



HAL
open science

Porphyromonas gingivalis : pathogénicité et implications dans la pneumonie

Julie Jaumouille

► **To cite this version:**

Julie Jaumouille. Porphyromonas gingivalis : pathogénicité et implications dans la pneumonie. Sciences du Vivant [q-bio]. 2024. dumas-04563016

HAL Id: dumas-04563016

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04563016>

Submitted on 29 Apr 2024

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.

IMPORTANT : OBLIGATIONS DE LA PERSONNE CONSULTANT CE DOCUMENT

Conformément au *Code de la propriété intellectuelle*, nous rappelons que le document est destiné à un **usage strictement personnel**. Les "analyses et les courtes citations justifiées par le caractère critique, polémique, pédagogique, scientifique ou d'information" sont autorisées sous réserve de mentionner les noms de l'auteur et de la source (article L. 122-4 du *Code de la propriété intellectuelle*). Toute autre représentation ou reproduction intégrale ou partielle, faite sans le consentement de l'auteur ou de ses ayants droit, est illicite.

De ce fait, nous vous rappelons notamment que, **sauf accord explicite** de l'auteur de la thèse ou du mémoire, **vous n'êtes pas autorisé** à rediffuser ce document sous quelque forme que ce soit (impression papier, transfert par voie électronique, ou autre). Tout contrevenant s'expose aux peines prévues par la loi.

NANTES UNIVERSITE

UNITÉ DE FORMATION ET DE RECHERCHE D'ODONTOLOGIE

Année : 2024

N° :

***PORPHYROMONAS GINGIVALIS* : PATHOGENICITE ET
IMPLICATIONS DANS LA PNEUMONIE**

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

Présentée et soutenue publiquement par

JAUMOUILLE Julie



Le 15/03/2024 devant le jury ci-dessous

Président : Mme. la Professeure Anne-Gaëlle CHAUX

Assesseur : Mme le Docteur Roselyne CLOUET

Assesseur : Mme. le Docteur Emilie HASCOËT

Directeur de thèse : Mme. le Docteur Emmanuelle RENARD

 Nantes Université	<u>Présidente</u> Pr. BERNAULT Carine
 Pôle Santé UFR Odontologie	<u>Doyen</u> Pr. SOUEIDAN Assem
	<u>Vice-Doyens</u> Pr GAUDIN Alexis (1 ^{er} vice-doyen) Pr LE GUEHENNEC Laurent (Pédagogie) Pr LESCLOUS Philippe (Recherche)

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (x11)

ALLIOT-LICHT Brigitte AMOURIQ Yves CHAUX Anne-Gaëlle GAUDIN Alexis LABOUX Olivier LE GUEHENNEC Laurent	LESCLOUS Philippe LOPEZ Serena PEREZ Fabienne SOUEIDAN Assem WEISS Pierre
---	---

Professeur des Universités (x1)

BOULER Jean-Michel

Maitre de conférences (x1)

VINATIER Claire

Professeur Emérite (x1)

GIUMELLI Bernard

Enseignants Associés (x3)

GUIHO Romain (Professeur Associé) LOLAH Aoula (MCU Associé)	AMICHIA ALLOH Yomin Cécile (Assistante Associée)
--	--

Maitres de conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers (x20)	Chef de Clinique des Universités - Assistant des Hôpitaux des (x14)
--	---

AMADOR DEL VALLE Gilles ARMENGOL Valérie BLERY Pauline BODIC François CLOITRE Alexandra DAJEAN-TRUTAUD Sylvie ENKEL Bénédicte HASCOET Emilie HOORNAERT Alain HOUCHMAND-CUNY Madline JORDANA Fabienne MAITRE Yoann NIVET Marc-Henri PRUD'HOMME Tony RENARD Emmanuelle RENAUDIN Stéphane RETHORE Gildas SERISIER Samuel STRUILLOU Xavier VERNER Christian	BECHINA Camille BLEU Oriane CETINKAYA Volkan EVRARD Lucas HEMMING Cécile IBN ATTYA Zakarie LEROY Camille LIEPPE Thibault LUCAS Juliette MORCEL Marion PREVOT Diane QUEMARD Valentin QUINSAT Victoire Eugénie REMAUD Thomas
--	---

Praticiens Hospitaliers Universitaires

CLOUET Roselyne

Praticiens Hospitaliers

DUPAS Cécile	HYON Isabelle
--------------	---------------

30 - le 21/09/23

Par délibération, en date du 6 décembre 1972, le conseil de la faculté de chirurgie dentaire a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'il n'entend leur donner aucune approbation, ni improbation.

A Madame le Professeur Anne-Gaëlle Chaux

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier des Centres de Soins, d'Enseignement et de
Recherche Dentaire

Docteur de l'Université de Grenoble

Habilité à Diriger les Recherches

Ancien Interne en Odontologie (Lyon)

Département de Chirurgie Orale

Nantes

*« Merci de m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury,
Veuillez trouver ici le témoignage de mon respect et de mes sincères
remerciements »*

A Madame le Docteur Emmanuelle Renard ,

Maitre de conférence des Universités

Praticien Hospitalier des Centres de Soins, d'Enseignement et de Recherche Dentaire

Docteur de l'Université de Nantes

Ancien Interne des Hôpitaux de Nantes

Département de Sciences Biologiques

Nantes

« Merci de m'avoir fait l'honneur de prendre la direction de cette thèse

*Merci pour votre patience et vos enseignements en vacation tout au long de mes
années de clinique.*

*Merci pour vos nombreux conseils, votre disponibilité et votre accompagnement
dans la rédaction de cette thèse,*

*Veillez trouver ici l'expression de ma gratitude, de mon estime et de ma
profonde reconnaissance »*

A Madame le Docteur Emilie Hascoët

Maitre de conférence des Universités

Praticien Hospitalier des Centres de Soins, d'Enseignement et de Recherche Dentaire

Département de Chirurgie Orale

Nantes

« Merci de m'avoir fait l'honneur de participer à ce jury de thèse. Veuillez trouver ici l'expression de ma gratitude et de mes sincères remerciements »

A Madame le docteur Roselyne Clouet,

Praticien Hospitalier Universitaire

Docteur de l'Université de Nantes

Département de Prothèse

Nantes

« Merci de m'avoir fait l'honneur de participer à ce jury de thèse.

Merci pour votre sympathie et vos conseils avisés en clinique

Veillez trouver ici l'expression de ma gratitude et de mon profond respect. »

TABLE DES MATIERES

PORPHYROMONAS GINGIVALIS : PATHOGENICITE ET IMPLICATIONS DANS LA PNEUMONIE

..... 1

INTRODUCTION 11

PARTIE 1 : DESCRIPTION ET PATHOGENICITE DE PORPHYROMONAS GINGIVALIS 13

I) LA MALADIE PARODONTALE.....	14
a) Définition.....	14
b) Les complexes bactériens de Socransky.....	14
II) <i>PORPHYROMONAS GINGIVALIS</i> : UNE BACTERIE PARODONTOPATHOGENE.....	15
a) Description de <i>Porphyromonas gingivalis</i>	15
b) Croissance et virulence de <i>Porphyromonas Gingivalis</i>	17
i. Rôle du fer.....	17
ii. Rôle des fimbriae	17
iii. Rôle des lipopolysaccharides	18
iv. Rôle des gingipaïnes.....	19
v. Rôle de la capsule.....	20
vi. Rôles des vésicules membranaires.....	20
III) MANIFESTATIONS SYSTEMIQUES DE <i>PORPHYROMONAS GINGIVALIS</i>	22

PARTIE 2 : IMPLICATION DE PORPHYROMONAS GINGIVALIS DANS LA PNEUMONIE..... 23

I) PHYSIOPATHOLOGIE DU SYSTEME RESPIRATOIRE	24
a) Composition et fonctionnement physiologique du système respiratoire	24
i. Anatomie.....	24
1. Les voies aériennes supérieures	24
2. Les voies respiratoires inférieures	25
ii. Physiologie	28

b) Pathologies du systèmes respiratoires.....	28
c) Les différents types de pneumonie.....	29
II) LA PNEUMONIE D'ASPIRATION	30
a) Epidémiologie et mortalité.....	30
b) Signes cliniques et diagnostiques.....	31
c) Microbiologie	32
d) Facteurs de risque	33
i. La dysphagie.....	33
ii. Altération de la conscience.....	34
iii. Alimentation par sonde naso-gastrique.....	34
iv. La motilité œsophagienne/vomissement	35
v. Mauvaise hygiène bucco-dentaire	35
III) IMPLICATION DE PORPHYROMONAS GINGIVALIS DANS LE DEVELOPPEMENT DES MALADIES RESPIRATOIRES.....	35
a) Présence de Porphyromonas gingivalis dans le système respiratoire inférieur	35
b) Importance du manque d'hygiène bucco-dentaire dans le développement de la pneumonie	36
IV) PATHOGENICITE DE <i>PORPHYROMONAS GINGIVALIS</i> DANS LA PNEUMONIE	37
a) Perte de l'intégrité de la barrière épithéliale.....	37
b) Etude sur la synergie entre Porphyromonas gingivalis et le streptocoque pulmonaire.....	38
c) Hypersécrétion de mucus dans les voies respiratoires.....	39
d) Production de cytokines pro-inflammatoires	40
i. Etudes in vitro	40
ii. Etudes in vivo	41
iii. La production de cytokine lors d'infection mixte.....	42
iv. Conclusion	43
e) Augmentation du taux d'apoptose	43
i. Par la production d'oxyde nitrique	43
ii. Par la voie de signalisation Bcl-2/BAX/caspase-3	44
f) Conclusion	45

CONCLUSION 46

BIBLIOGRAPHIE..... 47

TABLE DES ILLUSTRATIONS : 55

INTRODUCTION

La maladie parodontale grave touche 19% de la population mondiale soit plus d'un milliard de personnes dans le monde. La classant parmi les six maladies les plus communes chez l'être humain. Selon un rapport de l'OMS en 2022, la prévalence de maladie parodontale augmente fortement. En 30 ans, sa prévalence a bondi de 24%. (1)

Elle se caractérise par une inflammation chronique d'origine bactérienne provoquée par la rupture d'équilibre entre les bactéries parodontopathogènes et les défenses immunitaires de l'hôte. Cette rupture d'équilibre, que l'on nomme également « dysbiose » provoque la destruction du parodonte. Celui-ci comprend la gencive, l'os alvéolaire et le ligament parodontal, entraînant alors une mobilité des dents pouvant résulter sur le long terme à leur perte.

La prévalence de la maladie parodontale varie selon le sexe, la race et la région géographique. Il existe cependant de nombreux facteurs aggravants comprenant la présence de plaque sous-gingivale, le tabagisme, le stress, des facteurs génétiques ainsi que certaines conditions systémiques affectant l'immunité tel que le diabète.

Le traitement conventionnel comprend une thérapeutique initiale consistant à appliquer les mesures d'hygiène appropriées, à contrôler et diminuer les facteurs de risque et à diminuer la charge bactérienne par le détartrage et/ou le surfaçage radiculaire. Des chirurgies d'assainissement peuvent aussi être utilisées. Cependant, bien que la parodontite puisse être contrôlée, on ne peut pas parler de guérison proprement dite.

Trois espèces bactériennes retrouvées dans la plaque dentaire sont fortement associées à la maladie parodontale : *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Bacteroides forsythus* et *Porphyromonas gingivalis*. Ces bactéries sont des bactéries à gram négatif parodontopathogènes, qui se développent dans les poches parodontales et possèdent plusieurs facteurs de virulence qui leur permettent d'échapper au système de défense de l'hôte et d'ainsi créer des dommages tissulaires en dérégulant les mécanismes inflammatoires. Les cytokines IL-1, IL-6, IL-8 et TNF-alpha, ainsi que des médiateurs de l'inflammation comme PGE2 et des métalloprotéines matricielles (MMP-2, MMP-3, MMP-8, MMP-9) sont associées à la progression des parodontites. (2)

La relation entre *Porphyromonas gingivalis* et certaines maladies systémiques a été étudié depuis plusieurs années. Parmi elles, on peut compter des maladies cardiovasculaires, la maladie d'Alzheimer, le diabète ainsi que des infections bronchopulmonaires dont la pneumonie. (3)

La pneumonie est une maladie infectieuse, elle est l'une des principales causes de mortalité chez les patients âgés. La cavité orale étant un des points d'entrée des bactéries et virus dans le corps, il est possible que l'aspiration de bactéries orales telles que *Porphyromonas gingivalis* puisse avoir un effet délétère aggravant dans l'apparition de la pneumonie. En effet, des échantillons de lavage broncho-alvéolaires provenant de patients admis à l'hôpital avec des symptômes de pneumonie ont montré la présence de la bactérie dans les voies respiratoires.

Porphyromonas gingivalis joue-t-elle un rôle dans l'apparition de maladies respiratoires comme la pneumonie?

Pour répondre à cette question, nous avons effectué une analyse de la littérature, afin d'expliquer les mécanismes biologiques qui pourraient permettre à *Porphyromonas gingivalis* d'être impliqué dans la pneumonie.

**PARTIE 1 : DESCRIPTION ET PATHOGENICITE DE
PORPHYROMONAS GINGIVALIS**

1) La maladie parodontale

a) Définition

Selon la Haute Autorité de Santé, la maladie parodontale ou parodontopathie peut être définie comme une maladie infectieuse multifactorielle. Elle est caractérisée par des symptômes et signes cliniques qui peuvent inclure une inflammation visible ou non, des saignements gingivaux spontanés ou provoqués d'importance variable, la formation de poches en rapport avec des pertes d'attache et d'os alvéolaire, une mobilité dentaire et peuvent conduire à des pertes de dents. (4,5)

La cavité buccale représente un écosystème très complexe. On y recense pas moins de 6 millions de bactéries, regroupées en plus de 700 espèces différentes. Chez le sujet sain, elles agissent en tant que communauté symbiotique avec l'hôte, offrant une barrière naturelle contre les pathogènes exogènes ou opportunistes. Les surfaces sont constamment baignées dans la salive à une température variant entre 34° et 36° avec un pH proche de la neutralité, ce qui en fait un environnement idéal pour beaucoup d'espèces bactériennes.

La salive contient plusieurs centaines de bactéries qui se déposent, adhèrent aux surfaces dentaires et s'organisent en biofilm. Costerton et coll en 1994 défini le biofilm comme une association de bactéries (d'une même ou de plusieurs espèces) adhérant à une surface au sein d'une matrice d'exopolymères secrétée par les bactéries elles-mêmes. Lorsque le biofilm est en monocouche et non pathogène, on parle alors de pellicule acquise exogène (PAE).

