

UNIVERSITÉ DE NANTES
UNITÉ DE FORMATION ET DE RECHERCHE D'ODONTOLOGIE

Année 2020

N° 3673

LA PARODONTITE CHRONIQUE COMME FACTEUR DE RISQUE DE LA MALADIE D'ALZHEIMER

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

*présentée
et soutenue publiquement par*

MOREL-DORION Aude

le 09 Novembre 2020

devant le jury ci-dessous :

Président : Monsieur le Professeur Yves AMOURIQ
Assesseur : Madame le Docteur Fabienne JORDANA
Assesseur : Monsieur le Docteur Charles ALLIOT

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Gilles AMADOR DEL VALLE

UNIVERSITE DE NANTES	
<u>Président</u> Pr LABOUX Olivier	
FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE	
<u>Doyen</u> Pr GIUMELLI Bernard <u>Assesseurs</u> Dr RENAUDIN Stéphane Pr SOUEIDAN Assem Pr WEISS Pierre	
PROFESSEURS DES UNIVERSITES PRATICIENS HOSPITALIERS DES C.S.E.R.D.	
Mme ALLIOT-LICHT Brigitte M. AMOURIQ Yves M. BADRAN Zahi M. GIUMELLI Bernard M. LE GUEHENNEC Laurent	M. LESCLOUS Philippe Mme PEREZ Fabienne M. SOUEIDAN Assem M. WEISS Pierre
PROFESSEURS DES UNIVERSITES	
M. BOULER Jean-Michel	
MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES	
Mme VINATIER Claire	
PROFESSEURS EMERITES	
M. JEAN Alain	
ENSEIGNANTS ASSOCIES	
M. GUIHARD Pierre (Professeur Associé) Mme LOLAH Aoula (Assistant Associé)	
MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES PRATICIENS HOSPITALIERS DES C.S.E.R.D.	ASSISTANTS HOSPITALIERS UNIVERSITAIRES DES C.S.E.R.D.
M. AMADOR DEL VALLE Gilles Mme ARMENGOL Valérie Mme BLERY Pauline M. BODIC François Mme CLOITRE Alexandra Mme DAJEAN-TRUTAUD Sylvie M. DENIS Frédéric Mme ENKEL Bénédicte M. GAUDIN Alexis M. HOORNAERT Alain Mme HOUCHMAND-CUNY Madline Mme JORDANA Fabienne M. KIMAKHE Saïd M. LE BARS Pierre Mme LOPEZ-CAZAUX Serena M. NIVET Marc-Henri M. PRUD'HOMME Tony Mme RENARD Emmanuelle M. RENAUDIN Stéphane Mme ROY Elisabeth M. STRUILLOU Xavier M. VERNER Christian	M. ALLIOT Charles M. AUBEUX Davy Mme ARRONDEAU Mathilde Mme BARON Charlotte Mme BEAURAIN-ASQUIER Mathilde M. BOUCHET Xavier M. FREUCHET Erwan M. GUIAS Charles Mme HASCOET Emilie M. HIBON Charles M. HUGUET Grégoire M. KERIBIN Pierre M. OUVRARD Pierre M. RETHORE Gildas M. SARKISSIAN Louis-Emmanuel M. SERISIER Samuel
PRATICIENS HOSPITALIERS	
Mme DUPAS Cécile (Praticien Hospitalier) Mme BRAY Estelle (Praticien Hospitalier Attaché) Mme LEROUXEL Emmanuelle (Praticien Hospitalier Attaché)	Mme QUINSAT Victoire (Praticien Hospitalier Attaché) Mme RICHARD Catherine (Praticien Hospitalier Attaché) Mme HYON Isabelle (Praticien Hospitalier Contractuel)

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.

À Monsieur le Professeur Yves AMOURIQ

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier des Centres de Soins d'Enseignement et de Recherche
Dentaires

Docteur de l'Université de Nantes

Habilité à Diriger les Recherches

Département de Prothèses

Chef de Service d'Odontologie Restauratrice et Chirurgicale

- NANTES -

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury.

Pour la qualité de votre enseignement, vos conseils et votre disponibilité

tout au long de mon cursus.

Veuillez recevoir l'expression de mon plus grand respect

et le témoignage de mes sincères remerciements.

À Monsieur le Docteur Gilles AMADOR

Maître de Conférences des Universités

Praticien Hospitalier des Centres de Soins d'Enseignement et de Recherche
Dentaires

Docteur de l'Université de Nantes

Habilitation à Diriger les Recherches

Chef du Département de Prévention

Epidémiologie

Economie de la Santé Odontologie Légale

- NANTES -

Pour m'avoir fait l'honneur de diriger cette thèse.

Pour m'avoir guidé dans le choix du sujet.

Pour la correction et l'aide que vous m'avez fournies pour la rédaction de cette thèse.

Pour la qualité de votre enseignement, vos conseils, votre constante disponibilité.

Veillez recevoir l'expression de mon plus grand respect

et le témoignage de mes sincères remerciements.

À Madame le Docteur Fabienne JORDANA

Maître de Conférences des Universités

Praticien Hospitalier des Centres de Soins d'Enseignement et de Recherche
Dentaires

Docteur de l'Université de Bordeaux

Département de Sciences Anatomiques et Physiologiques, Occlusodontiques,
Biomatériaux, Biophysique, Radiologie.

- NANTES -

Pour m'avoir fait l'honneur de siéger dans ce jury.

Pour la qualité de votre enseignement, vos conseils et votre disponibilité,

sans oublier votre gentillesse

tout au long de mon cursus.

Veillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance et de mes sincères

remerciements.

