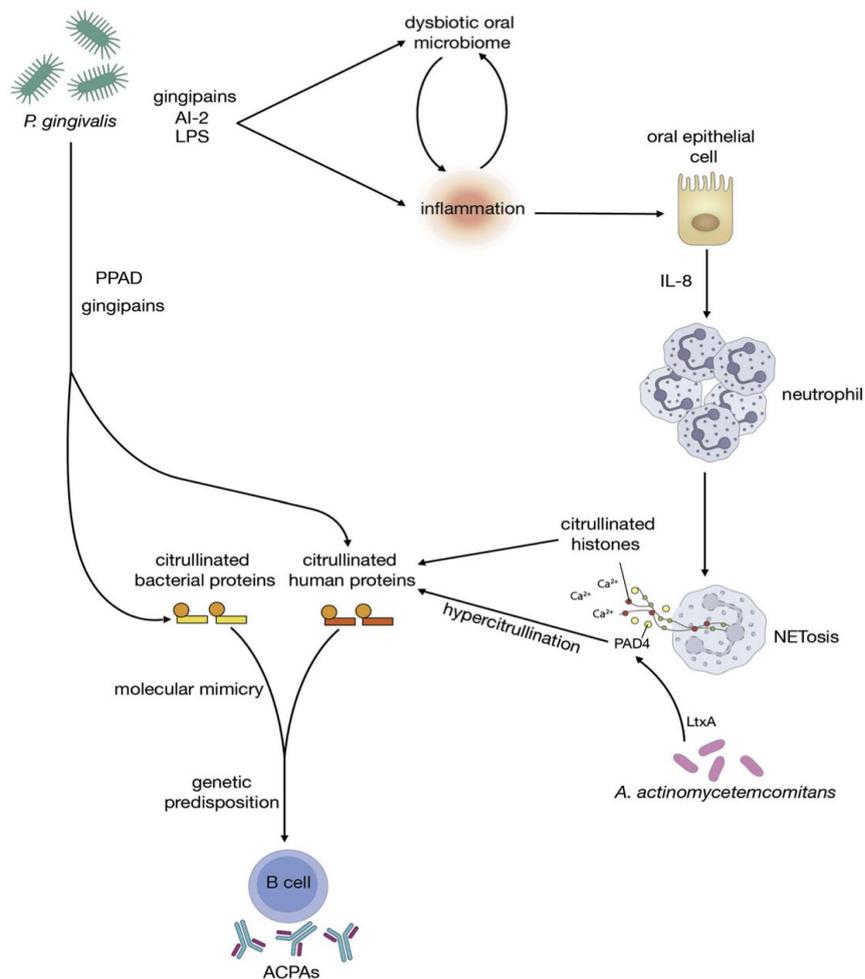
⁹⁸ du Teil Espina et al., « Talk to your gut : the oral-gut microbiome axis and its immunomodulatory role in the etiology of rheumatoid arthritis ».

condition idéale pour le déclenchement d'une réaction auto-immune. De même, une récente étude a mis en évidence deux autres agents pathogènes oraux, *P. stomatis* et *F. alocis*, qui manipulent les fonctions des neutrophiles à travers différents mécanismes pour favoriser leur recrutement et perpétuer l'inflammation.⁹⁹

Ainsi, ce sont plusieurs membres de la communauté bactériennes du microbiote dysbiotique orale qui peuvent jouer un rôle plus ou moins important dans le déclenchement d'une hypercitrullination aboutissant à la production des ACPA.

Le schéma ci-dessous résume l'ensemble des mécanismes évoqués en amont qui mènent à une hypercitrullination des protéines au cœur du tissu parodontal.

Figure 10 : Interactions bactériennes au cours de la polyarthrite rhumatoïde



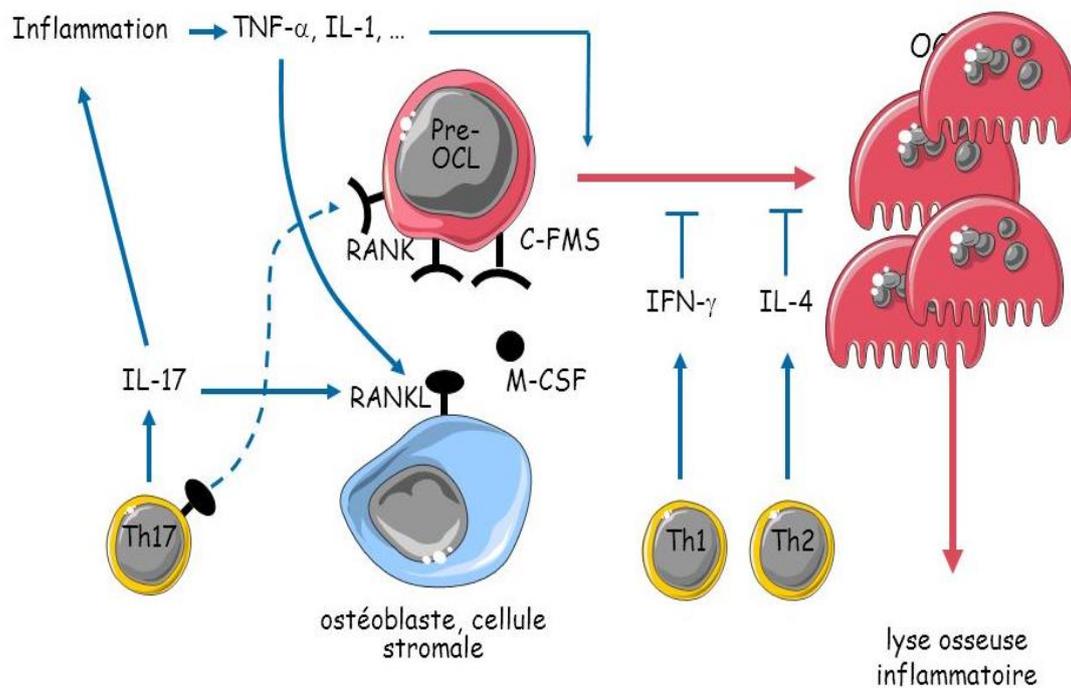
Source : du Teil Espina et al., « Talk to your gut : the oral-gut microbiome axis and its immunomodulatory role in the etiology of rheumatoid arthritis », 2018.

⁹⁹ Vashishta et al., « Putative Periodontal Pathogens, *Filifactor alocis* and *Peptoanaerobacter stomatis*, Induce Differential Cytokine and Chemokine Production by Human Neutrophils ».

2.3.4 Induction de la réponse Th17

Outre l'activation directe ou indirecte de la citrullination, le microbiote oral dysbiotique influence d'autres processus impliquant l'immunité adaptative médiée par les lymphocytes T. Ces derniers ont été corrélés à une inflammation chronique et à des lésions osseuses dans les articulations de la PR.¹⁰⁰ Les cellules Th17 font partie d'un sous-ensemble de cellules T CD4+ produits de façon normale lors des infections bactériennes ou fongiques. Elles ont été associées à des lésions articulaires via des mécanismes tels que la surproduction des cytokines pro-inflammatoires, une réactivité avec des antigènes dérivés des articulations, ainsi qu'une activation accrue des ostéoclastes intervenant dans la résorption osseuse. Les cellules Th17, par la production d'IL-17, induisent l'expression du facteur RANKL sur les cellules mésenchymateuses supportant l'ostéoclastogénèse (fibroblastes et ostéoblastes), tout en activant simultanément l'inflammation locale, conduisant ainsi à la libération de cytokines inflammatoires telles que IL-1, IL-6 et TNF α , qui améliorent encore l'expression du signal RANKL. Inversement, des cytokines telles que IFN γ , IL-12 ou encore IL-4, libérées par d'autres sous-ensembles des T CD4+ ont des effets inhibiteurs sur la différenciation des ostéoclastes.¹⁰¹

Figure 11 : Mécanisme de la perte osseuse inflammatoire



Source : Blin et Wakkach, « Interactions entre les systèmes immunitaire et osseux ».