Cette PAE va être colonisée par des bactéries dont les premiers colonisateurs sont essentiellement des bactéries à Gram positif qui formeront la plaque dentaire. D'autres bactéries vont se fixer à ces bactéries pionnières via des interactions spécifiques. Ces bactéries secondaires vont se diversifier et la plaque bactérienne pourra contenir des bactéries Gram négatif. On observe alors une maturation du biofilm qui devient pathogène. La présence de ce biofilm pathogène à proximité de la muqueuse gingivale induit une réponse inflammatoire locale pouvant conduire à l'apparition de la maladie parodontale. (4)

b) Les complexes bactériens de Socransky

En 1997, Socransky décrit la théorie de la plaque pathogène spécifique et définit plusieurs complexes microbiotiques de la plaque bactérienne selon leurs facteurs de virulences et l'ordre dans lesquels elles apparaissent à la surface de la dent. Cette théorie est toujours valable à ce jour. On y retrouve :

- *Actinobacillus actinomycetemcomitans* de sérotype B. Il s'agit d'une bactérie Gram négatif qui représente à elle seule un complexe.
- Le complexe violet avec *Veillonella parvula* et *Actinomyces odontolyticus*
- Le complexe vert comprenant des bactéries telles que *Capnocytophaga*, *Eikenella corrodans*, *Campylobacter*...
- Le complexe jaune avec les streptocoques
- Le complexe bleu avec *Actinomyces viscosus*
- Le complexe orange composé de *Prevotella intermedia*, *Eubacterium nodatum*, *Prevotella nigrescens*, *Micromonas micros*, *Campylobacter* et *Fusobacterium nucleatum*.
- Le complexe rouge composé de *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythensis* et *Treponema denticola*.

Sur un parodonte sain, on retrouvera principalement des espèces du complexe bleu (ainsi que du complexe jaune). Le complexe rouge et le complexe orange sont étroitement liés. En effet, le complexe orange serait nécessaire à la colonisation par le complexe rouge. Les bactéries du complexe orange et du complexe rouge dont *Porphyromonas gingivalis* (*Pg*) fait partie, sont retrouvées lors de la maladie parodontale et participent à sa persistance et son aggravation. (6)

II) *Porphyromonas gingivalis* : une bactérie parodontopathogène

a) Description de *Porphyromonas gingivalis*

Porphyromonas gingivalis est une des bactéries parodontopathogènes les plus étudiées dans la parodontite. Elle est souvent considérée comme le facteur étiologique majeur dans la progression de la maladie. En effet, la détection de *Porphyromonas gingivalis* dans une poche parodontale permet de prédire une progression imminente de la maladie parodontale, et il existe une corrélation positive entre le nombre de *Porphyromonas gingivalis* et la profondeur de poche. Enfin, lors du traitement parodontal, la réduction du nombre de *Porphyromonas gingivalis* est associé à la guérison du site affecté. (7)

Pg est un micro-organisme unicellulaire procaryote identifié dans les années 80. Il est de petite taille à raison de 0.5 à 1 micron de diamètre pour une longueur de 2 microns. Il s'agit d'un bacille (ou coccobacille) à gram-négatif immobile anaérobie stricte, non sporulé. (8)

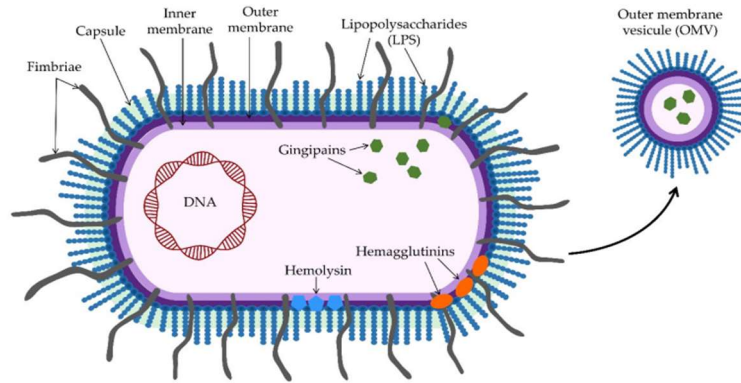


Figure 1 : Structure de *Porphyromonas Gingivalis* et ses principaux facteurs de virulence selon Aleksijevis et al. (9)

Cette bactérie possède une paroi cellulaire composée d'une membrane interne et d'une membrane externe (Figure 1). Des lipopolysaccharides sont présents sur la membrane externe ainsi que des hémagglutinines. Sa surface cellulaire ne présente pas de flagelles mais des extensions appelées fimbriae, un facteur de virulence important de la bactérie. La bactérie est entourée d'une capsule. L'intérieur de la bactérie contient son ADN ainsi que d'autres facteurs de virulence telles que les gingipaines. (9)

La coloration de Gram est la coloration différentielle microbiologique la plus utilisée afin de différencier les bactéries selon leur forme et leur affinité pour les colorants. Elle consiste en une application de violet de gentiane, de lugol puis d'alcool éthylique et, enfin d'une contre coloration avec de la fuchsine. Cela permet de classer les bactéries en deux catégories : les Gram-négatif, qui apparaissent roses fuchsia et les Gram-positif qui apparaissent violettes. *Porphyromonas gingivalis* est une bactérie à Gram négatif qui adopte une coloration fuchsia. En effet, les peptidoglycanes composant sa paroi ne sont pas assez épais pour retenir la coloration. Les bactéries Gram-négatif ont une capacité de résistance et de virulence plus importante que les Gram-positif.

Porphyromonas gingivalis est une bactérie dite anaérobie stricte, qui ne tolère pas la présence d'oxygène et ne peut vivre qu'en milieu dit anoxique.

Elle fait partie de la famille des BPN : les Bactéries à Pigmentation Noire. Cette pigmentation noire est retrouvée chez les colonies de *Porphyromonas gingivalis* sur gélose au sang. Sous 4 à 8 jours, elle se pigmentent de la périphérie vers le centre, prenant la coloration brune foncée/noire

caractéristique des BPN. Cette pigmentation est due à la fixation d'hème à la surface de la bactérie. (10)

b) Croissance et virulence de Porphyromonas Gingivalis

i. Rôle du fer

Porphyromonas gingivalis a besoin de fer pour croître et assurer son pouvoir pathogène, elle utilise le fer de l'hème ou de la protophoryrine IX, un intermédiaire de la synthèse de l'hème. Lorsque le milieu est appauvri en hème, la croissance de *Porphyromonas gingivalis* est moins importante. Sa propre biosynthèse de protophoryrine n'est pas suffisante pour la synthèse de l'hème. La quantité d'ions fer libres dans le fluide gingival est aussi insuffisante pour assurer la croissance de *Porphyromonas Gingivalis*, l'ion étant insoluble dans l'eau à un pH physiologique. Cependant, le fluide gingival contient aussi de la lactoferrine, de l'albumine, de la transferrine et de l'hémoglobine qui sont toutes des sources de fer potentielles pour *Porphyromonas gingivalis*. La transferrine en particulier représente 70% des composants du fluide gingival dans les cas de parodontites sévères. La transferrine est une protéine synthétisée par le foie, elle a pour rôle de transporter le fer dans l'organisme, via ses deux sites de fixation à l'atome. Des récepteurs à la surface de *Porphyromonas gingivalis* lui permettent d'adhérer spécifiquement à la protéine. Les gingipaines contenues dans la bactérie sont ensuite capable de cliver la protéine afin d'en récupérer l'hème. Un milieu appauvri en transferrine limite la croissance de *Porphyromonas gingivalis*. (11,12)

Par ailleurs *Porphyromonas gingivalis* a aussi la capacité d'utiliser le fer contenu dans l'hémoglobine. En effet, la bactérie adhère aux globules rouges à l'aide de l'hémagglutinine HA-Ag2 (13) et produit des hémolyses qui digèrent leurs protéines de surface entraînant la libération de l'hémoglobine. Celle-ci est ensuite capturée et intégrée au cytoplasme bactérien où elle se fixe aux récepteurs hème/hémoglobine (HmuR). L'hème excédentaire est stocké à la surface de la cellule sous forme de dimères l-oxo d'hème, ce qui entraîne sa pigmentation noire.

ii. Rôle des fimbriae

Les fimbriae sont des appendices protéiques présents sur la membrane externe de nombreuses bactéries Gram négatif qui sont plus fins et plus courts que ne le sont les flagelles. *Porphyromonas gingivalis* possède deux formes de fimbriae différents : le fimbriae long (ou majeur) et le fimbriae court (ou mineur). (14)

En 1994, Hamada et al a réalisé une analyse des séquences des acides aminés de la bactérie, permettant de dégager 6 types de génotypes du fimbriae majeur. On le classe alors du type I à V et IB. On retrouve le plus souvent le type II chez les patients atteints de parodontites sévères, suivi du type IV. (15)

Le fimbriae est capable d'adhérer aux enzymes salivaires, aux protéines de la matrice extracellulaire, aux bactéries commensales ainsi qu'aux intégrines $\alpha 5\beta 1$ cellulaires. L'adhésion aux autres bactéries joue un rôle important dans la formation du biofilm et l'adhésion aux intégrines permet l'invagination de la bactérie dans les cellules.

L'adhésion entre les fimbriae et le récepteur TLR2 des cellules immunitaires de l'hôte induit l'activation d'une réponse pro-inflammatoire (16,17) via la libération de cytokines telles que IL-1, IL-6, IL-8 et la production de métalloprotéinases de la matrices, tels que MMP-9 impliquées dans les destructions tissulaires.

Les fimbriae jouent un rôle important dans la pathogénèse de la maladie parodontale. En effet, Malek et al ont observé que l'inactivation du gène FimA codant pour les fimbriae diminue les dommages parodontaux chez le rat. Les *Porphyromonas gingivalis* mutants présentent une diminution de leur capacité d'adhésion aux surfaces recouvertes de salive et les animaux infectés avaient une perte osseuse moindre comparée à celle provoquée par le *Porphyromonas gingivalis* wild-type. (18)

Le fimbriae majeur joue un rôle important dans la colonisation et l'invasion des cellules de l'hôte. Le fimbriae mineur possède, lui une capacité pro-inflammatoire plus importante. (11) Les deux Fimbriae sont importants pour le déclenchement de la réponse immunitaire de l'hôte et la pathogénèse de la parodontite. (19)

iii. Rôle des lipopolysaccharides

Le lipopolysaccharide est un lipide complexe auquel est attaché un polysaccharide. Il est un composant essentiel de la paroi des bactéries à gram négatif. Le LPS de *Pg* est composé de 3 parties : le lipide A, un oligosaccharide (le core) et l'antigène O. Ces trois parties présentent des propriétés biologiques différentes et jouent un rôle clé dans la toxicité de *Pg*, ainsi que dans le déclenchement de l'inflammation chez l'hôte. (19)

Le lipide A est différent selon les espèces de bactéries. Il est composé d'une glucosamine et d'une chaîne d'acide gras qui diffèrent en fonction des espèces. De plus, sa structure présente plusieurs

niveaux d'acylation lui permettant d'activer différentes voies de signalisation et donc d'initier différentes réponses immunitaires.

Wang et al en 2002 ont montré que le lipide A du LPS de *Pg* sous sa forme penta-acylé était capable d'interagir avec les récepteurs TLR4s des cellules de l'hôte via l'adhésion à la protéine CD14 (20). Cette activation du TLR4 permet d'activer la voie de signalisation NF- κ B entraînant la production de cytokines pro-inflammatoires, chémokines et de molécules d'adhésion. Elle est aussi importante dans la résorption de l'os alvéolaire (21)

Le lipide A sous sa forme tétra-acylé se fixe, lui, au TLR2. Cette activation induit une augmentation de l'expression des cytokines pro-inflammatoires, ainsi que la production d'oxyde nitrique, TNF- α et IL-6 par les macrophages. Chez des modèles animaux, elle provoque une résorption de l'os alvéolaire. (21)

Les changements d'acylation du lipide A sont dépendants de son environnement. Dans un environnement riche en hème, le lipide A est converti en lipide A tétra-acylé. (22) En modifiant la structure de son lipide A en fonction de l'environnement, *Pg* est donc capable de réguler ses interactions avec les récepteurs TLRs et donc de manipuler la réponse immunitaire de l'hôte afin d'assurer sa survie.

iv. Rôle des gingipaines

Les gingipaines sont des cystéines-protéases. On en décrit trois chez *Porphyromonas gingivalis* : Les Arg-gingipaines A et B (respectivement RgpA et RgpB) et les Lys-gingipaines. (Kgp)

RgpA et RgpB clivent leurs substrats en position C-terminale de l'arginine alors que Kgp les clivent en position C-terminal de la lysine. Ces protéases possèdent une structure complexe composée d'une portion enzymatique et de plusieurs unités d'hémagglutinine (sauf RgpB). (10)

Les ARG-X gingipaines ont une activité trypsin-like et peuvent dégrader les composants de la matrice extracellulaire (intégrin-fibronectin binding, cytokines, immunoglobuline et les facteurs du complément).