À Monsieur le Docteur Charles ALLIOT

Assistant Hospitalier Universitaire des Centres de Soins d'Enseignement et de
Recherche Dentaires
Département de Parodontologie

- NANTES -

Pour m'avoir fait l'honneur de siéger dans ce jury.

*Pour la qualité de votre enseignement, vos conseils en pratique et votre disponibilité
tout au long de mon cursus.*

*Veillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance et de mes sincères
remerciements.*

Table des matières

Introduction	10
1) La Maladie d'Alzheimer	11
11) Définition, prévalence, histoire.....	11
12) Signes cliniques	13
13) Diagnostic	13
131) Tests des fonctions cognitives.....	14
1311) Clinical Dementia Rating (CDR).....	14
1312) Mini Mental State Examination (MMSE)	15
132) Imagerie cérébrale.....	16
133) Marqueurs biologiques	17
14) Etiopathogénie	17
2) La parodontite chronique	18
21) Généralités.....	18
22) Signes cliniques	19
23) Etiopathogénie	20
3) Niveaux de preuve scientifique	21
4) Discussions	22
41) Lien entre Alzheimer et parodontite chronique	22
411) Historique	22
412) L'inflammation, un rôle clef dans la parodontite chronique et dans la maladie d'Alzheimer	25
4121) Lien entre parodontopathogène et Alzheimer (20).....	25
4122) La microglie, actrice de l'inflammation pathologique (12)	26
413) Gingipaines retrouvées dans le cerveau.....	27
4131) Des entrées plausibles vers le cerveau (4)	27
4132) Corrélation de la MA avec la charge de gingipaines dans le cerveau (20)	28
4133) Localisations cérébrales de RgpB	29
4134) Détection de Kgp dans le cortex cérébral atteint de la MA.....	30
4135) Identification des gènes 16rRNA et hmuY de Pg and le cortex cérébral atteint de la MA	30
4136) De l'ADN de Pg dans le Liquide Céphalo-Rachidien (LCR) de patients cliniquement atteints de la MA.....	32
4137) Action des gingipaines sur la protéine Tau	33
414) Déclin cognitif augmenté en cas de parodontite retrouvé chez l'humain.....	34
42) Conséquence de ce lien : possibles avancées thérapeutiques ?	35

421) Une HBD augmentée entraîne-t 'elle un une réduction du déclin cognitif ?	35
422) Vaccin ciblant Gingipaines : COR 388	37
4221) Molécules inhibitrices des gingipaines	37
4222) Infection orale des souris par Porphyromonas gingivalis, infection du cerveau et induction de A β ₁₋₄₂	38
4223) A β ₁₋₄₂ et P. gingivalis.	39
4224) Inhibiteur de Kgp et P. gingivalis.	40
4225) Effets des traitements par COR388 sur modèle expérimental	41
423) Autres possibilités thérapeutiques	43
4231) La Cathepsine B, une cible potentielle (8)	43
4232) Modulation de l'inflammation de la parodontite comme modalité de prévention contre Alzheimer.	44
4233) Rôle de la nutrition sur la maladie d'Alzheimer (30)	45
4234) Rôle possible du polymorphisme génétique dans la parodontite et Alzheimer .	45
5) Niveau de preuve	46
Conclusion	48
Table des illustrations	51
Bibliographie	52

Introduction

Les pathologies neurodégénératives, dont fait partie la maladie d'Alzheimer (MA), sont aujourd'hui une source de crainte face au vieillissement de la personne. Elles touchent le système nerveux central, avec une évolution lente, silencieuse et furtive. Les répercussions sont variées mais généralement très invalidantes.

Dans le cas de la MA, l'étiologie de la pathologie est toujours inconnue, induisant l'absence de découverte de remède, à ce jour. La pathologie a des conséquences lourdes sur la vie quotidienne du malade, des aidants, et génère un coût conséquent, évalué à 19,3 milliards d'euros par an en France en 2015 par la Fondation Médéric Alzheimer (1), englobant les coûts médicaux, paramédicaux, et une estimation de l'aide informelle apportée aux patients.

Toutes ces raisons amènent à un axe de recherche important, en commençant par trouver l'origine ainsi que les facteurs de risques de la MA. D'après l'Inserm (2), certains médicaments permettent de repousser et de ralentir la dégradation du malade, mais ne sont plus remboursés aujourd'hui.

Cette thèse évoque une nouvelle piste de recherche des facteurs de risque pour la MA : les parodontites chroniques. Malgré les études menées depuis les années 2000, peu d'informations sont encore disponibles. Depuis Janvier 2019, de nouvelles analyses semblent établir un lien entre ces deux pathologies, permettant d'augurer de futurs traitements.

Nous allons donc reprendre ces informations et évaluer leurs niveaux de preuves.

1) La Maladie d'Alzheimer

11) Définition, prévalence, histoire

La Maladie d'Alzheimer (MA) est la maladie neurodégénérative la plus fréquemment identifiée. Elle est aussi la première cause étiologique de démence (75%). D'après David Blum, directeur de recherche Inserm au centre de recherche Jean Pierre Aubert, unité 1172 Inserm, Université de Lille (2), elle représente 900 000 malades en 2015 et 1,3 millions d'ici 2020 en France. Dans le monde, 33.6 millions de personnes en sont atteintes. 23% de la population de plus de 80 ans serait touchée, avec deux fois plus de femmes que d'hommes après 65 ans (3).

En 1906, Aloïs Alzheimer a été le premier médecin psychiatre neurologue neuropathologiste à distinguer cette pathologie éponyme des autres maladies incluant une démence, grâce à ses travaux sur Augusta Deter, qui en présentait les symptômes (4).

Mais ce n'est qu'en 1970 avec le vieillissement de la population et les progrès de la médecine que se manifesta un nouvel essor pour faire face à cette affection.