¹⁰⁰ de Vries et al., « Genes critical for developing periodontitis : lessons from mouse models ».

¹⁰¹ Moutsopoulos et al., « P. gingivalis promotes Th17 inducing pathways in chronic periodontitis ».

Ces cellules Th17 sont fortement représentées dans la cavité buccale. En effet, il a été montré qu'une expression accrue de l'IL-17 dans la PC sévère était en corrélation avec l'augmentation des lésions tissulaires. Nous pouvons donc supposer que les changements de microbiote associés à la PC peuvent entraîner la production d'IL-17 et la génération de cellules Th17 pathogènes.

Pour soutenir cette différenciation des Th17, deux mécanismes sont possibles :

- L'exposition à *P. gingivalis* conduit à la génération de cytokines soutien de Th17 telles que IL-1 β , IL-6 et IL-23.
- La dégradation différentielle des cytokines. Via ses gingipaïnes, *P. gingivalis* va dégrader certains facteurs du système immunitaire. Par exemple, la cytokine IL-1 β , capable d'aider à la différenciation des réponses Th17, est la plus résistante au clivage de *P. gingivalis*.¹⁰²

De plus, il a été confirmé que, chez des souris atteintes d'arthrite, l'induction de la PC par *P. gingivalis* et une autre bactérie à Gram-négatif, *Prevotella nigrescens*, entraînerait une augmentation de la présence de cellules Th17 dans les ganglions lymphatiques drainant les articulations arthritiques ainsi qu'une aggravation des symptômes.¹⁰³ Ces deux agents pathogènes oraux permettent une réponse Th17 orientée par IL-1 grâce à la stimulation des Toll Like Receptor 2 des cellules présentatrices d'antigènes. De plus, *P. nigrescens* semble être un puissant suppresseur de la production d'IL-4, cytokine inhibant la formation d'ostéoclastes, en modulant à la baisse les réponses Th2.¹⁰⁴

2.3.5 Translocation microbienne aux articulations

Nous avons montré en amont le rôle que certaines bactéries du microbiote oral dysbiotique pouvaient avoir sur l'immunité de l'hôte ayant un impact tant au niveau de l'initiation que de la perpétuation de la PR. Ce rôle, elles l'exercent en périphérie au niveau du parodonte mais elles peuvent également agir directement sur le site d'intérêt de la PR : les articulations. Nous allons donc maintenant développer un élément important, celui de la translocation bactérienne.

La cavité buccale n'est pas le seul site où les bactéries orales peuvent exercer une activité pathogène. En effet, la translocation de bactéries orales dans d'autres compartiments du corps est mise en évidence par certaines études.¹⁰⁵ Cependant, les mécanismes utilisés par ces bactéries pour migrer n'ont pas été totalement élucidés et plusieurs hypothèses ont été mises en avant.

¹⁰² Moutsopoulos et al.

¹⁰³ Aquino et al., « Periodontal pathogens directly promote autoimmune experimental arthritis by inducing a TLR2- and IL-1–driven Th17 response ».

¹⁰⁴ Aquino et al.

¹⁰⁵ Mougeot et al., « Porphyromonas gingivalis is the most abundant species detected in coronary and femoral arteries ».

La première hypothèse est que l'entrée des bactéries orales se fait directement dans la circulation sanguine. C'est notamment le cas au cours d'actes quotidiens tel que le brossage, la mastication ou encore lors d'une visite chez le dentiste avec la réalisation d'un détartrage.¹⁰⁶ Cette pénétration bactérienne dans la circulation systémique semble être aggravée dans des conditions inflammatoires, telles que la PC, en raison d'une prolifération et d'une dilatation plus élevées des vaisseaux sanguins. Récemment, une étude a montré que des bactéries orales pouvaient être retrouvées dans le foie et la rate de souris chez qui une parodontite était induite expérimentalement. Cette dissémination bactérienne systémique s'est arrêtée après avulsion des dents suggérant que les bactéries parodontales peuvent se disséminer au sein d'organe d'autant plus lors d'épisodes inflammatoires comme la PC.¹⁰⁷

La seconde hypothèse est l'utilisation de certaines cellules de l'hôte comme moyen de transport au niveau de la circulation sanguine. Ainsi, *P. gingivalis* a la capacité de survivre intracellulairement dans plusieurs types de cellules, tels que les macrophages et les cellules dendritiques, qui peuvent tous deux pénétrer par la suite dans la circulation sanguine et ont le potentiel de disséminer des bactéries dans tout le corps.¹⁰⁸

Ce phénomène de translocation bactérienne présente un intérêt particulier dans le contexte de la PR puisque des mécanismes d'activation immunitaire et une inflammation locale peuvent se produire en réponse à la présence de bactéries orales ou de leurs composants dans les articulations synoviales.¹⁰⁹ Plusieurs études ont permis de corroborer cette hypothèse. En effet, les ADN des espèces *P. gingivalis*, *P. intermedia* et *T. denticola* ont été fréquemment retrouvés dans le liquide synovial de patients atteints de PR et ayant une PC.¹¹⁰ Une autre étude a mis en évidence la présence de *T. forsythensis* dans le liquide synovial.¹¹¹ Fait important, la présence d'ADN de bactéries orales dans les articulations synoviales s'est avérée associée à une exacerbation de l'arthrite.¹¹² Cette concentration d'ADN semble plus élevée dans le liquide synovial par rapport au sérum, ce qui indique que l'inflammation de

¹⁰⁶ Parahitiyawa et al., « Microbiology of odontogenic bacteremia : beyond endocarditis ».

¹⁰⁷ Tsukasaki et al., « Host defense against oral microbiota by bone-damaging T cells ».

¹⁰⁸ Carrion et al., « Microbial carriage state of peripheral blood dendritic cells (DCs) in chronic periodontitis influences DC differentiation, atherogenic potential ».

¹⁰⁹ Chukkapalli et al., « Periodontal bacterial colonization in synovial tissues exacerbates collagen-induced arthritis in B10.RIII mice ».

¹¹⁰ Martinez-Martinez et al., « Detection of periodontal bacterial DNA in serum and synovial fluid in refractory rheumatoid arthritis patients ».

¹¹¹ Moen et al., « Synovial inflammation in active rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis facilitates trapping of a variety of oral bacterial DNAs ».

¹¹² Chukkapalli et al., « Periodontal bacterial colonization in synovial tissues exacerbates collagen-induced arthritis in B10.RIII mice ».

l'articulation touchée par la PR favoriserait l'accumulation d'ADN bactériens oraux.¹¹³ Cependant, il n'a pas été démontré que la présence de bactéries orales dans l'articulation enflammée était une cause ou un résultat de l'inflammation ou les deux.