Dans certaines cultures de *Porphyromonas gingivalis*, les gingipaines restent associées à la membrane extracellulaire, alors que dans d'autres elles sont également retrouvées libres dans le milieu extracellulaire.(8)

Les gingipaines sont responsables de 85% des activités protéolytiques de *Pg* et donc très importantes dans la pathogénèse de la parodontite. Elles provoquent une dérégulation de la

réponse immunitaire et une inflammation via l'activation de la sécrétion de métalloprotéinases par les cellules de l'hôte, l'inactivation d'inhibiteur immunitaire, la dégradation des facteurs immunitaires et le clivage des récepteurs aux cellules immunitaires. (7)

Néanmoins, plusieurs études sur des systèmes expérimentaux indiquent que les gingipaines semblent avoir des effets contradictoires sur la réponse immunitaire, posant ainsi des questions sur son rôle dans la pathogénèse de la parodontite. Cependant, ces différences peuvent être expliquées par l'existence d'un gradient de concentration des gingipaines dans les tissus. Proche de la barrière épithéliale, où l'on retrouve le biofilm, les concentrations de gingipaines sont importantes ce qui entraîne la dégradation ou la dérégulation de plusieurs composants de la réponse immunitaire. La clairance bactérienne s'en retrouve entravée et l'invasion par les bactéries facilitée. Cependant, plus profondément dans les tissus gingivaux, la concentration de gingipaines décroît et stimule, plutôt qu'inhibe, l'inflammation. (7)

v. Rôle de la capsule

La capsule bactérienne est une structure externe de la bactérie, pouvant être associée à une enveloppe. Elle contient des polysaccharides et de l'eau, permettant de protéger la bactérie de la dessiccation. La capsule de *Porphyromonas gingivalis* est également connue sous le nom d'antigène K. Sa composition chimique varie, créant ainsi plusieurs sérotypes K. (19) Il en existe 6 décrits (K1 à K6) par Laine and al en 1996. (23)

Certaines souches de *Porphyromonas gingivalis* sont dépourvues de capsule. Les souches capsulées sont plus virulentes que les souches non capsulées. (8) De plus les souches de *Pg* capsulées sont plus résistantes à la phagocytose par les macrophages et les cellules dendritiques. Elles présentent un taux de survie intracellulaire plus élevé. (24) Par ailleurs, la capsule lui permet également de résister aux effets bactéricides de la défensine (peptide anti microbien).(25)

Cependant la présence de la capsule réduit l'adhésion de *Pg* aux cellules épithéliales présentes dans les poches parodontales ainsi que ses capacités d'auto-aggrégation. En termes d'invasion, les souches non capsulées sont donc plus efficaces que les souches capsulées. (26)

vi. Rôles des vésicules membranaires

Les vésicules membranaires ou OMVs (Outer membrane vesicle) sont des vésicules de la membrane externe relâchées par *Pg*. Ce sont des nanostructures de différentes tailles, pouvant varier de 50 à 300 nm et constituées d'une seule membrane bicouche asymétrique composée de phospholipides sur la couche interne et de lipopolysaccharides (LPS) sur la couche externe. (27)

Elles contiennent 3 à 5 fois plus de gingipaines que la bactérie mère, des protéines périplasmiques et des composants du fimbriae. (28)

Elles sont déchargées en permanence de la surface cellulaire pendant la croissance des bactéries à Gram négatif sans conséquence sur l'intégrité de la membrane bactérienne. (27)

Ces vésicules permettent l'acquisition de nutriments par *Pg*, la dérégulation et la modulation du système immunitaire de l'hôte, l'interaction avec les cellules de l'hôte et la formation du biofilm. (29)

Les OMVs de *Pg* sont petites et adhérentes. Elles sont plus stables car ne sont pas affectées par les protéases dérivées de l'hôte, ce qui favorise leur pénétration dans les tissus. Elles sont ainsi capables d'envahir les cellules épithéliales orales humaines et les fibroblastes gingivaux. (30) La pénétration des OMVs dans les tissus gingivaux engendrent une réaction inflammatoire. Kou et al. ont montré en 2008 que la mise en contact d'OMV de *Pg* avec les cellules épithéliales gingivales humaines induit la sécrétion d'IL6 et IL-8 ainsi que des métalloprotéinases. (31) De plus, l'application d'OMVs de *Pg* sur des macrophages augmente la production de TNF α , IL-12, IL-6, IL-10, INF β et oxyde nitrique par rapport à une stimulation avec *Pg* seul. (32). Les OMVs contribuent par ailleurs à la perte du récepteur LPS des macrophages, ce qui résulte en une capacité de réaction moindre des macrophages à la stimulation des LPS et donc favorise la virulence de *Pg*. Ainsi les OMVs de *Pg* seraient capables d'engendrer une inflammation plus importante que la bactérie mère.

Les OMVs permettent la co-aggrégation de *Pg* avec d'autres bactéries telles que *Treponema denticola*, *Fusobacterium nucleatum* ou *Lachnoanarobaculum saburrem* (28) ainsi que *Staphylococcus aureus*.(33)

Les OMVs sont également capables d'apporter des nutriments au sein de ce biofilm et notamment de l'hème après la pénétration dans les tissus gingivaux et leur dégradation. Les vésicules acheminent l'hème vers *Pg*, fournissent au passage les autres bactéries du biofilm et permettent leur prolifération. (29)

Les OMVs de *Porphyromonas gingivalis* ont la capacité de propager l'ADN de la bactérie dans les organes du corps. (28) En effet, de l'ADN de *Pg* a été détecté dans le foie par PCR sans présence de la bactérie mère chez des modèles de souris. (34)

Ainsi, les OMVs de *Pg* jouent un rôle important dans sa survie au sein du biofilm et dans sa virulence, au niveau local et au niveau systémique.

III) Manifestations systémiques de Porphyromonas Gingivalis

Depuis plusieurs années, *Porphyromonas Gingivalis* est pointée du doigt pour son implication dans certaines maladies systémiques. Plusieurs études traitent par exemple de l'implication des OMVs dans des cas de diabète, de maladies cardiovasculaires ou d'arthrite rhumatoïde. (27) D'autres études se sont également penchées sur le rôle des macrophages en tant que lien entre *Porphyromonas gingivalis* et l'arthrite rhumatoïde, la maladie d'Alzheimer, le développement de certaines tumeurs ou l'athérosclérose (35) mais aussi dans des maladies pulmonaires. (36,37) Dans ce travail de thèse, nous traiterons plus particulièrement la relation entre *Porphyromonas gingivalis* et la pneumonie.

**PARTIE 2 : IMPLICATION DE PORPHYROMONAS GINGIVALIS
DANS LA PNEUMONIE**

I) Physiopathologie du système respiratoire

a) *Composition et fonctionnement physiologique du système respiratoire*

Les voies respiratoires rassemblent l'ensemble des organes nécessaires à la première étape de la respiration : la ventilation (mouvement de l'air dans les poumons) et l'hématose (transformation du sang veineux chargé de gaz carbonique en sang artériel chargé d'oxygène). (38)

i. Anatomie

Les voies respiratoires se décomposent en 2 parties : les voies aériennes supérieures et les voies aériennes inférieures

1. Les voies aériennes supérieures

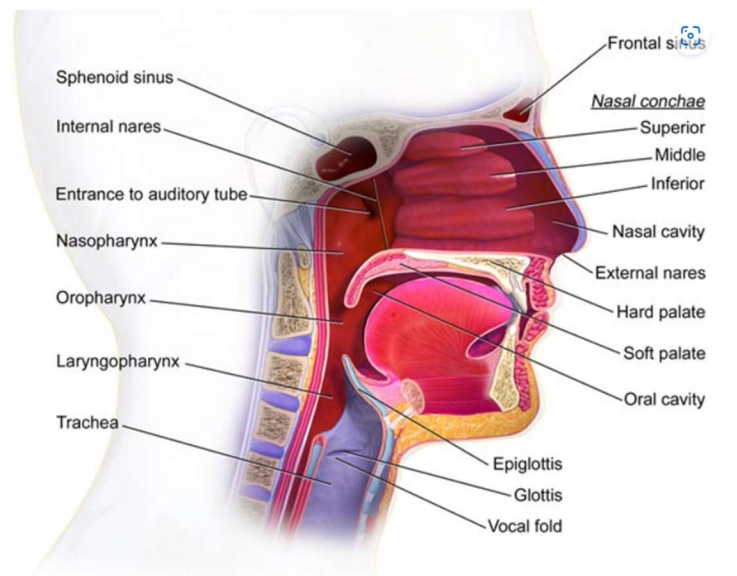


Figure 2: Schéma des voies aériennes supérieures selon la Medical Gallery of Blausen Medical 2014 (39)

Les voies aériennes supérieures sont représentées sur la figure 2. Elles comprennent la bouche, les fosses nasales, le pharynx et le larynx. Elles se constituent donc d'une série de cavités communicantes qui permettent d'acheminer l'air jusqu'aux poumons. (39)

Le pharynx est un conduit musculo-membraneux occupant la partie postérieure de la loge viscérale du cou. Il communique avec les fosses nasales ainsi qu'avec la cavité buccale. Il intervient lors des processus de déglutition, de phonation et de respiration. Anatomiquement, on peut le diviser en 3 parties : le naso-pharynx ou rhino-pharynx, en contact avec les fosses nasales, l'oro-

pharynx qui communique avec la cavité buccale et l'hypo-pharynx aussi nommé laryngo-pharynx, en contact avec le larynx et l'œsophage.

Le larynx joue un rôle dans la déglutition, la phonation (cordes vocales) et la respiration. Il est en contact avec la trachée et le pharynx et est une entité mobile s'articulant autour d'un squelette de cartilage. Il est également en contact avec les fosses nasales.

Anatomiquement, les voies aériennes supérieures constituent un conduit complexe et dynamique impliquées dans la respiration mais également dans la phonation et la déglutition (40)

2. Les voies respiratoires inférieures

Les voies respiratoires inférieures sont composées de la trachée, des bronches et des poumons. La trachée et les bronches forment l'arbre trachéo-bronchique.

➤ Les poumons

Anatomiquement, chaque poumon contient un apex, trois parois et trois faces. L'apex se situe au niveau de la première côte.

Les trois parois correspondent aux parois antérieure, postérieure et inférieure. La paroi antérieure est formée par la réflexion pleurale, qui crée au niveau du poumon gauche la concavité du cœur. La paroi inférieure sépare la base du poumon à la surface costale. La paroi postérieure s'étend de la vertèbre C7 à la T10.

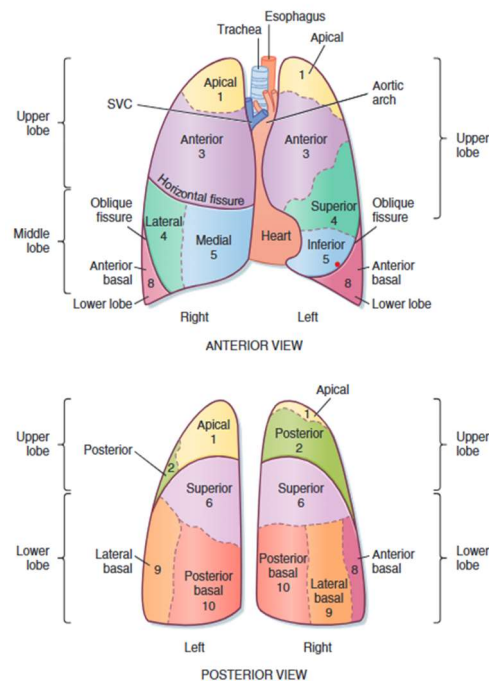


Figure 3 : Schéma de la topographie des poumons avec vue antérieure et postérieure selon "Berne and Levy Physiology" 7ème édition (41)

Les trois faces des poumons incluent les faces costale, médiale et diaphragmatique

Les poumons droit et gauche sont asymétriques. Le poumon droit est formé de trois lobes : le lobe supérieur droit, le lobe moyen droit et le lobe inférieur droit (Figure 3). Une fissure horizontale sépare le lobe supérieur du lobe moyen et une fissure oblique sépare le lobe moyen du lobe inférieur. Le poumon gauche quant à lui ne contient que deux lobes : le lobe supérieur gauche et le lobe inférieur droit, séparés par une unique fissure oblique.

Chaque lobe se divise ensuite en segments. On compte dix segments dans le poumon droit et huit dans le poumon gauche. Le poumon gauche peut également compter un neuvième segment. (41)

Le hile pulmonaire est situé au centre de la face médiale des poumons. Il contient principalement les bronches, des nerfs et des vaisseaux sanguins et lymphatiques pulmonaires. Il s'agit du point d'entrée et de sortie de plusieurs structures reliant les poumons à l'organisme. (42)

➤ L'arbre trachéo-bronchique

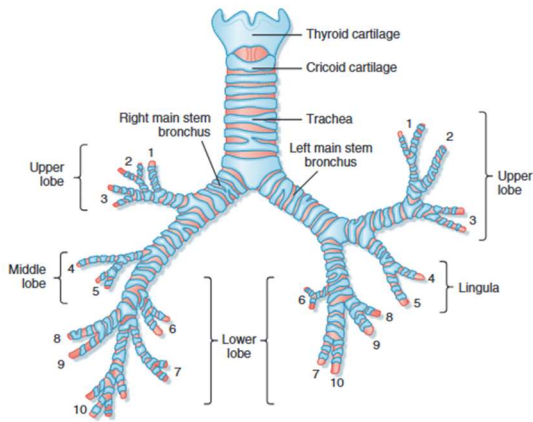


Figure 4 : Schéma représentant l'arbre trachéobronchique selon "Berne and Levy Physiology" 7ème édition (41)

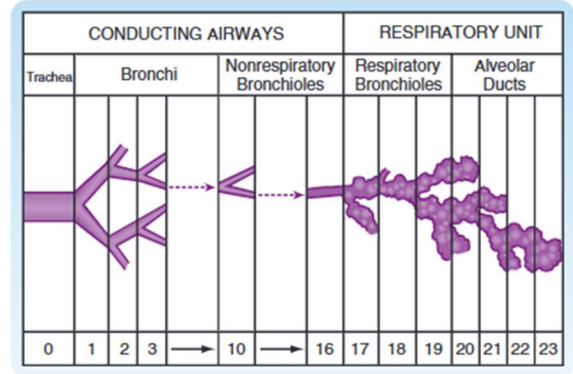


Figure 5 :Tableau représentant la division des bronches en bronchioles dans les poumons selon "Berne and Levy Physiologie" 7ème édition (41)

La trachée naît dans le cou au niveau de la sixième vertèbre cervicale et fait suite au larynx. Elle fait partie des voies conductrices profondes extra pulmonaires et peut être assimilée au tronc de l'arbre pulmonaire. Il s'agit d'un conduit de 11cm de long et 2cm de large, en avant de l'œsophage qui se termine par une bifurcation en deux bronches qu'on appelle bronches souches.

Les bronches souches forment les branches de l'arbre à l'intérieur des poumons (figure 4). la bronche droite est plus longue et son diamètre plus fin avec un trajet plus vertical. La bronche gauche est plus horizontale et a un diamètre plus large. (43)

Les bronches souches se subdivisent ensuite en bronches lobaires secondaires pour chaque lobe du poumon. On compte trois bronches lobaires à droite (supérieure, moyenne et inférieure) et deux bronches lobaires à gauche (supérieure et inférieure). (41)

Les bronches lobaires se subdivisent par la suite en bronches tertiaires segmentaires qui alimentent les segments bronchopulmonaires.

Aux bronches segmentaires tertiaires font suite les bronchioles, divisées en 3 types : conductrices terminales et respiratoires (Figure 5). Les bronchioles conductrices conduisent le flux d'air. Les bronchioles terminales sont la dernière division des voies aériennes sans surface respiratoires. Les bronchioles respiratoires sont en amont des conduits alvéolaires et des alvéoles où se font les échanges gazeux avec le sang permettant la respiration (45)

ii. Physiologie

L'appareil respiratoire comprend une zone conductrice, conduisant l'air dans les poumons. Il s'agit du nez, du pharynx, du larynx, des bronches et des bronchioles. Il comprend également une seconde zone ; la zone respiratoire comprenant les canaux alvéolaires et les alvéoles où s'effectuent les échanges gazeux et donc l'hématose.

Cette respiration est la somme de trois processus : la ventilation pulmonaire, la respiration externe et la respiration interne.

La ventilation pulmonaire se fait grâce à un différentiel de pression entre la pression atmosphérique et la pression à l'intérieur des poumons.

La respiration externe concerne l'échange d'oxygène et de dioxyde de carbone entre les alvéoles et les capillaires sanguins pulmonaires.

La respiration interne concerne l'échange d'oxygène et de dioxyde de carbone entre les capillaires sanguins des tissus et les cellules des tissus. On ne se situe plus dans les poumons mais dans l'ensemble de l'organisme lors de la distribution de l'oxygène au reste du corps.