Les localisations neuronales les plus affectées par la maladie sont la zone de Broca, les gyrus frontaux, inférieurs et postérieurs du cerveau, qui gèrent le langage et la perception cognitive, l'hippocampe et les noyaux gris centraux qui dirigent exclusivement la mémoire et l'attention, et le cervelet qui s'occupe de l'analyse et des capacités à résoudre les problèmes.

LA PROGRESSION DES LÉSIONS ET DES SYMPTÔMES

Au cours de la maladie d'Alzheimer, les lésions caractéristiques envahissent progressivement plusieurs régions du cerveau (1, 2 puis 3), engendrant ainsi différents types de symptômes.

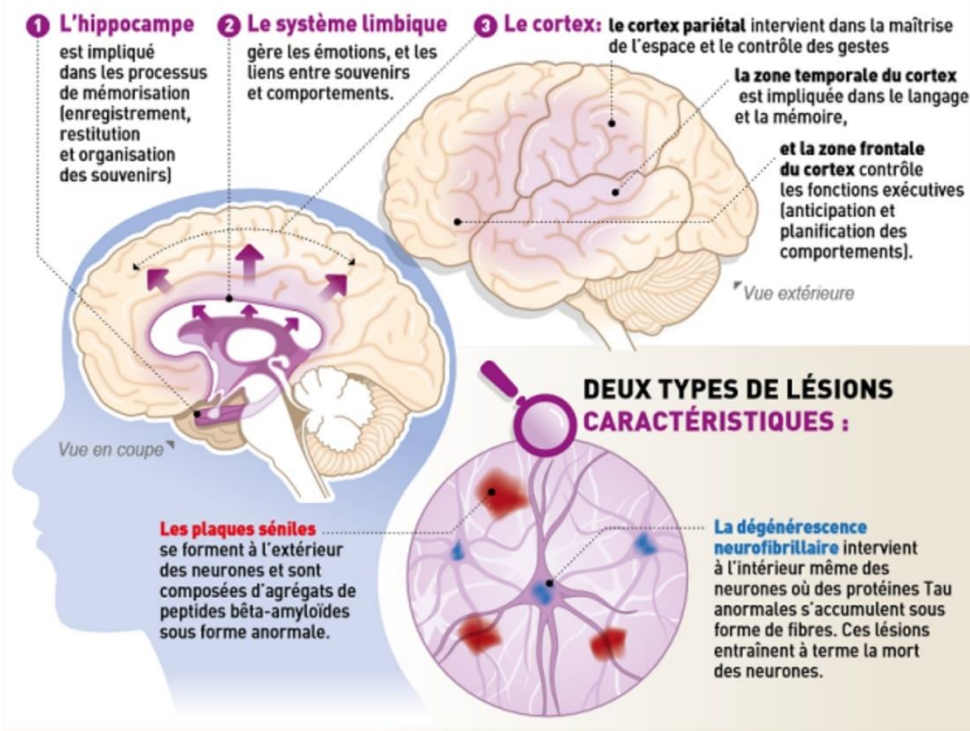


Figure 1 : Schéma sur la progression des lésions et des symptômes au cours de la maladie d'Alzheimer(5)

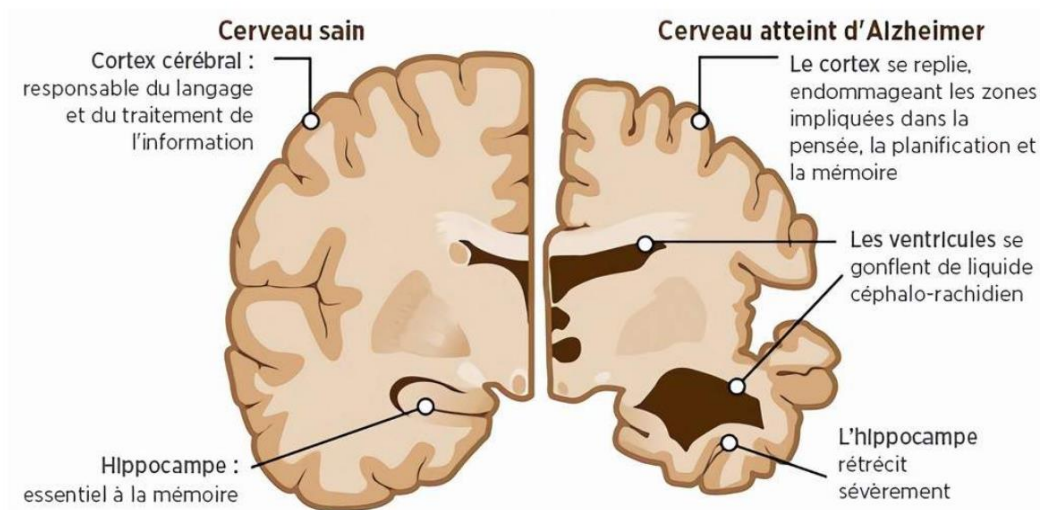


Figure 2 : Schéma des conséquences de la maladie d'Alzheimer sur le cerveau en coupe coronale (6)

Pour le moment, il n'y a pas de traitement efficace contre la MA, pour la simple raison que l'étiologie est inconnue. Les facteurs de risques les plus connus sont l'âge,

l'historique familial et les facteurs de stress, mais les raisons du déclenchement ainsi que l'origine de la cascade neuro-pathologique de la MA sont toujours indéterminées. Il existe une composante génétique face à cette maladie, le gène de l'apolipoprotéine E (APOE) étant un des responsables de cette susceptibilité individuelle. La présence d'un allèle particulier multiplie le risque par 3 ou 4, et par 15 si l'on est porteur des deux copies de cet allèle.