Bien que la translocation de cellules bactériennes orales viables dans le compartiment articulaire des patients atteints de PR semble plausible, toutes les études semblent dans l'incapacité de récupérer des micro-organismes viables des tissus synoviaux. Ce serait donc seulement le transport de composants bactériens qui permettrait d'expliquer la présence de matériel génétique de *P. gingivalis* et d'autres bactéries orales dans les articulations des patients atteints de PR.¹¹⁴

Nous l'avons vu, *P. gingivalis*, par l'intermédiaire de sa PAD, est un pathogène capable d'une haute citrullination dans les tissus gingivaux. Ces petites citrullinés peuvent également subir une translocation vers les articulations. En effet, chez les patients atteints de PR, il est supposé que des complexes immuns circulants contenant du fibrinogène citrulliné peuvent pénétrer dans l'articulation et dans le tissu synovial activant plus efficacement les macrophages grâce à l'activation synergique des récepteurs TLR4 et Fc.¹¹⁵

La translocation des bactéries orales et de leurs produits dérivés vers les articulations sont donc des éléments participant au mécanisme d'entretien de la PR. Cette translocation peut également avoir un rôle à jouer vis-à-vis d'un autre acteur : le microbiote intestinal.

2.3.6 Dysbiose intestinale et polyarthrite rhumatoïde

Il a été observé que les individus atteints de PR présentaient simultanément des microbiotes oraux et intestinaux dysbiotiques, avec une diminution des niveaux oraux de *Haemophilus* spp. et des niveaux accrus de *L. salivarius* dans l'intestin, qui ont tous les deux été partiellement résolus après le traitement de la PR.¹¹⁶

Le microbiote oral est une sous-partie de l'ensemble du microbiote digestif et il est intéressant de se questionner sur l'impact d'une dysbiose orale et sa conséquence éventuelle sur le microbiote intestinal dans la mesure où ce dernier est aussi un acteur confirmé dans l'entretien de la PR. En effet, plusieurs études ont permis d'établir un lien entre la PR et la dysbiose du microbiote intestinal.¹¹⁷

¹¹³ Moen et al., « Synovial inflammation in active rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis facilitates trapping of a variety of oral bacterial DNAs ».

¹¹⁴ Martinez-Martinez et al., « Detection of periodontal bacterial DNA in serum and synovial fluid in refractory rheumatoid arthritis patients ».

¹¹⁵ Holers, « Autoimmunity to citrullinated proteins and the initiation of rheumatoid arthritis ».

¹¹⁶ Bäckhed et al., « Dynamics and stabilization of the human gut microbiome during the first year of life ».

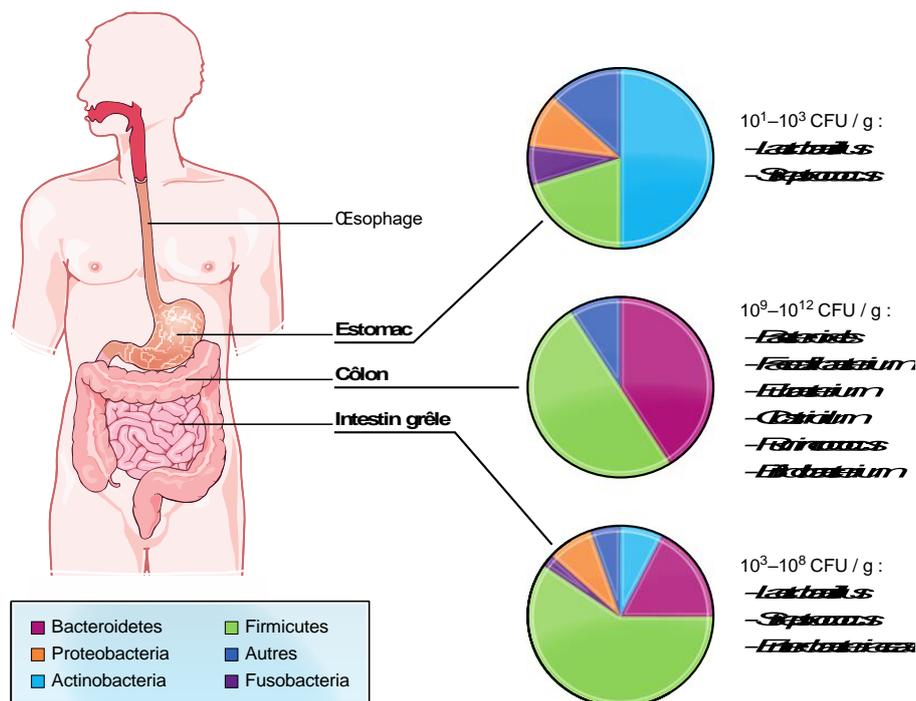
¹¹⁷ Scher, Littman, et Abramson, « Microbiome in Inflammatory Arthritis and Human Rheumatic Diseases ».

2.3.6.1 Généralités sur le microbiote intestinal

Le microbiote intestinal est le plus vaste du corps humain, avec 10^{12} à 10^{14} micro-organismes, soit deux à dix fois plus que le nombre de cellules totales d'un être-humain, représentant un poids de deux kilogrammes !¹¹⁸ Il y a plus de mille espèces différentes qui cohabitent, correspondant à un ensemble de 3,3 millions de gènes environ, 150 fois plus que le génome humain.¹¹⁹ Ce microbiote remplit de nombreuses fonctions importantes, notamment celles liées au développement et à l'homéostasie du système immunitaire.

Le microbiote intestinal n'est pas aussi diversement varié que les autres microbiotes qui composent le corps humain et il révèle un degré élevé de redondance fonctionnelle. Les données combinées du MetaHit et du Human Microbiome Project ont fourni la vue la plus large du répertoire microbien humain. Au total, ce sont douze phylums représentés pour ce microbiote intestinal, dont 93 % des bactéries appartiennent aux quatre phylums majoritaires : Firmicutes (86 %), Bacteroïdètes (9 %), Proteobactéria (1 %) et Actinobacteria (1 %).¹²⁰

Figure 12 : Répartition microbienne intestinale



Source : Collégiale des universitaires en hépato-gastro-entérologie et Fumat, *Les fondamentaux de la pathologie digestive*, 2014.

¹¹⁸ Eckburg et al., « Diversity of the human intestinal microbial flora ».

¹¹⁹ Qin et al., « A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing ».

¹²⁰ Thursby et Juge, « Introduction to the human gut microbiota ».