Lors de pathologies du système respiratoire, c'est cet ensemble de mécanisme de la respiration qui est altéré ce qui peut entraîner des conséquences graves telle que la détresse respiratoire pouvant mener au décès. (44)

b) Pathologies du systèmes respiratoires.

Les pathologies du système respiratoires sont très nombreuses. Le Forum des sociétés pulmonaires internationales (FIRS) défini en 2014 les cinq troubles respiratoires principaux dans le monde (45):

- La MPOC (maladie pulmonaire obstructive chronique), qui touche plus de 200 millions de personnes et est la quatrième cause de décès dans le monde.
- L'asthme, qui touche environ 235 millions de personnes dans le monde. Il s'agit de la maladie chronique la plus fréquente chez les enfants
- Le cancer du poumon, qui est le cancer le plus diagnostiqué dans le monde, représentant 12,7% du total des cancers signalés et affectant plus de 1,61 millions de personnes chaque année.

- La tuberculose, dont on estimait le nombre de nouveau cas en 2011 de 8.7 millions et qui a tué 1,3 millions de personnes dans le monde sur l'année 2022, plus spécifiquement dans certaines régions d'Afrique (46)

- Les infections aiguës des voies respiratoires, dont la pneumonie, qui représentent plus de 4 millions de décès chaque année et sont la principale cause de décès dans les pays en développement.

c) Les différents types de pneumonie

La pneumonie se définit comme une infection respiratoire aiguë du tissu pulmonaire et plus particulièrement des alvéoles. Elle peut être due à des bactéries, des virus ou des champignons qui pénètrent dans les alvéoles et provoquent une inflammation. Les alvéoles se remplissent alors de pus et d'exsudat.

Il en existe quatre types (47):

- La pneumonie aiguë communautaire (CAP) survient hors du milieu hospitalier. Cette forme de pneumonie représente environ la moitié des cas et nécessite une hospitalisation dans 25 à 30% des cas.
- La pneumonie nosocomiale (HAP) survient chez une personne hospitalisée depuis plus de 48 heures et est le plus souvent observée chez des personnes placées sous ventilation respiratoire assistée (intubation). Elles surviennent en général chez des personnes dont l'état de santé est affaibli et sont causées par des micro-organismes résistants aux antibiotiques, rendant leur traitement difficile.
- La pneumonie à germes opportunistes survient chez les personnes immunodéprimées. Elles sont provoquées par des micro-organismes habituellement inoffensifs chez des personnes en bonne santé.
- La pneumonie d'aspiration est due à l'inhalation accidentelle de substances irritantes, soit par micro-aspiration ou macro-aspiration. La micro-aspiration est reconnue comme le mécanisme principal de la pneumonie d'aspiration et consiste en l'aspiration de petites particules et de microorganismes dans les voies respiratoires. La macro-aspiration fait référence à l'aspiration d'un volume de contenu oropharyngée ou gastro-intestinal important.

Les bactéries orales de la plaque bactérienne peuvent être libérées dans la salive et inhalées. Elles constituent ainsi un réservoir pour les infections respiratoires telle que la pneumonie d'aspiration. (37). Ainsi, la maladie parodontale et ses complexes bactériens représentent une source de pathogènes potentiellement inhalables et pouvant avoir un impact sur la pathogénèse de la pneumonie d'aspiration. C'est donc cette pneumonie qui nous intéressera plus particulièrement dans cette thèse.

II) La pneumonie d'aspiration

a) Epidémiologie et mortalité

Gupte et al. ont analysé tous les décès aux Etats-Unis en utilisant la Multiple Cause of Death Dataset de 1999 à 2017. Ils ont identifié 1 112 944 décès liés à la pneumonie d'aspiration et donc une moyenne de 58 000 par an. Les individus de plus de 75 ans représentent 76% de ces décès. (48) En 2018, la pneumonie incluant la pneumonie d'aspiration était la 3^{ème} cause de mortalité au Japon. (49) Selon l'OMS, la pneumonie a tué plus de 808 000 enfants de moins de 5 ans en 2007 dans le monde, représentant 15% de la totalité de la mortalité infantile de moins de 5 ans. La fréquence des décès engendrés par la pneumonie d'aspiration est la plus élevée en Asie du Sud et en Afrique subsaharienne. (50)

La mortalité est plus importante chez les personnes souffrant de pneumonie d'aspiration que chez les personnes souffrant de pneumonie non assimilée au phénomène de respiration (51). De plus, la pneumonie d'aspiration représente 5% à 15% des cas de pneumonie d'origine communautaire. Selon une étude au Japon en 2008, l'incidence de la pneumonie d'aspiration lors des pneumonies communautaires et nosocomiales était respectivement de 60.1% et 86.7% et la pneumonie d'aspiration représentait 66.8% des patients hospitalisés pour pneumonie.

La pneumonie d'aspiration est donc une maladie respiratoire courante, retrouvée dans toutes les parties du monde et dont la mortalité n'est pas négligeable. Elle représente une véritable affaire de santé publique concernant la mortalité infantile, mais également chez les personnes âgées hospitalisées ou non.

b) Signes cliniques et diagnostiques

La représentation clinique de la pneumonie d'aspiration peut être influencée par plusieurs facteurs tels que la virulence de la bactérie à laquelle le patient est exposé, le risque d'une aspiration récurrente (plus d'un seul épisode de pneumonie) ainsi que le site d'acquisition de l'aspiration (EHPAD, hôpital...). (51)

Les symptômes de la pneumonie sont communs à ceux de la bronchite :

- Fatigue
- Fièvre d'emblée importante (39 – 40°) avec des frissons
- Céphalées
- Toux productive ou non.
- Essoufflement
- Douleur thoracique intense, d'un seul côté lors de la toux ou de la respiration (51,52)



Figure 6 : radiographie du thorax d'un patient de 86 ans avec un infiltrat inflammatoire dans le segment basal droit selon Niederman et al. 2021 (51)

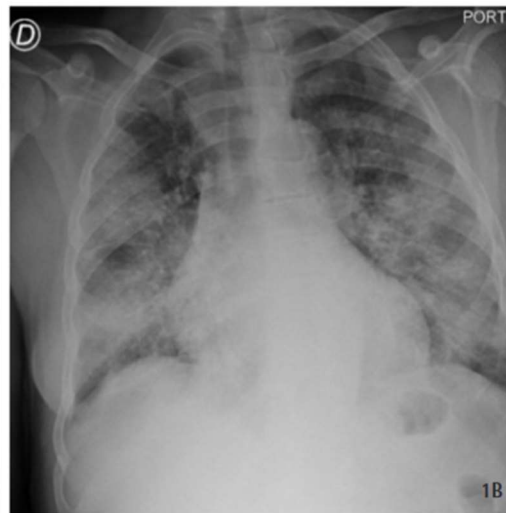


Figure 7: Radiographie du thorax d'un patient de 80 ans avec un infiltrat inflammatoire dans les deux poumons selon Niederman et al. 2021(51)

Pour établir le diagnostic de la pneumonie, le médecin interroge le patient sur ce qu'il ressent ainsi que ses antécédents médicaux. S'en suit une auscultation des poumons à la recherche de bruits anormaux appelés « râles ». (53)

Pour le diagnostic de la pneumonie d'aspiration, il est nécessaire d'obtenir par la suite une confirmation par une radiographie thoracique ou une tomodensitométrie. On y voit alors la présence d'un infiltrat visible sur une zone pulmonaire. La présence de cet infiltrat permet de différencier la pneumonie de la bronchite. (54)

Les phénomènes d'aspiration peuvent impliquer les voies aériennes, le parenchyme des poumons, ou les deux. L'infection peut toucher un seul des poumons (unilatérale) ou les deux (bilatérale). Sur des patients debout ou assis lors de l'aspiration, c'est le plus souvent le segment basal des lobes pulmonaires inférieurs qui est touché (Figure 6). Chez des patients alités, ce sont les segments postérieurs des lobes supérieurs qui seront impactés (Figure 7). (51)

Cependant, Miyashita et al ont rapporté que dans certains cas, la radiographie peut se montrer négative (radio négative chez 28% de cas de pneumonie que le scanner a confirmé). D'autres examens complémentaires peuvent être réalisés notamment l'échographie chez les patients fragiles ou alités. Le recueil d'échantillons d'expectorations en faisant tousser profondément le patient ou une fibroscopie bronchique peuvent également être réalisés afin d'identifier le ou les agents pathogènes responsables de l'infection et analyser leur sensibilité aux antibiotiques(55,56)

Des complications de la pneumonie existent (52) :

- Un épanchement pleural, qui consiste en l'accumulation de liquide inflammatoire entre les deux feuillets de la plèvre des poumons et qui entraîne leur compression
- Une détresse respiratoire, lorsque la pneumonie touche les deux poumons.
- Un choc septique, retrouvé principalement chez les pneumonies à pneumocoques
- Un abcès au poumon

c) Microbiologie

Le microbiome des poumons des individus souffrant de maladie pulmonaire chronique est différent d'un microbiome sain. Les bactéries tels que *Prevotella*, *Veillonella*, *Streptococcus*, *Fusobacterium* et *Haemophilus* sont des bactéries communes du microbiome sain et permettent de maintenir son équilibre. Comme pour la maladie parodontale, une dysbiose se produit lors de l'infection. (51)

Pendant une très longue période, la communauté scientifique pointait du doigt les pathogènes anaérobies comme étant responsables de la pneumonie d'aspiration. Bartlett et Gorbach en 1975 ont réalisé une étude prospective incluant des patients suspectés de pneumonie d'aspiration. Ils ont inclus des patients présentant des phénomènes d'aspiration ou des prédispositions (altération de l'état de conscience, dysphagie) et réalisé une radio thoracique pour mettre en évidence la présence de la pathologie dans un segment pulmonaire. Dans cette étude, 50 des 54 patients inclus présentaient des bactéries anaérobies dans leurs expectorations. 25 présentaient exclusivement des bactéries anaérobies. Les espèces prédominantes retrouvées étaient *Bacteroides melanogenicus*, *Fusobacterium nucleatum* et des cocci anaérobiques ou microaérophiles Gram positif (57) D'autres études plus récentes, comme celle d'Ali A. El-Solh et al. en 2003 qui a été réalisée sur 95 patients âgés institutionnalisés et souffrant de pneumonie d'aspiration sévère. Ils ont pu identifier la présence de 49% de bacilles entériques Gram négatif, 16% d'autres bactéries anaérobies et 12% de *Staphylococcus aureus*. (58)

A ce jour, les organismes reconnus comme étant les plus communs dans la pneumonie d'aspiration sont *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* et *Enterobacteriaceae*.(51) L'OMS reconnaît *Streptococcus pneumoniae* comme l'agent pathogène le plus souvent responsable de la pneumonie chez l'enfant. *Haemophilus influenzae* type b est le deuxième agent étiologique le plus fréquent. (50)

d) Facteurs de risque

Plusieurs facteurs de risques ont été mis en évidence dans l'apparition de la pneumonie d'aspiration. La plupart de ces facteurs de risques augmentent le risque d'une aspiration dans le système respiratoire. D'autres facteurs influencent la flore bactérienne menant à une colonisation par des pathogènes plus virulents. (59)

i. La dysphagie

La dysphagie est un trouble de la déglutition lié à la difficulté du passage des aliments de la bouche vers l'estomac que l'on peut retrouver dans plusieurs maladies neurologiques (démence, la maladie de parkinson, scléroses, conséquences d'AVC...). (60) La dysphagie peut alors entraîner des fausses routes lors de la déglutition et un passage du contenu oropharyngé dans les voies aériennes. (61) Marik et al en 2003 place la dysphagie comme le mécanisme pathologique principal menant à la pneumonie d'aspiration chez les personnes âgées. (62)

Le mécanisme de déglutition peut également être altéré par l'anatomie du thorax et sont très fréquentes dans les cas de bronchopathie chronique obstructive (63)

ii. Altération de la conscience

Les altérations de la conscience regroupent ici les cas d'AVC aiguë, de blessure à la tête, de lésions cérébrales, d'attaques cardiaques et des effets d'agents pouvant provoquer une altération de la conscience tels que l'alcool, les drogues, les anesthésies ou les sédatifs.

Bien que les attaques cérébrales puissent mener à de la dysphagie, la population souffrant de séquelles neurologiques présente une prévalence plus importante de pneumonie, avec ou sans dysphagie. (64) Une étude réalisée en 2000 au Japon a étudié la relation entre l'incidence de la pneumonie, les réflexes de déglutition et la toux chez des patients ayant subi des AVCs et nourris avec ou sans sonde nasogastrique. Ils ont conclu qu'un laps de temps de 5 secondes entre le stimulus et la toux (un réflexe protecteur des voies aériennes) augmente significativement l'incidence de la pneumonie chez les patients. (65)

Une étude de cohorte menée aux Etats-Unis a investigué le risque de développement de pneumonie d'aspiration chez des patients recevant des drogues antipsychotiques pendant leurs hospitalisations entre janvier 2007 et juillet 2013. Sur 146 552 patients hospitalisés, des antipsychotiques ont été utilisés sur 10 377 d'entre eux. L'incidence de la pneumonie d'aspiration était de 0.3% sans prise d'antipsychotiques contre 1.2% avec. L'utilisation d'antipsychotique était significativement associée avec la pneumonie d'aspiration. (66)

iii. Alimentation par sonde naso-gastrique

La sonde naso-gastrique est un dispositif médical utilisé dans les hôpitaux afin d'administrer des médicaments, d'assurer la nutrition ou vider le contenu de l'estomac. La malposition d'une sonde nasogastrique dans l'arbre trachéobronchique peut provoquer une toux et des vomissements, provoquant le passage de nourriture dans les poumons induisant une pneumonie. (67) Les sondes gastriques de petits et gros calibres, les sondes postpyloriques et les sondes jéjunales peuvent toutes être associées à une pneumonie d'aspiration. (59)

Certains patients sondés sont à plus haut risque, notamment ceux souffrant de reflux gastro œsophagiens ou d'une diminution de la motilité gastrique. (68)

Une étude réalisée à Taïwan en 2022 a étudié la corrélation entre la pneumonie d'aspiration et le recours à la sonde naso-gastrique chez 35 patients dont l'alimentation par sonde était nécessaire en complément d'une alimentation orale. Tous ont développé une pneumonie d'aspiration. (69)

iv. La motilité œsophagienne/vomissement

Dans sa revue de littérature, David M. DiBardino cite également la motilité œsophagienne et les vomissements comme facteurs de risque de la pneumonie d'aspiration. Il peut s'agir de troubles œsophagiens primaires tel que l'achalasia ou la sténose œsophagienne ou alors de symptômes d'une maladie systémique tels que la sclérodermie ou la polymyosite. (59)

v. Mauvaise hygiène bucco-dentaire

Plusieurs études établissent aussi une relation entre un manque d'hygiène bucco-dentaire et une apparition de la pneumonie d'aspiration. (70,71) La plaque dentaire ainsi que les prothèses dentaires favoriseraient la colonisation par les pathogènes respiratoires et constituerait un réservoir pour les pathogènes respiratoires. (72)

De plus, une mauvaise hygiène bucco-dentaire favorise l'apparition de la maladie parodontale et la colonisation par les bactéries parodontopathogènes telle que *Porphyromonas gingivalis*. Dans leur revue de littérature, Mei et al. décrivent l'impact systémique de *Porphyromonas gingivalis* et notamment sa participation dans la pathogénèse de la pneumonie (3). Nous étudierons maintenant dans la prochaine partie l'implication de *Porphyromonas gingivalis* dans la pneumonie d'aspiration.