12) Signes cliniques

Selon l'HAS, la MA correspond à l'association d'un syndrome démentiel et, après examen histologique du cerveau, à une perte neuronale, une accumulation de plaques amyloïdes et une dégénérescence neurofibrillaire (6).

Le syndrome démentiel se caractérise par une amnésie (perte partielle ou totale de la mémoire), aphasie (perte de la faculté de s'exprimer ou de comprendre le langage), agnosie (trouble de la reconnaissance des visages, des objets, des sons, des goûts...), apraxie (difficulté à effectuer des gestes concrets), dont l'importance retentit sur la vie quotidienne et cela depuis au moins 6 mois. Ce sont des troubles qui investissent le sujet lentement et progressivement, avec plusieurs stades en fonction de l'apparition des symptômes, de leur importance et de leur impact sur la vie quotidienne :

- Le stade asymptomatique : aucun symptôme décelable, cependant on remarque d'ores-et-déjà une augmentation de la présence de protéines β -amyloïdes ainsi que Tau dans le cerveau.
- Le stade prodromal : performances neuropsychologiques conservées, le patient présente tout de même de légères difficultés de mémoire, avec une altération de son humeur ou de son comportement. Au niveau biologique, les protéines citées précédemment s'expriment dans le cerveau.
- Le stade modéré : atteinte des fonctions cognitives de plus en plus importante avec des aphasies et des apraxies.
- Le stade sévère ou démentiel : dépendance fonctionnelle dont est caractéristique la démence, nécessite une aide omniprésente.

13) Diagnostic

131) Tests des fonctions cognitives

Le diagnostic de la MA se fait tout d'abord en utilisant des outils d'évaluation cognitive comme le Clinical Dementia Rating scale (CDR) (Tableau 1) et le Mini Mental State Examination (MMSE) (Figure 3) (4). Ceux-ci permettent d'évaluer la sévérité des atteintes.

1311) Clinical Dementia Rating (CDR)

Le Clinical Dementia Rating prend en compte 6 domaines différents : la mémoire, l'orientation, le jugement et résolution des problèmes, les activités sociales (hors du domicile), les activités domestiques et loisirs et les soins personnels. Il évalue le déclin cognitif dans chacun de ces domaines, par rapport à une évaluation antérieure. L'évaluation se fait entre 0 et 3, allant d'une atteinte inexistante à une atteinte sévère. Le score de l'item mémoire correspond au score global du Clinical Dementia Rating, sauf s'il existe trois items ayant obtenu des scores similaires entre eux, et différents de la catégorie mémoire. Dans ce cas, le score global correspondra à ce score-là. Le score s'accroît avec la sévérité de l'atteinte.

Tableau 1

Cotation des différents domaines de l'échelle d'évaluation clinique de la démence Clinical Dementia Rating (CDR)

	Normal CDR 0	Démence très légère CDR 0,5	Démence légère CDR 1	Démence modérée CDR 2	Démence sévère CDR 3	Score (0 à 3)
Mémoire	Aucune perte de mémoire ou légers moments d'égarement ; moments d'égarement inconséquents	Légers moments d'oubli réguliers ; souvenir partiel des événements ; moments d'oubli « bénins »	Perte de mémoire modérée ; plus marquée pour des événements récents ; le déficit affecte les activités quotidiennes.	Perte de mémoire sévère ; seul le matériel sur-appis est retenu ; tout nouveau matériel est rapidement oublié.	Perte de mémoire sévère ; seuls persistent des fragments de souvenirs	☐
Orientation	Parfaitement orienté	Bien orienté à part quelques difficultés en ce qui concerne les rapports temporels.	Difficulté modérée d'orientation temporelle ; orienté dans l'espace le jour de l'examen ; peut présenter des épisodes de désorientation spatiale par ailleurs.	Difficulté sévère en ce qui concerne les rapports de temps ; en général, désorienté dans le temps et souvent dans l'espace.	Seule subsiste l'orientation interpersonnelle.	☐
Jugement et résolution de problèmes	Résout les problèmes quotidiens y compris pour la gestion et les finances ; jugement correct compte tenu du niveau antérieur.	Légère difficulté dans la résolution des problèmes et l'établissement de similitudes ou de différences.	Difficulté modérée dans l'abord des problèmes et l'établissement de similitudes ou de différences ; le jugement social est généralement préservé.	Difficulté importante dans l'abord des problèmes et l'établissement de similitudes ou de différences ; le jugement social est généralement altéré.	Incapable d'exercer un jugement ou de résoudre des problèmes.	☐
Activités sociales (hors du domicile)	Fonctionnement indépendant, au niveau habituel, au travail, pour les courses, dans une association ou en société.	Légère altération de ces activités.	Incapable de participer seul à ce type d'activités, bien que certaines soient encore pratiquées ; semble normal pour un observateur extérieur.	Ne peut plus fonctionner indépendamment hors du domicile ; semble encore en assez bonne santé pour qu'on l'accompagne dans ce type d'activités.	Ne peut plus fonctionner indépendamment hors du domicile ; semble trop malade pour participer à des activités extérieures.	☐
Activités domestiques et loisirs	La vie domestique, les loisirs, les activités intellectuelles sont maintenus.	La vie domestique, les loisirs, les activités intellectuelles sont discrètement altérés.	Les activités domestiques sont légèrement, mais incontestablement altérées ; abandon des tâches les plus difficiles, des loisirs et des occupations les plus complexes.	Seules les tâches ménagères les plus simples sont poursuivies ; intérêts très limités et peu soutenus.	Aucune activité significative au domicile.	☐
Soins personnels	Parfaitement capable d'assurer ses soins personnels.		Nécessité de rappels à l'ordre.	Assistance pour l'habillage, la toilette, la tenue des effets personnels.	Aide importante pour les soins personnels ; incontinence fréquente.	☐

Ne tenir compte, dans la cotation, que d'un déclin par rapport au niveau antérieur dû au déficit cognitif et non lié à un autre facteur.