2.3.6.2 Perturbation et modification du microbiote intestinal

Le microbiote oral représente la porte d'entrée du vaste microbiote digestif. La migration des bactéries du compartiment oral vers des sites plus éloignés implique donc le tractus gastro-intestinal, puisque les humains avalent plusieurs centaines de fois par jour leur salive contenant de nombreuses bactéries orales.¹²¹ En effet, chez des souris exemptes de germes, il a été démontré que les bactéries orales peuvent coloniser l'intestin, provoquant ainsi des réactions inflammatoires chroniques chez des hôtes prédisposés.¹²²

Les bactéries appartenant au microbiote oral sont donc capables de perturber l'état eubiotique du microbiote intestinal. Or, ce dernier est essentiel dans le maintien de l'équilibre inflammatoire systémique par divers mécanismes. Il a été montré que certaines bactéries intestinales stimulent les populations Th17 alors que d'autres stimulent les cellules T régulatrices (Treg). Celles-ci permettent le maintien de l'homéostasie périphérique et muqueuse tout au long de la vie de l'hôte. Une perturbation dans l'équilibre conduisant à une baisse significative des Treg entraîne une perte de tolérance et le développement de réponses effectrices aberrantes dans l'intestin.¹²³

Le microbiote intestinal dysbiotique, suivant les mêmes principes que le microbiote oral est lié à la PR par son action sur les lymphocytes T. Des études ont mis en évidence la capacité de certaines bactéries intestinales tel que *Bifidobacterium adolescentis* ou bien les bactéries filaménisées segmentées à réguler à la hausse la réponse Th17 dans l'intestin.¹²⁴

Les produits dérivés du microbiote commensal peuvent également agir en contrôlant directement ou indirectement la fonction des cellules inflammatoires.

L'impact de cette translocation bactérienne sur la composition microbienne intestinale a été étudié au sein de plusieurs maladies. Par exemple, *P. gingivalis*, *A. actinomycetemcomitans* (A.a) et *Fusobacterium spp* ont été impliquées dans plusieurs maladies gastro-intestinales, notamment le cancer du pancréas et le cancer colorectal.¹²⁵

Dans une étude, l'administration orale de *P. gingivalis* a eu des répercussions importantes sur la composition bactérienne de l'intestin, en diminuant spécifiquement la proportion de Bacteroidetes et en augmentant la proportion de Firmicutes.¹²⁶ De plus, *P. gingivalis* réduirait la complexité des

¹²¹ Dewhirst et al., « The human oral microbiome ».

¹²² Milani et al., « The first microbial colonizers of the human gut ».

¹²³ Belkaid et Hand, « Role of the microbiota in immunity and inflammation ».

¹²⁴ du Teil Espina et al., « Talk to your gut : the oral-gut microbiome axis and its immunomodulatory role in the etiology of rheumatoid arthritis ».

¹²⁵ Del Chierico et al., « Early-life gut microbiota under physiological and pathological conditions : the central role of combined meta-omics-based approaches ».

¹²⁶ Penders et al., « Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy ».

communautés bactériennes intestinales. Cela suggère un rôle important de cette bactérie dans la modulation du microbiome intestinal.¹²⁷

Outre *P. gingivalis*, *A.a* peut également moduler le microbiote intestinal des souris, entraînant des changements métaboliques et immunologiques impliqués dans la stéatose hépatique non alcoolique.¹²⁸

D'autre part, les souris administrées par *P. gingivalis* présentent un taux significativement plus élevé d'IL-17 sérique par rapport aux souris administrées par *P. intermedia* (une autre bactérie du microbiote dysbiotique oral). Ceci est la résultante d'une augmentation de la proportion de cellules Th17 à la fois dans les ganglions lymphatiques mésentériques et les plaques de Peyer des souris administrées par *P. gingivalis*.¹²⁹ Les bactéries ségmentées filamenteuses (SFB) étant impliquée dans l'induction des cellules Th17, l'hypothèse d'une relation entre la migration de *P. gingivalis* et l'augmentation de la proportion de SFB dans l'intestin peut être posée mais celle-ci n'a pas encore été étudiée. De même, d'autres bactéries induisent des cellules Th17, telles que *Citrobacter rodentium*, *Escherichia coli* et il serait intéressant d'étudier leurs interactions avec *P. gingivalis*. De même, *P. gingivalis* induit une réduction des populations de bactéroïdes, or ces derniers ont des effets anti-inflammatoires.¹³⁰

Les relations entre les microbiotes oral et intestinal sont peu développées dans les études. Certaines hypothèses proposent que *P. Gingivalis* soit inducteur d'éléments pro-inflammatoires au niveau intestinal. Il serait intéressant de définir précisément les interactions qu'il existe entre ces deux microbiotes au cours de certaines pathologies comme la PC et la PR. Cela permettrait une meilleure compréhension de leur physiopathologie et potentiellement de nouvelles approches thérapeutiques pour ces deux pathologies.

Ainsi, la dysbiose orale participe au déclenchement et à l'entretien de la PR via plusieurs mécanismes et de nombreuses interactions au-delà du seul cercle buccal restent à l'heure actuelle encore mal compris.

¹²⁷ Biasucci et al., « Mode of delivery affects the bacterial community in the newborn gut ».

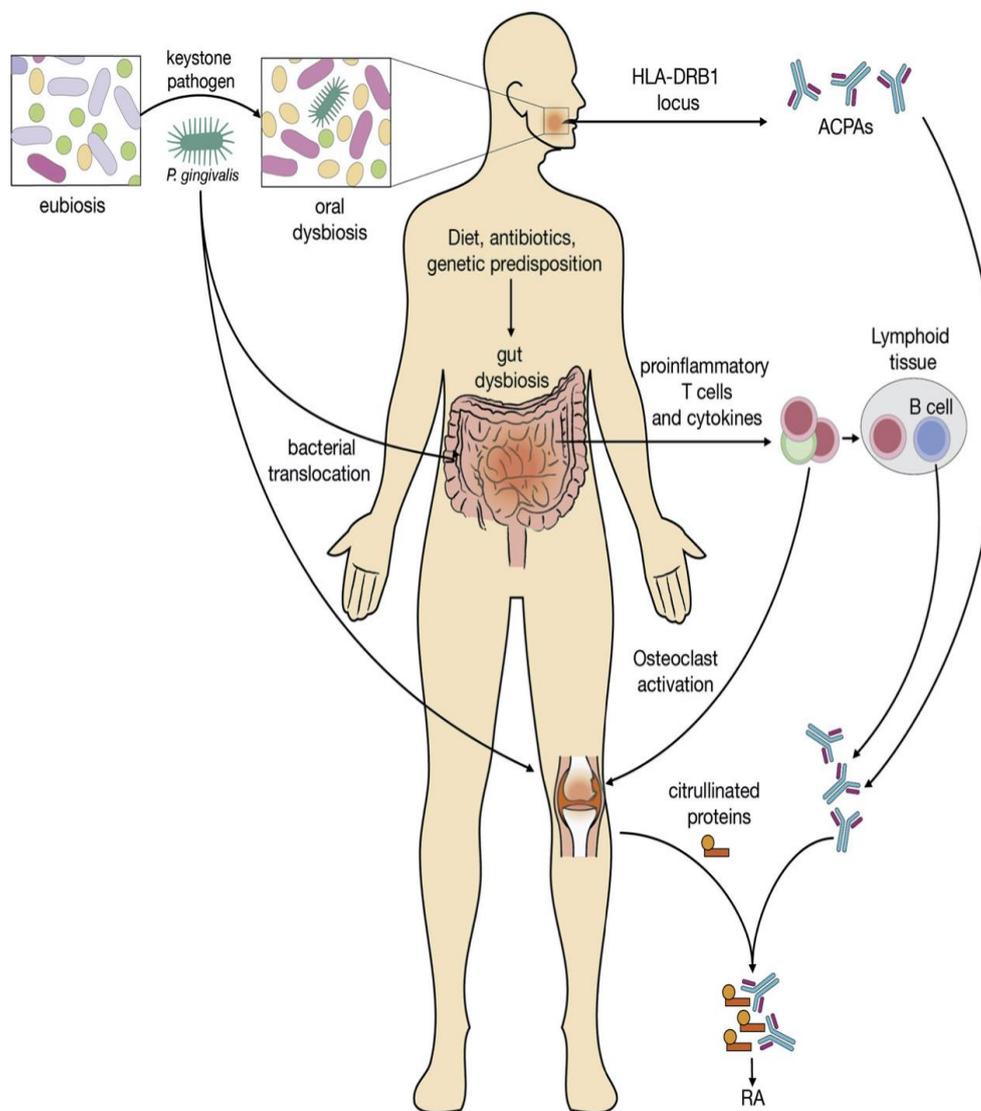
¹²⁸ du Teil Espina et al., « Talk to your gut : the oral-gut microbiome axis and its immunomodulatory role in the etiology of rheumatoid arthritis ».