III) Implication de *Porphyromonas gingivalis* dans le développement des maladies respiratoires

Dans cette partie, nous allons réaliser une revue de la littérature concernant le lien de *Porphyromonas gingivalis* et la pneumonie d'aspiration. Pour cela, nous avons utilisé le moteur de recherche PubMed avec les mots clés « *Porphyromonas gingivalis* » et « pneumonie d'aspiration ».

*a) Présence de *Porphyromonas gingivalis* dans le système respiratoire inférieur*

La cavité orale est le point d'entrée des bactéries et virus dans le corps mais également l'entrée dans les voies respiratoires. La densité normale de bactéries dans la salive chez des sujets sains s'élève au maximum à 10^8 CFUs/mL. Un humain avalant de 1 à 1,5 L de salive par jour, il a été mesuré que l'on avale jusqu'à 10^{11} CFUs de bactéries orales par jour. Certaines de ces bactéries pénètrent les voies respiratoires par phénomène d'aspiration via la trachée. En effet, sans tenir compte de l'état parodontal des patients, une étude par PCR incluant 42 patients atteints de pneumonie d'inspiration et 45 patients sains réalisée par Nagaoka et al. a permis de retrouver la

présence de bactéries parodontopathogènes, dans 57,1% des cas de pneumonie et chez 31.1% des patients sains. (73) Par ailleurs, des bactéries orales ont été détectées dans des fluides bronchiques de patients atteints de covid19. (74) Enfin, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Eikenella corrodens* et *Fusobacterium nucleatum* sont régulièrement retrouvées dans des cas de pneumonie d'aspiration ou des abcès du poumons. (57)

Nelson et al ont inoculé des souris par voie intra trachéale avec *Porphyromonas gingivalis* puis ont effectué des tests bactériologiques et une analyse histopathologique des lavages bronchopulmonaires prélevés sur les souris. L'histopathologie a montré l'apparition d'une bronchopneumonie aigüe sévère et la formation d'abcès pulmonaires chez 37% des animaux. Ainsi, la présence de *Porphyromonas gingivalis* dans le poumon provoque une inflammation des tissus pulmonaires pouvant évoluer en bronchopneumonie et abcès. (75)

Tian et al. ont réalisé une expérimentation sur des souris. Ils ont d'abord induit une parodontite soit par ligature sans bactérie (L), soit par ligature imprégnée de *Pg* (LPG). Une évaluation de la distance entre la jonction cémento-émail et la crête de l'os alvéolaire par stéréomicroscope a permis de confirmer la résorption de l'os alvéolaire chez les souris. L'étude des tissus pulmonaires chez ces souris a permis de mettre en évidence à 8 semaines une augmentation significative du nombre de cellules inflammatoires chez les souris LPG, ainsi qu'une augmentation significative des concentrations de cytokines IL-1 β , de TNF- α , G-CSF et IL-17 dans les tissus pulmonaires. Les cellules épithéliales respiratoires des souris LPG présentaient l'expression des gingipaines de *Pg* par immunohistochimie. Ces modifications n'étaient pas présentes dans le groupe L (76)

Ainsi, ces études permettent de mettre en lumière le possible passage de bactéries parodontopathogènes dont *Porphyromonas gingivalis* dans les voies respiratoires, ainsi que les possibles conséquences pathologiques pulmonaires liées de leur présence.

b) Importance du manque d'hygiène bucco-dentaire dans le développement de la pneumonie

L'association entre la parodontite chronique et la pneumonie chez des sujets âgés a été étudiée à plusieurs reprises. De 1998 à 2002, Awano et al ont réalisé un suivi de 697 sujets japonais, tous âgés de 80 ans en 1997 afin d'étudier le lien entre la santé bucco-dentaire et la mortalité par pneumonie. Ils ont ainsi pu observer que les patients possédant au moins 10 dents avec des poches parodontales de 4mm ou plus présentaient un risque 3,9 fois plus important de décéder de pneumonie que ceux avec un parodonte sain (70)

En 1996, Yoneyama et al. ont réalisé une étude incluant des personnes âgées provenant de 11 maisons de retraite différentes. Les participants ont été assignés aléatoirement dans deux groupes différents. Le premier recevait des soins bucco-dentaire par les infirmières après chaque repas ainsi qu'un suivi bucco-dentaire par un professionnel chaque semaine. L'autre ne recevait aucun traitement ou soin bucco-dentaire. Les deux groupes ont été suivis sur une période de 2 ans. 19% des participants ne recevant pas de soins furent diagnostiqués avec une pneumonie contre seulement 11% dans l'autre groupe. Les résultats de l'étude étant significatifs, ils permettent donc de mettre en évidence un lien entre le niveau d'hygiène bucco-dentaire et le risque de développer une pneumonie. (77)

Plus récemment, Okuda et al en 2005 ont réalisés une étude permettant de soutenir les résultats de Yonemaya. Ils ont fait réaliser des soins dentaires par un hygiéniste une fois par semaine sur un groupe de patients âgés résidents EHPAD sur une durée de 24 mois. L'hygiéniste dentaire procédait au nettoyage de la cavité orale par le brossage des dents, un nettoyage interdentaire et le brossage de la langue. Ils ont pu mesurer que la mortalité provoquée par la pneumonie d'aspiration était moins importante chez le groupe ayant reçu les soins bucco dentaires que chez ceux n'ayant pas bénéficié des soins. Les résultats de l'étude étaient concordants avec ceux de Yonemaka et al. (78)

Ainsi, le manque d'hygiène bucco-dentaire et de soins semble augmenter non seulement la présence de bactéries dans la cavité orale mais également dans le tractus respiratoire. Cette présence bactérienne serait alors un facteur favorisant de l'apparition de la pneumonie d'aspiration. On notera cependant que les études présentées ci-dessus incluent des personnes âgées et/ou en institution avec un système immunitaire moins performant, ce qui ne permet pas de rendre compte de l'effet de l'hygiène bucco-dentaire sur la pneumonie chez les populations plus jeunes.

IV) Pathogénicité de *Porphyromonas gingivalis* dans la pneumonie

a) *Perte de l'intégrité de la barrière épithéliale*

Les surfaces des voies respiratoires ainsi que des alvéoles sont protégées par une couche de cellules épithéliales. Cette couche constitue une barrière étanche grâce aux jonctions serrées et la première ligne de défense face aux invasions des micro-organismes. Les jonctions serrées forment une ceinture autour de chaque cellule au niveau du pôle apical, permettant une occlusion complète de l'espace intercellulaire. Deux catégories de molécules participent à la formation des jonctions serrées : les molécules transmembranaires telles que l'occludine, les claudines et les JAM

(junctional adhesion molécules) et des protéines d'attachement intracellulaire telles que les protéines ZO. (79)

Porphyromonas gingivalis est capable de se propager dans le tissu conjonctif en dégradant les jonctions entre les cellules épithéliales. Une concentration minimale suffisante de *Pg* est nécessaire pour cette destruction (80)

Les claudines 5 et les claudines 18 sont prédominantes dans les jonctions serrées des cellules épithéliales alvéolaires. Une expression dysfonctionnelle des molécules des jonctions serrées après une lésion des poumons peut provoquer une dysfonction de la barrière épithéliale alvéolaire (81,82)

Après l'application *in vitro*, d'OMVs de *Porphyromonas gingivalis* sur des cellules épithéliales de poumons humains A549, He et al. ont montré par immunocytochimie que la présence de ces vésicules induit la perte des jonctions serrées des cellules. En effet, les cellules traitées ne présentaient plus de surface de contact, et les claudines et les occludines n'étaient plus localisées sur la membrane cellulaire. (83) L'étude *in vivo*, d'Yoshida et al. a permis de confirmer la capacité des OMVs de *Pg* d'endommager la structure de l'épithélium alvéolaire des poumons.(84) Ainsi, *Pg*, via l'action de ses OMVs, permet d'endommager la barrière épithéliale et de provoquer des lésions pulmonaires.

b) Etude sur la synergie entre Porphyromonas gingivalis et le streptocoque pulmonaire

Streptococcus pneumoniae (*Sp*), que l'on appelle aussi pneumocoque, est une bactérie du genre *Streptococcus*. Il s'agit d'un pathogène oral très présent chez l'humain qui colonise le nasopharynx et il s'agit de la bactérie la plus commune retrouvée dans les pneumonies communautaires. (85) Lorsque le pneumocoque est en cause, la fièvre est souvent de début brutal, très élevée (40°C) et mal tolérée. L'altération de l'état général est marquée. La toux est productive. Il peut également y avoir des douleurs thoraciques et des douleurs abdominales. (86)

Le streptocoque pulmonaire provoque la pneumonie en infectant les cellules épithéliales alvéolaires. La phosphorylcholine est une molécule présente à la surface de bactéries, elle est capable de se lier aux récepteurs PAFR (platelet-activation factor receptor). L'expression de ces récepteurs chez l'hôte est stimulée par la présence de matériaux inhalés tels que de l'acide, des particules dérivées des combustibles fossiles ou la fumée de cigarette. L'âge semble aussi avoir une incidence positive sur l'expression de PARF. C'est la liaison entre *Sp* et le récepteur PARF qui

induit la réponse pro-inflammatoire, par ailleurs, l'adhésion de *Sp* aux cellules épithéliales est corrélée au niveau d'expression de PARF. (87)

Kamio et al. ont étudié l'influence de *Pg* sur l'adhésion entre le pneumocoque et le récepteur PARF sur des cellules épithéliales alvéolaires humaine A549. L'analyse par RT-qPCR a révélé que la présence de *Pg* induisait une augmentation de l'expression de l'ARNm de PARF dans les cellules épithéliales alvéolaires. Ces résultats ont été confirmés par bioluminescence via luciférase, western-blot et immunofluorescence. L'analyse de l'adhérence de *Sp* sur les cellules épithéliales alvéolaires en présence de *Pg* a montré que celle-ci était augmentée d'environ 50%. L'utilisation d'un inhibiteur de PARF, WEB2086 confirme que cette augmentation est dépendante du récepteur. L'étude montre par ailleurs que le LPS ou les Fimbriae de *Pg* n'ont aucun effet sur la transcription du récepteur PARF dans les cellules A549. Cependant, l'utilisation des souches de *Pg* déficientes en gingipaïnes KDP129 (déficient en Kgp), KDP133 (déficient en rgpA et rgpB) et KDP136 (déficient en Kgp, rgpA et rgpB) permet de mettre en lumière le rôle de Rgp dans le niveau d'expression de PARF. En effet, ni KDP133 ni KDP136 n'induisent la transcription du récepteur PARF dans les cellules A549. A contrario, l'utilisation de la souche KDP129 ne stoppe pas la régulation à la hausse de la transcription de PARF ainsi ni l'adhésion de *Sp* aux cellules A549. (88)

L'étude permet de mettre en lumière le mode d'action le rôle que peut jouer *Pg* et plus particulièrement via ses Arg-Gingipaïnes, dans la pathogénicité de *Sp* et sa fixation au récepteur PARF. Cette étude réalisée *in vitro* demande toutefois à être confirmée dans un contexte *in vivo*.

c) Hypersécrétion de mucus dans les voies respiratoires

L'hypersécrétion de mucus dans les voies respiratoires est un symptôme très souvent retrouvé dans la pneumonie. Chez les individus sains, ce mucus permet de créer une barrière extracellulaire afin de protéger les voies aériennes des irritants physiques, chimiques et biologiques. Cependant, lors de la pneumonie, le mucus est secrété en trop grandes quantités et peut affecter très sérieusement la fonction ventilatoire et les échanges d'oxygène dans les alvéoles ce qui peut amener à une hypoxie, voire même une asphyxie. (89)

MUC5AC et MUC5B sont les mucines prédominantes dans la formation de la couche de mucus recouvrant les voies respiratoires chez l'être humain. (90)

Miya et al. ont montré *in vitro* que les gingipaïnes de *Pg* permettent d'altérer l'expression du gène codant pour MUC5AC ainsi que la concentration en protéine du mucus secrété. Par ailleurs, ils ont simulé le phénomène d'aspiration dans des modèles de souris avec une *Pg* WT et une *Pg* mutante

(Kgp/Rgp (-)). Ils ont ainsi pu mettre en évidence une augmentation de l'expression du gène MUC5AC dans les poumons des souris inoculées avec *Pg* WT et par immunohistochimie, ils ont aussi observé qu'une accumulation de MUC5AC étaient observable le long des cellules épithéliales bronchiques. (91) Par ailleurs, Woods et al. ont rapporté qu'une altération du mucus favorise l'adhésion de *Pseudomonas aeruginosa*. (92)

La présence de *Porphyromonas gingivalis* favorise donc *in vivo* la production de mucus dans les voies respiratoires, favorisant la pathogénicité de *Pseudomonas aeruginosa* et de ce fait le risque d'hypoxie.

d) Production de cytokines pro-inflammatoires

La sécrétion de cytokines pro-inflammatoires telles que IL-8 et IL-6 par les cellules épithéliales respiratoires contribue au développement de la pneumonie. Elles sont induites par la présence d'agents pathogènes tels que *Streptococcus pneumoniae*. Ces cytokines jouent donc un rôle clé dans l'orchestration de la réponse inflammatoire qui s'en suit. Le contact de *Porphyromonas gingivalis* avec les cellules épithéliales respiratoires aboutit-il aussi à la production de cytokines pro-inflammatoire ?

i. Etudes in vitro

En 2020, Watanabe et al. ont mis en culture des cellules humaines bronchiques (BAES-2B), pharyngées (Détroit 562) et alvéolaires (A549) avec *Porphyromonas gingivalis* ATCC 33.277, puis étudié par PCR et ELISA la production de molécules de l'inflammation. Ils ont pu observer que *Pg* induisait l'expression des ARNm de l'IL-8 et de l'IL-6 dans les cellules bronchiques humaines, à partir d'1 heure d'exposition avec un pic après 3 heures. Ils ont observé une plus forte production d'IL-8 que d'IL-6 dans les cellules du pharynx et aucune production de ces cytokines dans les cellules épithéliales alvéolaires. (93)