Le domaine « Soins personnels » ne peut être coté 0,5 ; toute altération dans ce domaine entraînera une cotation minimale de 1.

Tableau 1 : Cotation des différents domaines de l'échelle d'évaluation clinique de la démence Clinical Dementia Rating (CDR) (7)

1312) Mini Mental State Examination (MMSE)

Le Mini Mental State Examination (MMSE) comprend une série de questions portant sur l'orientation dans le temps (sur 5 points), dans l'espace (sur 5 points), le rappel immédiat de trois mots (sur 3 points), l'attention (sur 5 points), le rappel différé des trois mots (sur 3 points), le langage (sur 8 points) et les praxies constructives (sur 1 point). Le total est de 30 points, correspondant à un fonctionnement cognitif normal. De 19 à 24 points, c'est un trouble cognitif léger, de 10-18 : un trouble cognitif modéré et en dessous de 9, cela indique un trouble cognitif sévère. Le score peut nécessiter une correction en fonction de l'âge et de l'éducation du patient.

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

Orientation

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

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

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

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

Apprentissage

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

11. Cigare ☐
12. Fleur ☐
13. Porte ☐

Répétez les 3 mots.

Attention et calcul

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

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

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

Rappel

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

19. Cigare ☐
20. Fleur ☐
21. Porte ☐

Langage

22. Montrer un crayon. Quel est le nom de cet objet ? ☐
23. Montrer votre montre. Quel est le nom de cet objet ? ☐
24. Écoutez bien et répétez après moi : "Pas de mais, de si, ni de et" ☐
25. Poser une feuille de papier sur le bureau, la montrer au sujet en lui disant : Écoutez bien et faites ce que je vais vous dire :
Prenez cette feuille de papier avec la main droite ☐
26. Pliez-la en deux ☐
27. Et jetez-la par terre ☐
28. Tendre au sujet une feuille de papier sur laquelle est écrit en gros caractères :

"Fermez les yeux" et dire au sujet : Faites ce qui est écrit ☐

29. Tendre au sujet une feuille de papier et un stylo, en disant :
Voulez-vous m'écrire une phrase, ce que vous voulez, mais une phrase entière.
Cette phrase doit être écrite spontanément. Elle doit contenir un sujet, un verbe, et avoir un sens. ☐

Praxies constructives

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

Compter 1 point pour chaque bonne réponse.

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

Figure 3 : Mini Mental State Evaluation en français (7)

132) Imagerie cérébrale

Même à un stade précoce, l'imagerie cérébrale est primordiale. L'IRM va permettre d'exclure d'autres étiologies, ou de favoriser le diagnostic de la MA en révélant des anomalies cérébrales typiques.

De plus, la Tomographie par Emission de Positons (TEP) émerge aujourd'hui comme nouvel examen. Elle permet de visualiser, dans le cerveau de patients vivants, les plaques amyloïdes et la dégénérescence neurofibrillaire. Elle devrait permettre, lorsque de nouveaux traitements seront développés, de vérifier leurs bénéfices (2).

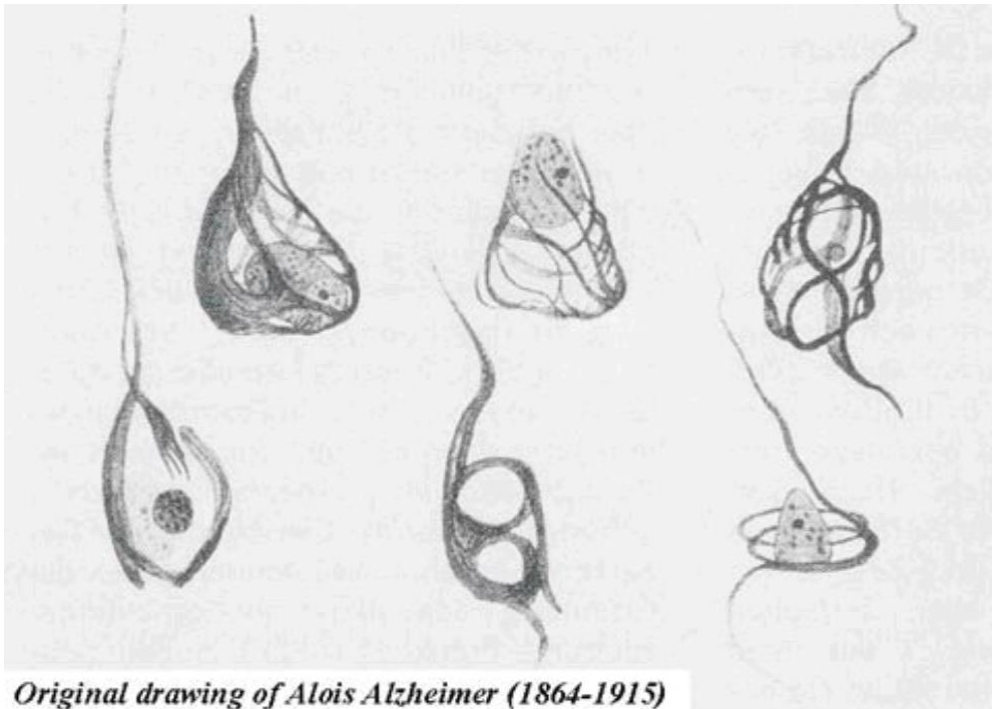
133) Marqueurs biologiques

A partir d'une ponction lombaire, des marqueurs biologiques peuvent être mesurés et confirmer l'origine des symptômes. On peut y retrouver la protéine β -amyloïde, la protéine Tau et la protéine Tau phosphorylée (2).