¹²⁹ Penders et al., « Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy ».

¹³⁰ du Teil Espina et al., « Talk to your gut : the oral-gut microbiome axis and its immunomodulatory role in the etiology of rheumatoid arthritis ».

Enfin, ce schéma permet de résumer, de manière générale, les interactions entre l'axe des microbiotes oral et intestinal dysbiotiques avec le développement de la PR chez les individus génétiquement prédisposés. L'ensemble de la communauté bactérienne du microbiote dysbiotique vient jouer un rôle direct et/ou indirect dans l'augmentation de la charge de citrullination, entraînant la production d'ACPA dans la cavité buccale et dans les tissus lymphoïdes. Les ACPA et certaines bactéries peuvent migrer vers les articulations et ainsi créer un environnement inflammatoire contribuant potentiellement à l'apparition de la PR. Cette inflammation persistante permet une ostéoclastogenèse induite par IL-17 et la concentration importante de protéines citrullinées. Les mécanismes initiant l'inflammation s'auto-entretiennent ensuite, permettant l'installation de la PR de manière chronique.

Figure 13 : L'influence des microbiotes oral et intestinal dysbiotiques sur la polyarthrite rhumatoïde



Source : du Teil Espina et al., « Talk to your gut : the oral-gut microbiome axis and its immunomodulatory role in the etiology of rheumatoid arthritis », 2018.

Conclusion

Au cours des dernières années, la recherche s'est accentuée dans le domaine des relations entre les microbiotes et leurs hôtes. Ces connaissances nouvellement acquises permettent de comprendre partiellement les subtilités de ces interactions et de leurs conséquences au cours de certaines pathologies comme la parodontite et la polyarthrite rhumatoïde. Néanmoins, de nombreuses lacunes restent persistantes. La relation équilibrée entre l'hôte et son microbiote est une notion fondamentale pour garantir une bonne santé générale. Dès lors, il incombe à l'hôte de tout faire pour préserver cette relation essentielle et si fragile.

La survenue de la dysbiose est un évènement crucial dans les pathologies inflammatoires exposées dans cette thèse, en permettant l'initiation et l'entretien du processus. Le chirurgien-dentiste est donc un acteur majeur dans cette prise en charge. Son but étant d'accompagner le patient atteint dans le rétablissement d'un microbiote symbiotique afin de prévenir et stabiliser l'évolution de ces pathologies. Mais également préventivement afin de délivrer au patient, génétiquement prédisposé, les conseils d'hygiène orale garantissant l'équilibre de son microbiote.

D'autre part, l'usage des probiotiques pourrait y trouver un certain intérêt. En administrant des bactéries utiles à l'hôte dont la mission est de lutter contre les bactéries pathogènes, ils pourraient rétablir un état d'équilibre. Pour un patient atteint de polyarthrite rhumatoïde, il serait donc pertinent pour le chirurgien-dentiste de travailler en collaboration avec un rhumatologue ainsi qu'un gastro-entérologue puisque ce sont trois disciplines liées autour de cette pathologie.

Bibliographie

- Aquino, S. G., S. Abdollahi-Roodsaz, M. I. Koenders, F. A. J. Loo, G. J. M. Pruijn, R. J. Marijnissen, B. Walgreen, et al. « Periodontal pathogens directly promote autoimmune experimental arthritis by inducing a TLR2- and IL-1–driven Th17 response ». *The journal of immunology* 192, n° 9 (2014): 4103- 11. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1301970>.
- Bäckhed, F., J. Roswall, Y. Peng, Q. Feng, H. Jia, P. Kovatcheva-Datchary, Y. Li, et al. « Dynamics and stabilization of the human gut microbiome during the first year of life ». *Cell host & microbe* 17, n° 5 (2015): 690- 703. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2015.04.004>.
- Belkaid, Y., et T. Hand. « Role of the microbiota in immunity and inflammation ». *Cell* 157, n° 1 (2014): 121- 41. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.03.011>.
- Benítez-Páez, A., P. Belda-Ferre, A. Simón-Soro, et A. Mira. « Microbiota diversity and gene expression dynamics in human oral biofilms ». *Bmc genomics* 15 (2014): 311. <https://doi.org/10.1186/1471-2164-15-311>.
- Biasucci, G., M. Rubini, S. Riboni, L. Morelli, E. Bessi, et C. Retetangos. « Mode of delivery affects the bacterial community in the newborn gut ». *Early human development* 86, n° 1, Supplement (2010): 13- 15. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2010.01.004>.
- Carrion, J., E. Scisci, B. Miles, G. J. Sabino, A. E Zeituni, Y. Gu, A. Bear, C. A. Genco, D. L. Brown, et C. W. Cutler. « Microbial carriage state of peripheral blood dendritic cells (DCs) in chronic periodontitis influences DC differentiation, atherogenic potential ». *Journal of immunology* 189, n° 6 (2012): 3178- 87. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1201053>.
- Cephas, K. D., J. Kim, R. A. Mathai, K. A. Barry, S. E. Dowd, B. S. Meline, et K. S. Swanson. « Comparative analysis of salivary bacterial microbiome diversity in edentulous infants and their mothers or primary care givers using pyrosequencing ». *Plos one* 6, n° 8 (2011). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0023503>.
- Chang, C-J, Y-F Ko, H-C Lai, J. Martel, D. Ojcius, et J. D. Young. « Microbiome et santé ». In *Encyclopædia Universalis*. Consulté le 21 septembre 2020. <https://www.universalis.fr/encyclopedie/microbiome-et-sante/>.
- Chukkapalli, S., M. Rivera-Kweh, P. Gehlot, I. Velsko, I. Bhattacharyya, S. J. Calise, M. Satoh, E. K. L. Chan, J. Holoshitz, et L. Kesavalu. « Periodontal bacterial colonization in synovial tissues exacerbates collagen-induced arthritis in B10.RIII mice ». *Arthritis research & therapy* 18 (2016). <https://doi.org/10.1186/s13075-016-1056-4>.