En 2021, Takahashi et al. ont étudié l'exposition de cellules BAES-2B avec Mfa1 (une protéine de surface faisant partie des fimbriae de *Pg*). Les analyse PCR et ELISA, ont permis de montrer que Mfa1 interagissait avec les récepteurs TLR4 et TLR2 des cellules épithéliales bronchiques. Ainsi les cellules bronchiques sont aptes à être activées par les fimbriae de *Porphyromonas gingivalis*. Cette activation provoque l'augmentation de l'expression des gènes IL-8 et IL-6. Le taux d'expression génique est corrélé avec la quantité de Mfa1 dans le milieu. (94)

Ces études *in vitro* permettent de manière intéressante, de mettre en lumière la capacité de *Pg* ou de ses éléments pathogènes à induire une augmentation de la production de cytokines par les

cellules respiratoires. Cependant, chez l'homme les voies respiratoires sont recouvertes de cils ainsi que d'une couche de mucus. Ce mucus permet de piéger les micro-organismes potentiellement infectieux et de les empêcher d'atteindre les poumons. De plus, des macrophages à la surface des alvéoles constituent un autre mécanisme de défense. De ce fait, ces études *in vitro* ne permettent pas de rendre compte du contexte global dans lequel se développe la pneumonie.

ii. Etudes in vivo

Dans un modèle de parodontite avec et sans *Pg* chez la souris, la résorption alvéolaire, la fonction pulmonaire, l'histologie des tissus pulmonaires et l'expression des cytokines ont été examinés à 2, 4 et 8 semaines. Il a été observé qu'après 8 semaines, les souris infectées avec *Pg* présentaient une augmentation de l'expression d'ARNm de IL-1 β , TNF- α , G-CSF et IL-17 dans les tissus pulmonaires par rapport aux deux autres groupes (contrôle et parodontite sans *Pg*). (76)

Après l'infection de souris avec *Pg*, Nemeč et al. ont inoculé par voie intra trachéale du *Pg* à trois groupes de 50 souris. Chaque groupe a reçu une concentration de *Pg* différente. Une pneumonie a seulement été observée dans le groupe ayant reçu le plus de *Pg*, associée avec une augmentation significative des niveaux de TNF- α , IL-1 β et IL-6 dans les poumons, suggérant une relation dose dépendante entre *Pg* et la réaction inflammatoire associée. (95)

Petelin et al. ont réalisé une étude dans laquelle ils ont provoqué une pneumonie chez des souris infectées par *Porphyromonas gingivalis* par voie trachéale et ont ensuite mesuré les concentrations des cytokines pro-inflammatoires TNF- α , IL-1 β et IL-6 dans les tissus pulmonaires. Les niveaux de TNF- α dans les poumons ont augmenté significativement jusqu'à 72h après l'infection ainsi que les niveaux de IL-6 et IL-1 β avant de retourner à leur niveau basal après 168h. (96)

Ces résultats suggèrent que la production de cytokines dans les poumons par *Porphyromonas gingivalis* est dose-dépendante. On notera cependant que la voie d'inoculation intra trachéale utilisées pour ces études engendre une incision au-dessus du sternum. On ne peut exclure que cette voie invasive puisse biaiser les résultats obtenus en provoquant un affaiblissement préalable chez les animaux.

Les résultats de Petelin suggèrent aussi qu'une infection par *Pg* seul ne permet pas une inflammation des tissus pulmonaire sur le long terme.

iii. La production de cytokine lors d'infection mixte

Existe-t-il des synergies d'action de *Pg* avec les pathogènes pulmonaires d'autres bactéries de la plaque bactérienne ou des virus ? Si oui quels effets, ces synergies produisent-elles ?

Okabe et al. ont réalisé des tests sur des souris qu'ils ont infectées par voie trachéale avec *Streptococcus pneumoniae* (*Sp*) seul et un autre groupe avec *Sp* et *Pg*. Les analyses histologiques n'ont pas montré de phénomène inflammatoire dans les échantillons contrôles, ni dans les échantillons infectés par *Pg* seul alors qu'une inflammation était présente dans les échantillons infectés par *Sp* et exacerbée par l'infection mixte. Par cytométrie en flux, ils ont pu observer que le taux de neutrophiles était légèrement plus important chez les souris infectées par *Sp* et *Pg* qu'avec *Sp* seul. Aucune différence significative n'a été trouvée pour le ratio monocyte/macrophage. De plus, les analyses par qPCR ont permis de mettre en évidence une augmentation significative de l'expression des ARNm de CXCL-1, -2 et TNF- α avec *Sp* et *Pg* par rapport au contrôle et à l'infection par *Pg* seule. Par ELISA une différence entre ces deux groupes a aussi été mise en évidence pour TNF- α et IL-17. Ainsi, *Porphyromonas gingivalis* permet d'augmenter l'inflammation provoquée par le *Sp* en augmentant la production de TNF- α et d'IL-17. (97)

Kimizuka et al ont mesuré la production de TNF α , IL-1 β , IL-6 et la quantité de PMN chez des souris infectées par voie trachéale avec *Porphyromonas gingivalis* et *Treponema denticola* (*Td*). Les souris ont été anesthésiées, et une incision réalisée au-dessus du sternum. Un premier groupe a reçu du *Pg*, un second a reçu du *Td*, le troisième a reçu du *Pg* et du *Td* et le quatrième groupe a servi de contrôle. Les niveaux de cytokine ont ensuite été déterminés dans le fluide du lavage bronchoalvéolaire par ELISA. Ils ont pu observer une augmentation significative de la production de TNF α chez les souris avec l'infection mixte 24h après l'inoculation. Les niveaux de TNF α , IL-1 β et de PMN étaient aussi plus importants lors de l'infection mixte qu'avec la mono-infection par *Pg*. La production d'IL-6 était quant à elle plus importante lors de la mono-infection avec *Td*. (98)

Chen et al. ont étudié la production de TNF- α , IL-1 β et IL-6 dans des cellules épithéliales bronchiques (BEAS-2S) mises en culture avec du *Pg* seul, du virus H1N1 seul et d'une infection mixte avec *Pg* et le virus H1N1. Des tests ELISA ont été réalisés, et ont permis de mettre en évidence des augmentations significatives des concentrations des TNF- α , IL-1 β et IL-6 dans les 3 groupes à 4h, 8h, 12h et 24h par rapport au groupe contrôle. Cependant, ces concentrations augmentent significativement plus dans le 3^{ème} groupe avec *Pg* et H1N1 par rapport aux deux autres groupes avec les mono-infections. (99)

iv. Conclusion

Porphyromonas gingivalis semble donc capable de provoquer une inflammation dans les tissus pulmonaires via la production de cytokines pro-inflammatoires, *in vitro* et *in vivo*. Les études suggèrent cependant qu'une synergie avec des pathogènes respiratoires déclenche une réaction inflammatoire plus importante qu'avec *Pg* seul.

e) Augmentation du taux d'apoptose

i. Par la production d'oxyde nitrique

L'oxyde nitrique (NO) est une molécule produite par l'endothélium, mais aussi par les macrophages alvéolaires et, d'une manière générale par les cellules du tractus respiratoire. L'enzyme responsable de sa synthèse est la NO synthétase dont le substrat est la L-arginine. Dans la cellule endothéliale, il y a deux types d'enzymes : l'une est dépendante du calcium et l'autre est dépendante des cytokines présentes. Ainsi, l'interféron peut induire la production de la NO synthétase. (100)

Lors de circonstances physiologiques, la synthèse de NO permet une régulation des cellules vasculaires endothéliales, et la molécule peut avoir un effet anti-apoptotique à certaines concentrations. Lors des infections respiratoires hautes et basses comme pour la pneumonie, on observe une augmentation du NO expiré. (100) Cependant, une production plus importante de NO submerge les mécanismes protecteurs de la cellule et entraîne la mort cellulaire. (101) Enfin, L'oxyde nitrique (NO) est une molécule de signalisation qui joue un rôle clé dans la pathogenèse de l'inflammation. Elle est anti-inflammatoire dans des conditions physiologiques normales, mais c'est aussi un médiateur pro-inflammatoire puissant lorsqu'il est surproduit dans des situations pathologiques. Dans ces conditions, il est responsable de la vasodilatation dans le système cardiovasculaire, et est impliqué dans la pathogenèse des troubles inflammatoires de l'articulation, de l'intestin et des poumons.

Nemec et al. en 2009 ont utilisés des souris inoculées oralement soit avec *Pg*, soit avec un bouillon stérile. Au 42^{ème} jour, le plasma ainsi que les tissus de plusieurs organes ont été récupérés. Les concentrations de nitrite et nitrate combinés (NOx) ont ensuite été mesurées par colorimétrie non enzymatique chez les souris contrôles et les souris expérimentales. Ils ont observé une élévation significative de NOx dans le plasma chez les souris inoculées avec *Pg*. Cette élévation de NOx dans le plasma était corrélée significativement avec une production de NO dans les poumons. Cependant, l'étude a montré par spectroscopie une augmentation du NO dans les poumons mais celle-ci n'était pas significative. (102)

In vitro, les cellules BEAS-2B infectées par le virus H1N1 seul et par *Pg seul* montrent une augmentation significative des niveaux d'expression de NO. Cependant, l'infection de ces mêmes cellules par *Pg* et H1N1 combinés conduisent à une augmentation encore plus importante. (99)

Porphyromonas gingivalis semble donc capable d'augmenter la production de NO dans les tissus pulmonaires. D'autres études permettraient de compléter celle de Nemeč et al. en se concentrant uniquement sur le tissu pulmonaire plutôt que sur l'effet systémique de *Pg*. *Porphyromonas gingivalis* semble tout de même augmenter les niveaux d'apoptose notamment lors d'infection mixte. Il pourrait être intéressant d'étudier l'effet synergique entre *Pg* et d'autres pathogènes respiratoires dans le cadre de l'apoptose.

ii. Par la voie de signalisation Bcl-2/BAX/caspase-3

La voie de signalisation Bcl-2/Bax/caspase 3 rassemble plusieurs familles de protéines localisées dans la membrane de la mitochondrie, le réticulum endoplasmique et le golgi de la cellule. Cette voie de signalisation rassemble les Bcl-2 et Bcl-x qui sont des facteurs anti-apoptotiques et les protéines Bad/Bix, Bax, Bak, tBid et Bim qui sont des facteurs pro apoptotique (103)

Les caspases sont des aspartate-specific cysteine protéases qui sont essentielles à l'initiation et exécution de l'apoptose. Chez les mammifères, on les subdivise en 3 groupes : les caspases initiatrices (caspase 2, 8, 9 et 10), les caspases exécutrices (caspase 3, 6 et 7) et les caspases inflammatoires (caspases 1, 4, 5, 11 et 12). (104)

Une augmentation du ratio Bax/Bcl2 augmente la production de la caspase 3 et donc l'apoptose. (105)

Chen et al en 2018 ont étudié le niveau d'expression de Bcl-2, Bax et Caspase 3 par western blot *in vitro*, utilisant pour cela des cellules BEAS-2B d'épithélium bronchique humain. L'étude se porte sur un groupe témoin, un groupe infecté par *Pg* seul, un groupe infecté par le virus H1N1 seul et un groupe infecté par *Pg* et le virus H1N1. La présence de *Pg* induit une augmentation significative de présence de molécules caspase 3 et Bax comparé avec le groupe témoin, alors l'expression de Bcl-2 était diminuée. La co-infection avec le virus H1N1 augmentait en plus caspase 3 et Bax donc l'activation de l'apoptose. (99)

La voie de signalisation STAT3 (signal transducer and activator of transcription 3) permet d'augmenter la concentration de Bcl-2 et de diminuer celle de Bax et de caspase 3. Li et al en 2013 ont réalisé une étude pour évaluer si l'expression de STAT3 était modifiée lors de l'exposition de cellules A549 provenant de l'épithélium pulmonaire exposées à *Pg* et *Pseudomonas aeruginosa*.

Les analyses ont permis de montrer que *Pg* induisait l'activation de la STAT3 de manière dose dépendante et qu'au contraire l'infection *Pg* et *Pseudomonas aeruginosa* inhibait la voie des STAT3, augmentant ainsi la production de Bax et inhibant celle de Bcl-2 et par conséquent augmentant l'apoptose des cellules. (106) Toutefois la co-infection de *Pseudomonas aeruginosa* avec *Pg* inhibe pendant les premières heures l'apoptose provoquée par *Pseudomonas aeruginosa*. *Pg* serait donc capable aussi d'assister *Pseudomonas aeruginosa* sur une infection chronique à long terme en retardant l'apoptose des cellules de l'hôte et en laissant s'accumuler des cellules immunitaires sur le site de l'infection. (89)

f) Conclusion

Porphyromonas gingivalis est un pathogène oral dont les stimulations pro-inflammatoires dépassent l'environnement buccal. Suite aux phénomènes d'aspiration, *Pg* semble capable de cliver l'épithélium respiratoire, de favoriser l'adhérence du pneumocoque dans les poumons, d'augmenter la production du mucus, d'induire la production de cytokines pro-inflammatoires, et d'augmenter les taux d'apoptose des cellules. Les facteurs de virulence de la bactérie tels que les gingipaïnes et les OMVs semblent indispensables à l'action de *Pg* dans les voies respiratoires. Par ailleurs, *Pg* peut agir en synergie avec les autres bactéries pathogènes de l'environnement pulmonaire, mais aussi de l'environnement oral, pour augmenter leur potentiel de pathogénicité. Par ailleurs, les études chez l'homme se concentrent pour la plupart sur les personnes âgées dont le système immunitaire est déjà affaibli et qui sont plus à risque de développer une pneumonie d'aspiration. Des études incluant des tranches d'âges plus variées permettraient de rendre compte du lien entre *Pg* et pneumonie sur la population globale

CONCLUSION

Porphyromonas gingivalis est un des pathogènes majeur responsable de la maladie parodontale. Grâce à ses facteurs de virulence, *Pg* provoque une inflammation locale responsable des signes cliniques de la parodontite que l'on connaît aujourd'hui. C'est également grâce à ses facteurs de virulence que l'inflammation provoquée par *Pg* est capable de dépasser l'environnement gingival et de se propager en systémique et notamment dans les poumons via le phénomène d'aspiration. Dans les poumons, *Pg* semble avoir des répercussions par sa seule présence, mais c'est surtout via l'interaction avec d'autres bactéries et virus qu'un véritable pouvoir pathogène se met en place. D'autres études sont cependant nécessaires afin d'appréhender l'effet de *Pg* dans les cas de pneumonie.