14) Etiopathogénie

A ce jour, la cause de ce syndrome neurodégénératif est inconnue. En revanche, depuis les travaux d'Aloïs Alzheimer, nous savons que bien avant que les symptômes n'apparaissent, deux types de lésions neuronales surgissent :

- Les plaques amyloïdes : des amas de protéines β -amyloïdes provoquent la formation de ces plaques dites aussi « plaques séniles ». Ces dernières se placent entre les cellules neuronales de la substance grise du cortex cérébral entraînant ainsi de mauvaises connexions entre les neurones.
- La dégénérescence neurofibrillaire : c'est une accumulation d'appariements anormaux de microtubules neuronaux à l'intérieur du neurone. Ces microtubules sont normalement stabilisés par la protéine Tau, mais dans le cas de la maladie d'Alzheimer, c'est une protéine Tau hyper-phosphorylée qui intervient. Celle-ci déstructure les microtubules, entraînant une formation de neurofibrilles non fonctionnelles, d'où la dégénérescence du neurone et la mort cellulaire. Lors du vieillissement naturel, ces protéines Tau hyper-phosphorylées sont retrouvées dans le cortex limbique (7). A contrario, dans la maladie d'Alzheimer, ces protéines se propagent dans l'ensemble du cerveau, en particulier dans l'hippocampe, région de la mémoire, et dans le cortex associatif. *In fine*, il en résulte une diminution du volume du cerveau par atrophie de zones cérébrales.



Original drawing of Alois Alzheimer (1864-1915)
 Figure 4 : Dessins originaux des enchevêtrements neurofibrillaires par Aloïs Alzheimer

Ces deux types de lésions apparaissent lors du processus normal de vieillissement, cependant dans le cas de la MA, ils sont en quantité bien supérieure.

Une troisième marque histopathologique peut aussi être considérée comme caractéristique de la MA : la neuro-inflammation médiée par la microglie. De plus en plus de preuves tendent à laisser penser que la microglie joue un rôle important dans la pathogénèse de la MA, en promouvant la neuro-inflammation, le dépôt de plaques β -amyloïdes et la dysfonction neuronale (Kahn et coll., 2012, Streit et coll., 2004) (8).

2) La parodontite chronique

21) Généralités

La parodontite chronique appartient à la dernière classification acceptée internationalement : Armitage¹ 1999. La parodontite s'y divise en cinq groupes : la parodontite chronique, la parodontite agressive, la parodontite comme manifestation d'une maladie systémique, la maladie parodontale nécrosante (Parodontite Ulcéro-Nécrotique), et les abcès parodontaux. Une nouvelle classification a été mise au point en juin 2018. Tous les cas de parodontites n'ayant pas les caractéristiques locales des

parodontites nécrosantes, ou les caractéristiques systémiques des pathologies rares entraînant secondairement une parodontite, doivent être diagnostiqués comme « parodontite », avec une caractérisation plus spécifique ultérieure, par stade et description clinique. Ici, nous parlerons tout de même de la parodontite chronique telle que décrite dans la classification Armitage¹ 1999, étant donné que les différentes études citées dans cette thèse sont antérieures à la nouvelle classification (9).

La parodontite chronique est une maladie inflammatoire d'origine infectieuse. Elle est caractérisée par la destruction des tissus mous et durs entourant la dent, causée par une réponse immune exubérante de l'hôte, face à des pathogènes parodontaux. Bien que l'inflammation comme résultat de l'infection bactérienne soit à l'origine de la maladie parodontale, une multitude de facteurs peuvent influencer la sévérité de la maladie, comme l'âge, la médication, le régime alimentaire, l'hygiène bucco-dentaire etc... (10).

Certaines études ont montré que la maladie parodontale est connectée à d'autres pathologies systémiques, telles que le diabète, la polyarthrite rhumatoïde, l'endocardite infectieuse, etc... En effet, il est notoire que les pathogènes parodontaux et leurs produits toxiques, ainsi que les médiateurs inflammatoires produits par les tissus parodontaux, peuvent pénétrer dans la circulation sanguine, causant des effets systémiques et/ou contribuant à des maladies systémiques de façon non négligeable (4).

L'incidence de la maladie parodontale est estimée approximativement à 50% de la population humaine adulte, dont 10% ayant une parodontite sévère. Cette incidence augmente de manière importante chez les adultes de plus de 65 ans. (11)

22) Signes cliniques

Il existe 4 grades de santé parodontale :

- Parfaite santé parodontale : absence totale d'inflammation et un contrôle immunitaire physiologique du parodonte, dont le support est intact.
- Santé parodontale clinique : absence ou niveau faible d'inflammation sur un parodonte dont le support est normal.
- Stabilité de la maladie parodontale : sur un parodonte réduit. Le traitement a été efficace dans le contrôle des facteurs locaux et systémiques, entraînant une

baisse de l'inflammation, et des profondeurs de poches, ainsi qu'une absence de destruction progressive.

- Contrôle ou rémission de la maladie parodontale : sur un parodonte réduit. Le traitement a permis une réduction de l'inflammation et des profondeurs de poches, mais pas un contrôle optimal des facteurs locaux et systémiques(12).

Le diagnostic de la parodontite chronique se fait cliniquement par la présence de plusieurs facteurs tels que la quantité de plaque bactérienne, la profondeur des poches, le saignement au sondage, le niveau d'attache clinique, la mobilité et le déplacement dentaire (13).