- Cochran, D. L. « Inflammation and bone loss in periodontal disease ». *Journal of periodontology* 79, n° 8S (2008): 1569- 76. <https://doi.org/10.1902/jop.2008.080233>.
- Corsiero, E., M. Bombardieri, E. Carlotti, F. Pratesi, W. Robinson, P. Migliorini, et C. Pitzalis. « Single cell cloning and recombinant monoclonal antibodies generation from RA synovial B cells reveal frequent targeting of citrullinated histones of NETs ». *Annals of the rheumatic diseases* 75, n° 10 (2016): 1866-75. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-208356>.
- Darveau, R.P., G. Hajishengallis, et M.A. Curtis. « Porphyromonas gingivalis as a potential community activist for disease ». *Journal of dental research* 91, n° 9 (2012): 816-20. <https://doi.org/10.1177/0022034512453589>.
- Del Chierico, F., P. Vernocchi, L. Bonizzi, R. Carsetti, A. M. Castellazzi, B. Dallapiccola, W. de Vos, et al. « Early-life gut microbiota under physiological and pathological conditions : the central role of combined meta-omics-based approaches ». *Journal of proteomics* 75, n° 15 (2012): 4580-87. <https://doi.org/10.1016/j.jprot.2012.02.018>.
- Dewhirst, F. E., T. Chen, J. Izard, B. J. Paster, A. C. R. Tanner, W. H. Yu, A. Lakshmanan, et W. G. Wade. « The human oral microbiome ». *Journal of bacteriology* 192, n° 19 (2010): 5002-17. <https://doi.org/10.1128/JB.00542-10>.
- Diamanti, A. P., M. Manuela Rosado, B. Laganà, et R. D'Amelio. « Microbiota and chronic inflammatory arthritis : an interwoven link ». *Journal of translational medicine* 14 (2016). <https://doi.org/10.1186/s12967-016-0989-3>.
- Dominguez-Bello, M. G., E. K. Costello, M. Contreras, M. Magris, G. Hidalgo, N. Fierer, et R. Knight. « Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns ». *Proceedings of the national academy of sciences of the United States of America* 107, n° 26 (2010): 11971-75. <https://doi.org/10.1073/pnas.1002601107>.
- Dridi, S. M., et S. Vincent-Bugnas. « Du microbiote oral symbiotique au microbiote parodontal dysbiotique ». *I.D. L'information dentaire* 102, n° 21/22 (2020) : 30-35.
- Duffau, F. « Le biofilm dentaire », 2014.
- Duran-Pinedo, A. E., et J. Frias-Lopez. « Beyond microbial community composition : functional activities of the oral microbiome in health and disease ». *Microbes and infection* 17, n° 7 (2015): 505. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2015.03.014>.
- Dutzan, N., J. E. Konkol, T. Greenwell-Wild, et N. M. Moutsopoulos. « Characterization of the human immune cell network at the gingival barrier ». *Mucosal immunology* 9, n° 5 (2016): 1163-72. <https://doi.org/10.1038/mi.2015.136>.
- Dyke, T. E. V., et K. S. Kornman. « Inflammation and factors that may regulate inflammatory response ». *Journal of periodontology* 79, n° 8S (2008): 1503-7. <https://doi.org/10.1902/jop.2008.080239>.

- Eckburg, P. B., E. M. Bik, C. N. Bernstein, E. Purdom, L. Dethlefsen, M. Sargent, S. R. Gill, K. E. Nelson, et D. A. Relman. « Diversity of the human intestinal microbial flora ». *Science* 308, n° 5728 (2005): 1635. <https://doi.org/10.1126/science.1110591>.
- Farrera, C., et B. Fadeel. « Macrophage clearance of neutrophil extracellular traps is a silent process ». *The Journal of immunology* 191, n° 5 (2013): 2647-56. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1300436>.
- Gabarrini, G., M. A. Chlebowicz, M. E. Vega Quiroz, A. C. M. Veloo, J. W. A. Rossen, H. J. M. Harmsen, M. L. Laine, J. M. van Dijl, et A. J. van Winkelhoff. « Conserved citrullinating exoenzymes in porphyromonas species ». *Journal of dental research* 97, n° 5 (2018): 556-62. <https://doi.org/10.1177/0022034517747575>.
- Gully, N., R. Bright, V. Marino, C. Marchant, M. Cantley, D. Haynes, C. Butler, S. Dashper, E. Reynolds, et M. Bartold. « Porphyromonas gingivalis peptidylarginine deiminase, a key contributor in the pathogenesis of experimental periodontal disease and experimental arthritis ». *Plos one* 9, n° 6 (2014). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0100838>.
- Hajishengallis, G., R. P. Darveau, et M. A. Curtis. « The keystone pathogen hypothesis ». *Nature reviews, microbiology* 10, n° 10 (2012): 717-25. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2873>.
- Hajishengallis, G., et R. J. Lamont. « Beyond the red complex and into more complexity : the polymicrobial synergy and dysbiosis (PSD) model of periodontal disease etiology ». *Molecular oral microbiology* 27, n° 6 (2012): 409-19. <https://doi.org/10.1111/j.2041-1014.2012.00663.x>.
- Holers, V. M. « Autoimmunity to citrullinated proteins and the initiation of rheumatoid arthritis ». *Current opinion in immunology* 25, n° 6 (2013): 728-35. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2013.09.018>.
- Hung, S. L., N. G. Lee, L. Y. Chang, Y. T. Chen, et Y. L. Lai. « Stimulatory effects of glucose and porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide on the secretion of inflammatory mediators from human macrophages ». *Journal of periodontology* 85, n° 1 (2014): 140-49. <https://doi.org/10.1902/jop.2013.130009>.
- Jansson, H. « Studies on periodontitis and analyses of individuals at risk for periodontal diseases ». *Swedish dental journal*, n° 180 (2006): 5-49.
- Jilani, A. A., et C. G. Mackworth-Young. « The role of citrullinated protein antibodies in predicting erosive disease in rheumatoid arthritis : a systematic literature review and meta-analysis ». *International journal of rheumatology* 2015 (2015). <https://doi.org/10.1155/2015/728610>.
- Kennedy, B., S. Peura, U. Hammar, S. Vicenzi, A. Hedman, C. Almqvist, E. Andolf, et al. « Oral microbiota development in early childhood ». *Scientific reports* 9 (2019). <https://doi.org/10.1038/s41598-019-54702-0>.