Il apparait cependant qu'une mauvaise hygiène bucco-dentaire favorise la pneumonie d'aspiration, notamment chez des patients présentant un terrain à risque. En effet, les personnes âgées semblent les plus touchées. Au vu de l'incidence et de la mortalité de la maladie, ainsi l'importance de la prévention bucco-dentaire, du diagnostic et du traitement de la maladie parodontale apparait comme primordial pour la santé bucco-dentaire mais également pour la santé générale.

BIBLIOGRAPHIE

1. L'Information Dentaire [Internet]. 2022 [cité 3 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.information-dentaire.fr/actualites/selon-les-donnees-mondiales-de-l-oms-sur-30-ans-l-atteinte-carieuse-regresse-la-maladie-parodontale-explose/>
2. Houle MA, Grenier D. Maladies parodontales : connaissances actuelles. *Médecine et Maladies Infectieuses*. 1 juill 2003;33(7):331-40.
3. Mei F, Xie M, Huang X, Long Y, Lu X, Wang X, et al. Porphyromonas gingivalis and its systemic impact: current status. *Pathogens*. nov 2020;9(11):944.
4. Lasserre JF, Brex MC, Toma S. Oral microbes, biofilms and their role in periodontal and peri-implant diseases. *Materials (Basel)*. 22 sept 2018;11(10):1802.
5. Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES). *Acta Endosc*. avr 1998;28(2):151-5.
6. Socransky S, Haffajee A, Cugini M, Smith C, Kent Jr. RL. Microbial complexes in subgingival plaque. *Journal of Clinical Periodontology*. 1998;25(2):134-44.
7. Bostanci N, Belibasakis GN. Porphyromonas gingivalis: an invasive and evasive opportunistic oral pathogen. *FEMS Microbiology Letters*. 1 août 2012;333(1):1-9.
8. Gibson FC, Genco CA. The genus Porphyromonas. In: Dworkin M, Falkow S, Rosenberg E, Schleifer KH, Stackebrandt E, éditeurs. *The Prokaryotes: Volume 7: Proteobacteria: Delta, Epsilon Subclass* [Internet]. New York, NY: Springer; 2006 [cité 21 juill 2023]. p. 428-54. Disponible sur: https://doi.org/10.1007/0-387-30747-8_15
9. Aleksijević LH, Aleksijević M, Škrlec I, Šram M, Šram M, Talapko J. Porphyromonas gingivalis virulence factors and clinical significance in periodontal disease and coronary artery diseases. *Pathogens*. oct 2022;11(10):1173.
10. Leclerc J. Etude d'un système respiratoire de Porphyromonas gingivalis, pathogène impliqué dans les infections parodontales. [Thèse d'exercice]. [Rennes, France] : Université de Rennes 1. Unité de recherche EA 1254 Microbiologie - Risque infectieux. 2015.129p
11. Brochu V, Grenier D, Nakayama K, Mayrand D. Acquisition of iron from human transferrin by Porphyromonas gingivalis: a role for Arg- and Lys-gingipain activities. *Oral Microbiol Immunol*. avr 2001;16(2):79-87.
12. Olczak T, Simpson W, Liu X, Genco CA. Iron and heme utilization in Porphyromonas gingivalis. *FEMS Microbiology Reviews*. 1 janv 2005;29(1):119-44.
13. Cutler CW, Kalmar JR, Genco CA. Pathogenic strategies of the oral anaerobe, Porphyromonas gingivalis. *Trends Microbiol*. févr 1995;3(2):45-51.
14. Njoroge T, Genco RJ, Sojar HT, Hamada N, Genco CA. A role for fimbriae in Porphyromonas gingivalis invasion of oral epithelial cells. *Infection and Immunity* [Internet]. mai 1997 [cité 19 janv 2022]; Disponible sur: <https://journals.asm.org/doi/abs/10.1128/iai.65.5.1980-1984.1997>

15. Hamada S, Fujiwara T, Morishima S, Takahashi I, Nakagawa I, Kimura S, Ogawa T. Molecular and immunological characterization of the fimbriae of *Porphyromonas gingivalis*- *Microbiology and Immunology - Wiley Online Library*. Dec 1994; 38(12): 921 - 930 <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1348-0421.1994.tb02148.x>
16. Wielento A, Bereta GP, Łagosz-Ćwik KB, Eick S, Lamont RJ, Grabiec AM, et al. TLR2 activation by *Porphyromonas gingivalis* requires both PPAD activity and fimbriae. *Front Immunol*. 2022;13:823685.
17. Hajishengallis G, Wang M, Liang S. Induction of distinct TLR2-mediated proinflammatory and proadhesive signaling pathways in response to *porphyromonas gingivalis* fimbriae1. *The Journal of Immunology*. 1 juin 2009;182(11):6690-6.
18. Malek R, Fisher JG, Caleca A, Stinson M, Van Oss CJ, Lee JY, et al. Inactivation of the *Porphyromonas gingivalis* fimA gene blocks periodontal damage in gnotobiotic rats. *J Bacteriol*. févr 1994;176(4):1052-9.
19. Xu W, Zhou W, Wang H, Liang S. Roles of *Porphyromonas gingivalis* and its virulence factors in periodontitis. *Adv Protein Chem Struct Biol*. 2020;120:45-84.
20. Wang J, Yang X, Zou X, Zhang Y, Wang J, Wang Y. Relationship between periodontal disease and lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Periodontal Research*. 2020;55(5):581-93.
21. Darveau RP, Pham TTT, Lemley K, Reife RA, Bainbridge BW, Coats SR, et al. *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide contains multiple lipid A species that functionally interact with both toll-like receptors 2 and 4. *Infection and Immunity*. sept 2004;72(9):5041-51.
22. Reife RA, Coats SR, Al-Qutub M, Dixon DM, Braham PA, Billharz RJ, et al. *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide lipid A heterogeneity: differential activities of tetra- and penta-acylated lipid A structures on E-selectin expression and TLR4 recognition. *Cellular Microbiology*. 2006;8(5):857-68.
23. Laine ML, van Winkelhoff AJ. Virulence of six capsular serotypes of *Porphyromonas gingivalis* in a mouse model. *Oral Microbiol Immunol*. oct 1998;13(5):322-5.
24. Singh A, Wyant T, Anaya-Bergman C, Aduse-Opoku J, Brunner J, Laine ML, et al. The capsule of *Porphyromonas gingivalis* leads to a reduction in the host inflammatory response, Evasion of Phagocytosis, and Increase in Virulence. *Infection and Immunity*. 13 oct 2011;79(11):4533-42.
25. Igboin CO, Tordoff KP, Moeschberger ML, Griffen AL, Leys EJ. *Porphyromonas gingivalis*-host interactions in a *Drosophila melanogaster* model. *Infection and Immunity*. 9 déc 2011;79(1):449-58.
26. Dierickx K, Pauwels M, Laine ML, Van Eldere J, Cassiman JJ, Van Winkelhoff AJ, et al. Adhesion of *Porphyromonas gingivalis*. Serotypes to Pocket Epithelium. *Journal of Periodontology*. 2003;74(6):844-8.
27. Zhang Z, Liu D, Liu S, Zhang S, Pan Y. The Role of *Porphyromonas gingivalis* Outer Membrane vesicles in periodontal disease and related systemic diseases. *Frontiers in Cellular and*

- Infection Microbiology [Internet]. 2021 [cité 18 sept 2023];10. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcimb.2020.585917>
28. Okamura H, Hirota K, Yoshida K, Weng Y, He Y, Shiotsu N, et al. Outer membrane vesicles of *Porphyromonas gingivalis*: Novel communication tool and strategy. *Jpn Dent Sci Rev.* nov 2021;57:138-46.
 29. Gui M, Dashper S, Slakeski N, Chen YY, Reynolds E. Spheres of influence: *Porphyromonas gingivalis* outer membrane vesicles. *Molecular Oral Microbiology.* 2016;31(5):365-78.
 30. Xie H. Biogenesis and function of *Porphyromonas gingivalis* outer membrane vesicles. *Future Microbiol.* sept 2015;10:1517-27.
 31. Kou Y, Inaba H, Kato T, Tagashira M, Honma D, Kanda T, et al. Inflammatory responses of gingival epithelial cells stimulated with *Porphyromonas gingivalis* vesicles are inhibited by hop-associated polyphenols. *J Periodontol.* janv 2008;79(1):174-80.
 32. Fleetwood AJ, Lee MKS, Singleton W, Achuthan A, Lee MC, O'Brien-Simpson NM, et al. Metabolic remodeling, inflammasome activation, and pyroptosis in macrophages stimulated by *Porphyromonas gingivalis* and its outer membrane vesicles. *Front Cell Infect Microbiol.* 4 août 2017;7:351.
 33. Kamaguchi A, Nakayama K, Ichiyama S, Nakamura R, Watanabe T, Ohta M, et al. Effect of *Porphyromonas gingivalis* vesicles on coaggregation of *Staphylococcus aureus* to oral microorganisms. *Curr Microbiol.* 1 déc 2003;47(6):485-91.
 34. Seyama M, Yoshida K, Yoshida K, Fujiwara N, Ono K, Eguchi T, et al. Outer membrane vesicles of *Porphyromonas gingivalis* attenuate insulin sensitivity by delivering gingipains to the liver. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease.* 1 juin 2020;1866(6):165731.
 35. Lin J, Huang D, Xu H, Zhan F, Tan X. Macrophages: A communication network linking *Porphyromonas gingivalis* infection and associated systemic diseases. *Frontiers in Immunology* [Internet]. 2022 [cité 18 sept 2023];13. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2022.952040>
 36. Scannapieco FA. Poor oral health in the etiology and prevention of aspiration pneumonia. *Dental Clinics of North America.* avr 2021;65(2):307-21.
 37. Scannapieco FA. Role of oral bacteria in respiratory infection. *Journal of Periodontology.* 1999;70(7):793-802.
 38. Larousse É. appareil respiratoire - LAROUSSE. [Internet]. [cité 28 août 2023]. Disponible sur: https://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/appareil_respiratoire/15843
 39. Medical gallery of Blausen Medical 2014. Wiki J Med [Internet]. 2014 [cité 5 janv 2024];1(2). Disponible sur: https://en.wikiversity.org/wiki/WikiJournal_of_Medicine/Medical_gallery_of_Blausen_Medical_2014

40. Chouly F. [Thèse exercice] Modélisation physique des voies aériennes supérieures pour le syndrome d'Apnées Obstructives du Sommeil. [France]: Institut national polytechnique de Grenoble. Ecole Doctorale "Mathématiques, Sciences et Technologies de l'Information, Informatique"; 2005. 189p
41. Koepfen BM, Stanton A. The respiratory system In: Berne and Levy Physiology Seventh edition. Ville: Philadelphie. Elsevier; 2018. p 436-437
42. Chaudhry R, Bordoni B. Anatomy, Thorax, Lungs. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cité 29 août 2023]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470197/>
43. Amador C, Weber C, Varacallo M. Anatomy, Thorax, Bronchial. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cité 28 août 2023]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537353/>
44. Nicolas LP. Rappels d'anatomie et de physiologie – L'appareil respiratoire – LABORATOIRE D'HISTOLOGIE et D'EMBRYOLOGIE [Internet]. [cité 29 août 2023]. Disponible sur: <https://histologie.univ-nantes.fr/rappels-danatomie-et-de-physiologie-lappareil-respiratoire/>
45. Forum des sociétés pulmonaires internationales. Les maladies respiratoires dans le monde [Internet]. 2013 [cité 29 août 2023]. Disponible sur: <https://www.thoracic.org/about/global-public-health/firs/resources/FIRS-in-French.pdf>
46. World Health Organization. Global Tuberculosis Report.[Internet].2023 [cité 8 déc 2023]. Disponible sur: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/373828/9789240083851-eng.pdf?sequence=1>
47. VIDAL. Pneumonie - symptômes, causes, traitements et prévention [Internet]. 2021 [cité 29 août 2023]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/voies-respiratoires/pneumonie.html>
48. Gupte T, Knack A, Cramer JD. Mortality from Aspiration pneumonia: incidence, trends, and risk factors : dysphagia. 1 déc 2022;37(6):1493-500.
49. hyo.xls [Internet]. [cité 8 oct 2023]. Disponible sur: <https://view.officeapps.live.com/op/view.aspx?src=https%3A%2F%2Fwww.mhlw.go.jp%2Ftoukei%2Fsaikin%2Fhw%2Fjinkou%2Fkakutei18%2Fxls%2Fhyo.xls&wdOrigin=BROWSELINK>
50. World Health Organization. Pneumonia [Internet]. [cité 8 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.who.int/health-topics/pneumonia>
51. Niederman MS, Cilloniz C. Aspiration pneumonia. Rev Esp Quimioter. 2022;35(Suppl 1):73-7.
52. Ameli. Qu'est-ce qu'une pneumonie ? [Internet]. 2023 [cité 8 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/pneumonie/definition-facteurs-risque>

53. Ameli. Symptômes et diagnostic d'une pneumonie [Internet]. 2023 [cité 8 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/pneumonie/symptomes-diagnostic-evolution>
54. Jatton K, Schrenzel J, Greub G. Diagnostic microbiologique de la pneumonie. *Rev Med Suisse*. 12 nov 2014;450:2126-9.
55. Hospices civils de Lyon. Pneumonies ou pneumopathies infectieuses | Fiche santé HCL [Internet]. 2023 [cité 8 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.chu-lyon.fr/pneumonies-ou-pneumopathies-infectieuses>
56. Sethi S. Troubles pulmonaires et des voies aériennes [Internet]. 2022 [cité 8 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/troubles-pulmonaires-et-des-voies-a%C3%A9riennes/pneumonie/pr%C3%A9sentation-de-la-pneumonie>
57. Bartlett JG, Gorbach SL, Finegold SM. The bacteriology of aspiration pneumonia. *The American Journal of Medicine*. 1 févr 1974;56(2):202-7.
58. El-Solh AA, Pietrantonio C, Bhat A, Aquilina AT, Okada M, Grover V, et al. Microbiology of severe aspiration pneumonia in institutionalized elderly. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 juin 2003;167(12):1650-4.
59. DiBardino DM, Wunderink RG. Aspiration pneumonia: a review of modern trends. *Journal of Critical Care*. 1 févr 2015;30(1):40-8.
60. Larousse É. dysphagie - LAROUSSE [Internet]. [cité 10 déc 2023]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/dysphagie/12643>
61. Puisieux F. et coll. Trouble de la déglutition du sujet âgé et pneumopathies en 14 questions/réponses In: *Revue des maladies respiratoires*. Issy-les-Moulineaux Elsevier Masson SAS ; 2009. 587-605 f
62. Marik PE, Kaplan D. Aspiration pneumonia and dysphagia in the elderly. *Chest*. juill 2003;124(1):328-36.
63. Mokhlesi B, Logemann JA, Rademaker AW, Stangl CA, Corbridge TC. Oropharyngeal deglutition in stable COPD. *Chest*. févr 2002;121(2):361-9.
64. Ji R, Wang D, Shen H, Pan Y, Liu G, Wang P, et al. Interrelationship among common medical complications after acute stroke. *Stroke*. déc 2013;44(12):3436-44.
65. Nakajoh K, Nakagawa T, Sekizawa K, Matsui T, Arai H, Sasaki H. Relation between incidence of pneumonia and protective reflexes in post-stroke patients with oral or tube feeding. *Journal of Internal Medicine*. 2000;247(1):39-42.
66. Herzig SJ, LaSalvia MT, Naidus E, Rothberg MB, Zhou W, Gurwitz JH, et al. Antipsychotics and the risk of aspiration pneumonia in individuals hospitalized for nonpsychiatric conditions: a cohort study. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2017;65(12):2580-6.
67. Édition professionnelle du Manuel MSD. Complications de la nutrition entérale par sonde [Internet]. [cité 5 janv 2024]. Disponible sur:

<https://www.msmanuals.com/fr/professional/multimedia/table/complications-de-la-nutrition-ent%C3%A9rale-par-sonde>

68. Irina Blumenstein YMS, Stein R. Gastroenteric tube feeding: Techniques, problems and solutions. *World Journal of Gastroenterology*. 14 juill 2014;20(26):8505-24.
69. Hsiao SY, Yao CT, Lin YT, Huang ST, Chiou CC, Huang CY, et al. Relationship between aspiration pneumonia and feeding care among home care patients with an in-dwelling nasogastric tube in Taiwan: a preliminary study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. janv 2022;19(9):5419.
70. Awano S, Ansai T, Takata Y, Soh I, Akifusa S, Hamasaki T, et al. Oral health and mortality risk from pneumonia in the elderly. *J Dent Res*. 1 avr 2008;87(4):334-9.
71. Terpenning M. Geriatric oral health and pneumonia risk. *Clinical infectious diseases*. 15 juin 2005;40(12):1807-10.
72. Almirall J, Rofes L, Serra-Prat M, Icart R, Palomera E, Arreola V, et al. Oropharyngeal dysphagia is a risk factor for community-acquired pneumonia in the elderly. *European Respiratory Journal*. 1 avr 2013;41(4):923-8.
73. Nagaoka K, Yanagihara K, Harada Y, Yamada K, Migiyama Y, Morinaga Y, et al. Quantitative detection of periodontopathic bacteria in lower respiratory tract specimens by real-time PCR. *Journal of Infection and Chemotherapy*. 1 févr 2017;23(2):69-73.
74. Imai K, Iinuma T, Sato S. Relationship between the oral cavity and respiratory diseases: Aspiration of oral bacteria possibly contributes to the progression of lower airway inflammation. *Jpn Dent Sci Rev*. nov 2021;57:224-30.
75. Nelson S, Laughon BE, Summer WR, Eckhaus MA, Bartlett JG, Jakab GJ. Characterization of the pulmonary inflammatory response to an anaerobic bacterial challenge. *Am Rev Respir Dis*. 1 févr 1986;133(2):212-7.
76. Tian H, Zhang Z, Wang X, Liu W, Wang Z. Role of experimental periodontitis in inducing pulmonary inflammation in mice. *Oral Dis*. nov 2022;28(8):2294-303.
77. Yoneyama T, Yoshida M, Matsui T, Sasaki H. Oral care and pneumonia. *The Lancet*. août 1999;354(9177):515.
78. Okuda K, Kimizuka R, Abe S, Kato T, Ishihara K. Involvement of Periodontopathic Anaerobes in Aspiration Pneumonia. *Journal of Periodontology*. 2005;76(11S):2154-60.
79. Ressources Numériques en Biologie. Les jonctions serrées [Internet]. [cité 1 oct 2023]. Disponible sur: https://rnbio.upmc.fr/jonctions_serrees
80. Katz J, Ward DC, Michalek SM. Effect of host responses on the pathogenicity of strains of *Porphyromonas gingivalis*. *Oral Microbiol Immunol*. oct 1996;11(5):309-18.
81. Ohta H, Chiba S, Ebina M, Furuse M, Nukiwa T. Altered expression of tight junction molecules in alveolar septa in lung injury and fibrosis. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*. 15 janv 2012;302(2):L193-205.

82. Schlingmann B, Molina SA, Koval M. Claudins: Gatekeepers of lung epithelial function. *Seminars in Cell & Developmental Biology*. juin 2015;42:47-57.
83. He Y, Shiotsu N, Uchida-Fukuhara Y, Guo J, Weng Y, Ikegame M, et al. Outer membrane vesicles derived from *Porphyromonas gingivalis* induced cell death with disruption of tight junctions in human lung epithelial cells. *Arch Oral Biol*. oct 2020;118:104841.
84. Yoshida K, Yoshida K, Fujiwara N, Seyama M, Ono K, Kawai H, et al. Extracellular vesicles of *P. gingivalis*-infected macrophages induce lung injury. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 1 nov 2021;1867(11):166236.
85. Feldman C, Anderson R. The role of *Streptococcus pneumoniae* in community-acquired pneumonia. *Semin Respir Crit Care Med*. déc 2016;37(06):806-18.
86. Marquart ME. Pathogenicity and virulence of *Streptococcus pneumoniae*: Cutting to the chase on proteases. *Virulence*. déc 2021;12(1):766-87.
87. Rijneveld AW, Weijer S, Florquin S, Speelman P, Shimizu T, Ishii S, et al. Improved host defense against pneumococcal pneumonia in platelet-activating factor receptor-deficient mice. *The Journal of Infectious Diseases*. 15 févr 2004;189(4):711-6.
88. Kamio N, Hayata M, Tamura M, Tanaka H, Imai K. *Porphyromonas gingivalis* enhances pneumococcal adhesion to human alveolar epithelial cells by increasing expression of host platelet-activating factor receptor. *FEBS Letters*. 2021;595(11):1604-12.
89. Shi T, Wang J, Dong J, Hu P, Guo Q. Periodontopathogens *Porphyromonas gingivalis* and *Fusobacterium nucleatum* and their roles in the progression of respiratory diseases. *Pathogens*. 30 août 2023;12(9):1110.
90. Okuda K, Chen G, Subramani DB, Wolf M, Gilmore RC, Kato T and al. Localization of secretory mucins MUC5AC and MUC5B in normal/healthy human airways. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 15 mars 2019; 199(6):715-27
91. Miya C, Cueno ME, Suzuki R, Maruoka S, Gon Y, Kaneko T, et al. *Porphyromonas gingivalis* gingipains potentially affect MUC5AC gene expression and protein levels in respiratory epithelial cells. *FEBS Open Bio*. 2021;11(2):446-55.
92. Woods DE, Straus DC, Johanson WG, Bass JA. Role of fibronectin in the prevention of adherence of *Pseudomonas aeruginosa* to buccal cells. *J Infect Dis*. juin 1981;143(6):784-90.
93. Watanabe N, Yokoe S, Ogata Y, Sato S, Imai K. Exposure to *Porphyromonas gingivalis* induces production of proinflammatory cytokine via TLR2 from human respiratory epithelial cells. *Journal of Clinical Medicine*. nov 2020;9(11):3433.
94. Takahashi Y, Cueno ME, Kamio N, Inuma T, Hasegawa Y, Imai K. *Porphyromonas gingivalis* Mfa1 fimbria putatively binds to TLR2 and induces both IL-6 and IL-8 production in human bronchial epithelial cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 22 janv 2022;589:35-40.
95. Nemeč A, Pavlica Z, Svete AN, Eržen D, Crossley DA, Petelin M. Lack of soluble tumor necrosis factor alpha receptor 1 and 2 and interleukin -1 β compartmentalization in lungs of

- mice after a single intratracheal inoculation with live *Porphyromonas gingivalis*. *Experimental Lung Research*. 1 janv 2009;35(7):605-20.
96. Petelin M, Naruishi K, Shiomi N, Mineshiba J, Arai H, Nishimura F, et al. Systemic up-regulation of sTNFR2 and IL-6 in *Porphyromonas gingivalis* pneumonia in mice. *Experimental and Molecular Pathology*. 1 févr 2004;76(1):76-81.
 97. Okabe T, Kamiya Y, Kikuchi T, Goto H, Umemura M, Suzuki Y, et al. *Porphyromonas gingivalis* components/secretions synergistically enhance pneumonia caused by *Streptococcus pneumoniae* in mice. *Int J Mol Sci*. 24 nov 2021;22(23):12704.
 98. Kimizuka R, Kato T, Ishihara K, Okuda K. Mixed infections with *Porphyromonas gingivalis* and *Treponema denticola* cause excessive inflammatory responses in a mouse pneumonia model compared with mono-infections. *Microbes and Infection*. 1 déc 2003;5(15):1357-62.
 99. Chen Y, Zhou R, Yi Z, Li Y, Fu Y, Zhang Y, et al. *Porphyromonas gingivalis* induced inflammatory responses and promoted apoptosis in lung epithelial cells infected with H1N1 via the Bcl-2/Bax/Caspase-3 signaling pathway. *Mol Med Rep*. juill 2018;18(1):97-104.
 100. Pariente R. Oxyde nitrique. *EMC - Pneumologie*. 1 janv 2004;1(1):37-9.
 101. Chung HT, Pae HO, Choi BM, Billiar TR, Kim YM. Nitric oxide as a bioregulator of apoptosis. *biochemical and biophysical research communications*. 20 avr 2001;282(5):1075-9.
 102. Nemeč A, Pavlica Z, Crossley DA, Šentjurc M, Jerin A, Eržen D, et al. Chronic ingestion of *Porphyromonas gingivalis* induces systemic nitric oxide response in mice. *Oral Microbiology and Immunology*. 2009;24(3):204-10.
 103. Shaltiel G, Chen G, Manji HK. Neurotrophic signaling cascades in the pathophysiology and treatment of bipolar disorder. *Current Opinion in Pharmacology*. 2007; 7(1): 22-6
 104. Abcam. Role of caspases in apoptosis [Internet]. [cité 9 oct 2023]. Disponible sur: https://www.abcam.com/kits/role-of-caspases-in-apoptosis?msclkid=598392c1d44b1c67ea93f7e234c813e9&utm_source=bing&utm_medium=cpc&utm_campaign=EMEA_Other_GENERIC_Target_Desktop_Exact&utm_term=Caspase-3&utm_content=caspase-3&msclkid=598392c1d44b1c67ea93f7e234c813e9&utm_source=bing&utm_medium=cpc&utm_campaign=EMEA_Other_GENERIC_Target_Desktop_Exact&utm_term=Caspase-3&utm_content=caspase-3&gclid=CISMkpLr6IEDFbhFHQkdc6YB4g&gclid=ds
 105. Salakou S, Kardamakis D, Tsamandas AC, Zolota V, Apostolakis E, Tzelepi V, et al. Increased Bax/Bcl-2 ratio up-regulates caspase-3 and increases apoptosis in the thymus of patients with myasthenia gravis. *In Vivo*. 2007;21(1):123-32.
 106. Li Q, Pan C, Teng D, Lin L, Kou Y, Haase EM, et al. *Porphyromonas gingivalis* modulates *Pseudomonas aeruginosa*-induced apoptosis of respiratory epithelial cells through the STAT3 signaling pathway. *Microbes and Infection*. janv 2014;16(1):17-27.

TABLE DES ILLUSTRATIONS :

<u>Figure 1 : Structure de Porphyromonas Gingivalis et ses principaux facteurs de virulence selon Aleksijevis et al.....</u>	<u>6</u>
<u>Figure 2: Schéma des voies aériennes supérieures selon la Medical Gallery of Blausen Medical 2014.....</u>	<u>19</u>
<u>Figure 3 : Schéma de la topographie des poumons avec vue antérieure et postérieure selon "Berne and Levy Physiology" 7ème édition</u>	<u>20</u>
<u>Figure 4 :Tableau représentant la division des bronches en bronchioles dans les poumons selon "Berne and Levy Physiologie" 7ème édition.....</u>	<u>21</u>
<u>Figure 5 : Schéma représentant l'arbre trachéobronchique selon "Berne and Levy Physiology" 7ème édition</u>	<u>21</u>
<u>Figure 6 : radiographie du thorax d'un patient de 86 ans avec un infiltrat inflammatoire dans le segment basal droit selon Niederman et al. 2021</u>	<u>26</u>
<u>Figure 7: Radiographie du thorax d'un patient de 80 ans avec un infiltrat inflammatoire dans les deux poumons selon Niederman et al. 2021</u>	<u>26</u>

NANTES UNIVERSITÉ
UNITÉ DE FORMATION ET DE RECHERCHE D'ODONTOLOGIE

Vu le Président du Jury,

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Vu le Doyen,

Pr Assem SOUEIDAN

JAUMOUILLE (Julie) - *Porphyromonas gingivalis* : Pathogénicité et implications dans la pneumonie
- 56f. ; 7 ill. ; tabl. ; 106 ref ; 30cm (Thèse : Chir.Dent ; Nantes ; 2024)

RESUME:

Porphyromonas gingivalis est une bactérie orale anaérobie à gram négatif importante dans la pathogénèse de la maladie parodontale. Elle possède de nombreux facteurs de virulence qui lui permettent de survivre et d'infecter le milieu buccal.

Porphyromonas gingivalis a également une action à distance de la cavité buccale. Depuis plusieurs années, son implication dans certaines maladies systémiques est étudiée. Elle est notamment étudiée dans le cadre de la pneumonie-, la 5^{ème} infection pulmonaire la plus meurtrière dans le monde.

En effet, les voies respiratoires hautes créent un lien direct entre la cavité buccale et les poumons. Ce travail de thèse est une étude de la littérature mettant en lien le rôle pathogène de *Porphyromonas gingivalis* dans la genèse ou l'aggravation de la pneumonie d'aspiration. Ainsi, il est montré que la bactérie provoque une inflammation pulmonaire, mais surtout elle est capable de développer des synergies et d'amplifier le pouvoir pathogène de bactéries pulmonaires comme *Streptococcus pneumoniae*. Les études épidémiologiques montrent que la population âgée et plus particulièrement celle en EHPAD et dans les hôpitaux est la plus à risque de développer cette pathologie et que l'hygiène bucco-dentaire est primordiale dans la prévention de celle-ci. D'autres études sont nécessaires afin de déterminer si l'aspiration de *Porphyromonas gingivalis* peut aussi avoir un impact sur une population saine et plus jeune.

RUBRIQUE DE CLASSEMENT : Parodontologie

MOTS CLÉES MESH :

Porphyromonas gingivalis / *Porphyromonas gingivalis*

Pneumonie d'aspiration / Aspiration pneumonia

Parodontologie / Periodontology

JURY

Président : Professeure Anne-Gaëlle CHAUX

Assesseur : Docteur Roselyne CLOUET

Assesseur : Docteur Emilie HASCOET

Directeur : Docteur Emmanuelle RENARD