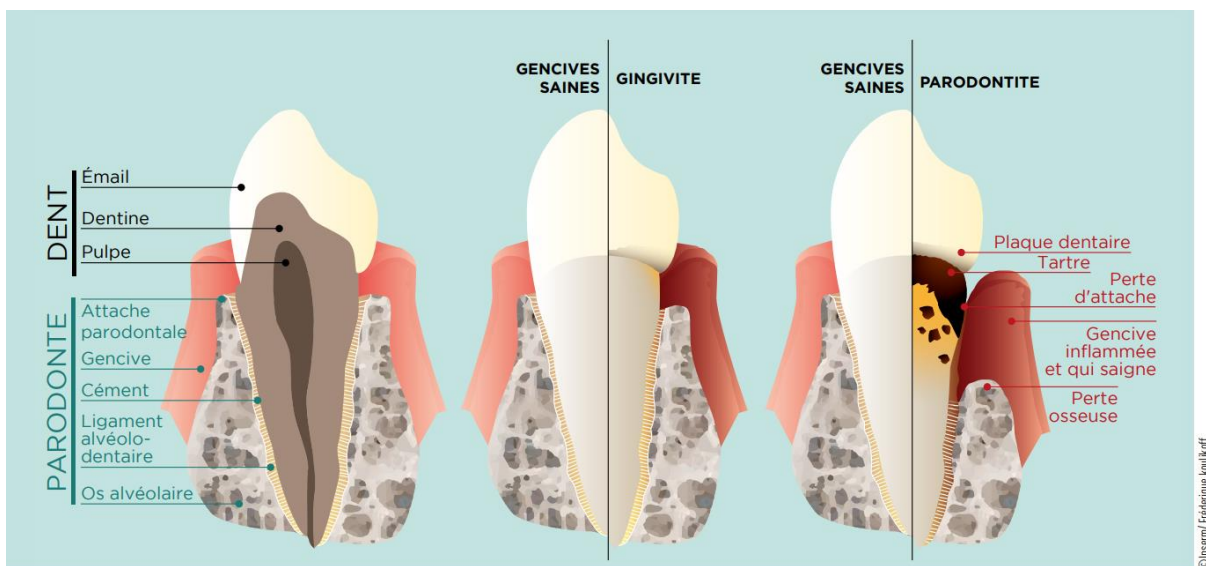


Figure 5 : Schéma de la dent et de son parodonte lorsque la gencive est saine, lors d'une gingivite et lors d'une parodontite (2)



Figure 6 : Photos d'une dent en bouche atteinte d'une parodontite chronique et après extraction (14)

23) Étiopathogénie

L'écosystème bactérien de la cavité buccale est complexe. Parmi ces bactéries, une partie est responsable des maladies parodontales. Ce sont pour la plupart des bacilles à Gram négatif anaérobies stricts. Peuvent être citées : *Porphyromonas gingivalis* (Pg), *Prevotella intermedia*, *Fusobacterium nucleatum*, *Campylobacter rectus*...).

Les bactéries le plus souvent impliqués dans la parodontite chronique sont ceux du complexe rouge de Socransky et coll. : Pg, *Tannerella forsythia* et *Treponema denticola*. Pg est un micro-organisme à haut pouvoir pathogène retrouvé dans les cas sévères de parodontite chronique (1) (15).

P. gingivalis est surtout retrouvée dans les infections gingivales et parodontales, bien qu'elle soit aussi décelable à des niveaux plus faibles dans 25% de la population saine et sans pathogénie orale. C'est une bactérie anaérobie asaccharolytique Gram négatif. Elle produit des facteurs de virulence majeurs connus sous le nom de « Gingipaïnes ». Ces gingipaïnes sont des protéases de cystéine comprenant la Lysine-gingipaine (Kgp), Arginine-gingipaine A (RgpA) et Arginine-gingipaine B (RgpB). Elles sont secrétées et transportées vers la surface des membranes externes bactériennes, et partiellement libérées dans le milieu extracellulaire (MEC) dans une vésicule soluble de la membrane externe. Kgp et RgpA/B sont essentiels pour la survie et la pathogénicité de Pg, jouant des rôles importants dans la colonisation de l'hôte, l'inactivation de ses défenses, l'acquisition en fer et nutriments, ainsi que la destruction tissulaire (16).

La réponse inflammatoire de l'hôte permet de faire face à l'assaut continu des microbes. C'est cette chronicité qui entraîne une formation continue de médiateurs de l'inflammation se manifestant localement par une destruction de l'os alvéolaire et des tissus conjonctifs parodontaux, suivie d'une dissémination par voie hématogène à différentes parties du corps. De plus, une étude par Loos et coll. a permis de montrer que chez les personnes atteintes de parodontite chronique, on retrouve de façon importante des marqueurs inflammatoires systémiques. Cette infection persistante de bas grade, qu'est la parodontite, a été associée à une augmentation des niveaux de C-reactive protein (CRP) et d'interleukine 6 (IL-6) dans le sang (4).

3) Niveaux de preuve scientifique

Une gradation des recommandations, élaborée par l'HAS, permet d'évaluer l'évidence scientifique alléguée par un article.

Grade des recommandations	Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature
A Preuve scientifique établie	Niveau 1 - essais comparatifs randomisés de forte puissance ; - méta-analyse d'essais comparatifs randomisés ; - analyse de décision fondée sur des études bien menées.
B Présomption scientifique	Niveau 2 - essais comparatifs randomisés de faible puissance ; - études comparatives non randomisées bien menées ; - études de cohortes.
C Faible niveau de preuve scientifique	Niveau 3 - études cas-témoins. Niveau 4 - études comparatives comportant des biais importants ; - études rétrospectives ; - séries de cas ; - études épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale).