- Khandpur, R., C. Carmona-Rivera, A. Vivekanandan-Giri, A. Gizinski, S. Yalavarthi, J. S. Knight, S. Friday, et al. « NETs are a source of citrullinated autoantigens and stimulate inflammatory responses in rheumatoid arthritis ». *Science translational medicine* 5, n° 178 (2013): 178ra40. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3005580>.
- Klareskog, L., J. Rönnelid, K. Lundberg, L. Padyukov, et L. Alfredsson. « Immunity to citrullinated proteins in rheumatoid arthritis ». *Annual review of immunology* 26, n° 1 (2008): 651-75. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.26.021607.090244>.
- Konig, M. F., L. Abusleme, J. Reinholdt, R. J. Palmer, R. P. Teles, K. Sampson, A. Rosen, et al. « *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*-induced hypercitrullination links periodontal infection to autoimmunity in rheumatoid arthritis ». *Science translational medicine* 8, n° 369 (2016): 369ra176. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaj1921>.
- Koziel, J., P. Mydel, et J. Potempa. « The link between periodontal disease and rheumatoid arthritis : an updated review ». *Current rheumatology reports* 16, n° 3 (2014). <https://doi.org/10.1007/s11926-014-0408-9>.
- Lakschevitz, F. S., G. M. Aboodi, et M. Glogauer. « Oral neutrophil transcriptome changes result in a pro-survival phenotype in periodontal diseases ». *Plos one* 8, n° 7 (2013). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0068983>.
- Lam, J., S. Takeshita, J. E. Barker, O. Kanagawa, F. P. Ross, et S. L. Teitelbaum. « TNF- α induces osteoclastogenesis by direct stimulation of macrophages exposed to permissive levels of RANK ligand ». *Journal of clinical investigation* 106, n° 12 (2000): 1481-88.
- Lamont, R. J., et G. Hajishengallis. « Polymicrobial synergy and dysbiosis in inflammatory disease ». *Trends in molecular medicine* 21, n° 3 (2015): 172-83. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2014.11.004>.
- Lamont, R. J., H. Koo, et G. Hajishengallis. « The oral microbiota : dynamic communities and host interactions ». *Nature reviews, microbiology* 16, n° 12 (2018): 745-59. <https://doi.org/10.1038/s41579-018-0089-x>.
- Lequerré, T. « Physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde ». *Rhumatos* 9, n° 79 (2012): 222-25.
- Encyclopédie de l'environnement. « Les microbiotes humains : des alliés pour notre santé », 2017. <https://www.encyclopedie-environnement.org/sante/les-microbiotes-humains-des-allies-pour-notre-sante/>.
- Li, S., Y. Yu, Y. Yue, H. Liao, W. Xie, J. Thai, T. R. Mikuls, et al. « Autoantibodies from single circulating plasmablasts react with citrullinated antigens and *porphyromonas gingivalis* in rheumatoid arthritis ». *Arthritis & rheumatology* 68, n° 3 (2016): 614-26. <https://doi.org/10.1002/art.39455>.

- Lopez-Oliva, I., A. D. Paropkari, S. Saraswat, S. Serban, Z. Yonel, P. Sharma, P. de Pablo, et al. « Dysbiotic subgingival microbial communities in periodontally healthy patients with rheumatoid arthritis ». *Arthritis & rheumatology* 70, n° 7 (2018): 1008-13. <https://doi.org/10.1002/art.40485>.
- Mangat, P., N. Wegner, P. J. Venables, et J. Potempa. « Bacterial and human peptidylarginine deiminases : targets for inhibiting the autoimmune response in rheumatoid arthritis ? » *Arthritis research & therapy* 12, n° 3 (2010): 209. <https://doi.org/10.1186/ar3000>.
- Marsh, P. D., T. Do, D. Beighton, et D. A. Devine. « Influence of saliva on the oral microbiota ». *Periodontology 2000* 70, n° 1 (2016): 80-92. <https://doi.org/10.1111/prd.12098>.
- Martinez-Martinez, R. E., C. Abud-Mendoza, N. Patiño-Marin, J. C. Rizo-Rodríguez, J. W. Little, et J. P. Loyola-Rodríguez. « Detection of periodontal bacterial DNA in serum and synovial fluid in refractory rheumatoid arthritis patients ». *Journal of clinical periodontology* 36, n° 12 (2009): 1004-10. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2009.01496.x>.
- Mikuls, T. R., C. Walker, F. Qiu, F. Yu, G. M. Thiele, B. Alfant, E. C. Li, et al. « The subgingival microbiome in patients with established rheumatoid arthritis ». *Rheumatology* 57, n° 7 (2018): 1162-72. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/key052>.
- Milani, C., S. Duranti, F. Bottacini, E. Casey, F. Turrone, J. Mahony, C. Belzer, et al. « The first microbial colonizers of the human gut : composition, activities, and health implications of the infant gut microbiota ». *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, n° 4 (2017). <https://doi.org/10.1128/MMBR.00036-17>.
- Moen, K., J. G. Brun, M. Valen, L. Skartveit, E. K. R. Eribe, I. Olsen, et R. Jonsson. « Synovial inflammation in active rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis facilitates trapping of a variety of oral bacterial DNAs ». *Clinical and experimental rheumatology* 24, n° 6 (2006): 656-63.
- Mougeot, J-L. C., C. B. Stevens, B. J. Paster, M. T. Brennan, P. B. Lockhart, et F. K. B Mougeot. « Porphyromonas gingivalis is the most abundant species detected in coronary and femoral arteries ». *Journal of oral microbiology* 9, n° 1 (2017). <https://doi.org/10.1080/20002297.2017.1281562>.
- Moutsopoulos, N. M., H. M. Kling, N. Angelov, W. Jin, R. J. Palmer, S. Nares, M. Osorio, et Sharon M. Wahl. « P. gingivalis promotes Th17 inducing pathways in chronic periodontitis ». *Journal of autoimmunity* 39, n° 4 (2012): 294-303. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2012.03.003>.
- Murray, D. A, et J. M. A. Wilton. « Lipopolysaccharide from the periodontal pathogen porphyromonas gingivalis prevents apoptosis of HL60-derived neutrophils in vitro ». *Infection and immunity* 71, n° 12 (2003): 7232-35. <https://doi.org/10.1128/IAI.71.12.7232-7235.2003>.
- Parahitayawa, N. B., L. J. Jin, W. K. Leung, W. C. Yam, et L. P. Samaranayake. « Microbiology of odontogenic bacteremia : beyond endocarditis ». *Clinical microbiology reviews* 22, n° 1 (2009): 46-64. <https://doi.org/10.1128/CMR.00028-08>.

- Penders, J., C. Thijs, C. Vink, F. F. Stelma, B. Snijders, I. Kummeling, P. A. Brandt, et E. E. Stobberingh. « Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy ». *Pediatrics* 118, n° 2 (2006): 511-21. <https://doi.org/10.1542/peds.2005-2824>.
- Qin, J., R. Li, J. Raes, et M. Arumugam. « A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing ». *Nature* 464, n° 7285 (2010): 59-65. <https://doi.org/10.1038/nature08821>.
- Rantapää-Dahlqvist, S., B. A. W. de Jong, E. Berglin, G. Hallmans, G. Wadell, H. Stenlund, U. Sundin, et Walther J. van Venrooij. « Antibodies against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis ». *Arthritis & rheumatism* 48, n° 10 (2003): 2741-49. <https://doi.org/10.1002/art.11223>.
- Robert, J.-C. « Module : bactériologie ». Présenté à Université de Rennes 1, 2012. <http://www.unsof.org/media/bacterio/html/poly.pdf>.
- Romero, V., J. Fert-Bober, P. A. Nigrovic, E. Darrah, U. J. Haque, D. M. Lee, J. van Eyk, A. Rosen, et F. Andrade. « Immune-mediated pore-forming pathways induce cellular hypercitrullination and generate citrullinated autoantigens in rheumatoid arthritis ». *Science translational medicine* 5, n° 209 (2013): 209ra150. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3006869>.
- Rosier, B.T., P.D. Marsh, et A. Mira. « Resilience of the oral microbiota in health : mechanisms that prevent dysbiosis ». *Journal of dental research* 97, n° 4 (2018): 371-80. <https://doi.org/10.1177/0022034517742139>.
- Salemi, S., M. I. Biondo, C. Fiorentino, G. Argento, M. Paolantonio, C. Di Murro, V. A. Malagnino, M. Canzoni, A. P. Diamanti, et R. D'Amelio. « Could early rheumatoid arthritis resolve after periodontitis treatment only ? » *Medicine* 93, n° 27 (2014). <https://doi.org/10.1097/MD.000000000000195>.
- Scher, J. U., C. Ubeda, M. Equinda, R. Khanin, Y. Buischi, A. Viale, L. Lipuma, et al. « Periodontal disease and the oral microbiota in new-onset rheumatoid arthritis ». *Arthritis and rheumatism* 64, n° 10 (2012): 3083-94. <https://doi.org/10.1002/art.34539>.
- Scher, J. U., Dan R. Littman, et S. B. Abramson. « Microbiome in inflammatory arthritis and human rheumatic diseases ». *Arthritis & rheumatology*, n° 1 (2016): 35-45. <https://doi.org/10.1002/art.39259>.
- Schwenzer, A., A. M. Quirke, A. M. Marzeda, A. Wong, A. B. Montgomery, Harlan R. Sayles, S. Eick, et al. « Association of distinct fine specificities of anti-citrullinated peptide antibodies with elevated immune responses to prevotella intermedia in a subgroup of patients with rheumatoid arthritis and periodontitis ». *Arthritis & rheumatology* 69, n° 12 (2017): 2303-13. <https://doi.org/10.1002/art.40227>.

- Shimada, A., T. Kobayashi, S. Ito, M. Okada, A. Murasawa, K. Nakazono, et H. Yoshie. « Expression of anti-*Porphyromonas gingivalis* peptidylarginine deiminase immunoglobulin G and peptidylarginine deiminase-4 in patients with rheumatoid arthritis and periodontitis ». *Journal of periodontal research* 51, n° 1 (2016): 103-11. <https://doi.org/10.1111/jre.12288>.
- Song, S. J., C. Lauber, E. K. Costello, C. A. Lozupone, G. Humphrey, D. Berg-Lyons, J. G. Caporaso, et al. « Cohabiting family members share microbiota with one another and with their dogs ». *eLife* 2 (2013). <https://doi.org/10.7554/eLife.00458>.
- Teil Espina, M. du, G. Gabarrini, H. J. M. Harmsen, J. Westra, A. J. van Winkelhoff, et J. M. van Dijk. « Talk to your gut : the oral-gut microbiome axis and its immunomodulatory role in the etiology of rheumatoid arthritis ». *Fems microbiology reviews* 43, n° 1 (2019): 1-18. <https://doi.org/10.1093/femsre/fuy035>.
- Thursby, E., et N. Juge. « Introduction to the human gut microbiota ». *Biochemical journal* 474, n° 11 (2017): 1823-36. <https://doi.org/10.1042/BCJ20160510>.
- Tsukasaki, M., N. Komatsu, K. Nagashima, T. Nitta, W. Pluemsakunthai, C. Shukunami, Y. Iwakura, T. Nakashima, K. Okamoto, et H. Takayanagi. « Host defense against oral microbiota by bone-damaging T cells ». *Nature communications* 9 (2018). <https://doi.org/10.1038/s41467-018-03147-6>.
- Uriarte, S. M., J. S. Edmisson, et E. Jimenez-Flores. « Human neutrophils and oral microbiota : a constant tug-of-war between a harmonious and a discordant coexistence ». *Immunological reviews* 273, n° 1 (2016): 282-98. <https://doi.org/10.1111/imr.12451>.
- Vashishta, A., E. Jimenez-Flores, C. K. Klaes, S. Tian, I. Miralda, R. J. Lamont, et S. M. Uriarte. « Putative periodontal pathogens, *Filifactor alocis* and *Peptoanaerobacter stomatis*, induce differential cytokine and chemokine production by human neutrophils ». *Pathogens* 8, n° 2 (2019). <https://doi.org/10.3390/pathogens8020059>.
- Vries, T. J. de, S. Andreotta, B. G. Loos, et E. A. Nicu. « Genes critical for developing periodontitis : lessons from mouse models ». *Frontiers in immunology* 8 (2017). <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01395>.
- Wang, J., Y. Gao, et F. Zhao. « Phage–bacteria interaction network in human oral microbiome ». *Environmental microbiology* 18, n° 7 (2016): 2143-58. <https://doi.org/10.1111/1462-2920.12923>.
- Wang, W., S. Shao, Z. Jiao, M. Guo, H. Xu, et S. Wang. « The Th17/Treg imbalance and cytokine environment in peripheral blood of patients with rheumatoid arthritis ». *Rheumatology international* 32, n° 4 (2012): 887-93. <https://doi.org/10.1007/s00296-010-1710-0>.

- Willis, J. R., et T. Gabaldón. « The Human oral microbiome in health and disease : from sequences to ecosystems ». *Microorganisms* 8, n° 2 (2020).
<https://doi.org/10.3390/microorganisms8020308>.
- Zaura, E., E. A. Nicu, B. P. Krom, et B. J. F. Keijser. « Acquiring and maintaining a normal oral microbiome : current perspective ». *Frontiers in cellular and infection microbiology* 4 (2014).
<https://doi.org/10.3389/fcimb.2014.00085>.
- Zhang, X., D. Zhang, H. Jia, Q. Feng, D. Wang, D. Liang, X. Wu, et al. « The oral and gut microbiomes are perturbed in rheumatoid arthritis and partly normalized after treatment ». *Nature medicine* 21, n° 8 (2015): 895-905. <https://doi.org/10.1038/nm.3914>.

Table des figures

Figure 1 : Répartition des bactéries du microbiote oral.....	7
Figure 2 : La mise en place de l'état dysbiotique	11
Figure 3 : Résilience et perturbations	14
Figure 4 : Colonisation du sulcus gingival par le microbiote dysbiotique	15
Figure 5 : Complexes bactériens de la parodontite	18
Figure 6 : Inhibition du système du complément	22
Figure 7 : Destructures articulaires au cours de la polyarthrite rhumatoïde	26
Figure 8 : Le processus de citrullination	27
Figure 9 : rôle du NETose au cours de la polyarthrite rhumatoïde	36
Figure 10 : Interactions bactériennes au cours de la polyarthrite rhumatoïde	38
Figure 11 : Mécanisme de la perte osseuse inflammatoire	39
Figure 12 : Répartition microbienne intestinale	43
Figure 13 : L'influence des microbiotes oral et intestinal dysbiotiques sur la polyarthrite rhumatoïde	46

Vu, le Directeur de thèse

Vu, le Doyen de l'UFR d'Odontologie

Docteur Mathilde JALLADAUD

Professeur Louis MAMAN

Vu, le Président d'Université de Paris

Professeur Christine CLERICI

Pour le Président et par délégation,

Le Doyen Louis MAMAN

Parodontite et polyarthrite rhumatoïde : la dysbiose au cœur de l'auto-immunité

Pierre Guihery Le Rolland. Parodontite et polyarthrite rhumatoïde : la dysbiose au cœur de l'auto-immunité. 2021. 56 p. : ill. Réf. bibliographiques p. 48-55

Sous la direction de Mme le Docteur Mathilde Jalladaud

Université de Paris
UFR d'Odontologie - Montrouge
1, rue Maurice Arnoux - 92120 Montrouge