Figure 7 : Grade des recommandations par l'HAS

4) Discussions

41) Lien entre Alzheimer et parodontite chronique

411) Historique

Holmes et coll. ont établi en 2009 (17) que des patients ayant un taux élevé chronique de cytokines pro-inflammatoires telle que le $\text{TNF}\alpha$, présentent un risque supérieur d'être atteints de déclin cognitif. Cette étude est une cohorte prospective appartenant d'après l'HAS au Grade de recommandations C, niveau 4. Bien qu'étant de faible niveau de preuve scientifique, cet article laisse à supposer qu'un état inflammatoire durable, entre autres retrouvé dans la parodontite chronique, peut augmenter le déclin cognitif.

Une étude publiée en 2006 par Gatz (15) sur les facteurs non génétiques pourrait expliquer la discordance pour la démence au sein des jumeaux monozygotes. Les facteurs de risques inclus sont l'éducation, les modes de vie, et les conditions de début de vie que sont la perte des dents, une petite taille adulte et la classe sociale des parents. Les informations proviennent de l'étude HARMONY, incluant des membres du Swedish Twin Registry, âgés de 65 ans et plus et vivants en 1998, qui ont été examinés et évalués cliniquement dans le cadre de la recherche de démence.

L'analyse incluait une étude entre jumeaux permettant de tester les facteurs de risques non génétiques tout en contrôlant les influences génétiques. Il y avait 106 paires de jumeaux monozygotes discordants pour la démence. Les facteurs de risques ont été évalués indépendamment par la Swedish Twin Registry trois décennies plus tôt. Dans cette analyse, seul l'historique de perte dentaire avant 35 ans a été un facteur de risque significatif pour la maladie d'Alzheimer (18). Cette étude est répertoriée comme grade C, niveau 3.

En 2007, Stein et coll. ont établi un lien entre Alzheimer et une mauvaise santé bucco-dentaire. Une étude portant sur des dossiers dentaires associés aux informations collectées par une évaluation cognitive par an pendant 10 ans. Cette étude, la Nun Study, a été menée sur 144 participants. La Nun Study est une étude longitudinale sur le vieillissement et la MA et inclut des patients (religieuses) âgés de 75 à 98 ans. Des résultats neuro-pathologiques issus d'autopsies ont pu être disponibles pour 118 des participants qui sont décédés. Les résultats ont montré un lien entre un faible nombre de dents et le risque augmenté d'une plus grande prévalence et incidence de démence. Les dossiers dentaires ont permis de savoir si les dents avaient été perdues en raison d'une parodontite ou non. Il y a 4,3 fois plus de risque chez les religieuses ayant peu ou plus du tout de dents (pour cause de parodontite) d'être atteintes de démence, et cela, uniquement parmi celles ne portant pas l'allèle de l'apolipoprotéine $\epsilon 4$ (4)(19). Cette étude longitudinale est de grade C, niveau 4.

En 2009, Noble et coll. établissent à nouveau ce même lien sur un échantillon de 2355 personnes (20). Cette étude transversale observationnelle a dosé les IgG anti *Porphyromonas gingivalis* et a fait passer des tests de cognition sur chacun des participants. Après ajustement des variables socio-économiques et vasculaires, les individus ayant les taux d'IgG anti *Porphyromonas gingivalis* les plus hauts apparaissent comme ayant plus de risques d'avoir une mauvaise mémoire verbale à court terme, par rapport aux individus ayant les taux les plus bas. Cette étude est de grade C, niveau 4.

En 2012, Sparks Stein et Coll. ont poursuivi leurs recherches et mis en place une étude cas-témoin au sein d'une cohorte (Grade C3), tendant à démontrer qu'une inflammation chronique issue de la maladie parodontale est un facteur de risque de la MA. Pour cela, des échantillons de sérum de 158 participants au programme de

recherche de la Biologically Resilient Adults in Neurological Studies de l'Université du Kentucky ont été analysés. Le niveau d'IgG contre 7 bactéries orales associées à la parodontite a été étudié, telles que : *Aggregatibacter actinomycetem-comitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Campylobacter rectus*, *Treponema denticola*, *Fusobacterium nucleatum*, *Tannerella forsythia*, et *Prevotella intermedia*. Les 158 participants étaient sains cognitivement parlant lors du prélèvement d'origine. En tout, 81 participants ont développé une dégénérescence cognitive modérée, ou une MA ou les deux, et 77 témoins sont restés non affectés pendant les années de suivi. Les niveaux d'Ig ont été comparés entre les témoins et les sujets atteints de MA, avec les prélèvements d'origine et ceux après conversion.

En conclusion, les patients positifs à la maladie d'Alzheimer ont des niveaux d'anticorps contre *T. denticola* et *P. gingivalis* significativement élevés lors du prélèvement d'origine. Ces prélèvements ont été obtenus des années avant que le diagnostic clinique de la maladie d'Alzheimer n'ait été posé, alors que les sujets étaient intacts cognitivement parlant. Ces chiffres élevés ne peuvent donc pas être attribués aux effets secondaires de la maladie d'Alzheimer, telles qu'une mauvaise nutrition ou une négligence entraînée par la démence.

Cette étude a apporté des informations initiales qui démontrent des niveaux élevés d'Ig de bactéries de la maladie parodontale chez des sujets, des années avant une déficience cognitive et suggère que la maladie parodontale puisse potentiellement contribuer au risque de progression de la MA (19).

En 2017, à Taiwan, une étude de cohorte appariée rétrospective (Grade B2), basée sur la population a été menée, en utilisant le National Health Insurance Research Database. 9291 patients, ont été nouvellement diagnostiqués avec une parodontite chronique (PC) entre 1997 et 2004. Un total de 18.672 patients n'ayant pas de PC ont été appariés à la cohorte selon les critères d'âge, de sexe, d'indice annuel, de comorbidité et de niveau d'urbanisation. Le modèle de régression aléatoire proportionnelle de Cox a été utilisé pour évaluer le risque ultérieur de la MA. Les résultats ont montré que des patients ayant eu une exposition à la parodontite chronique pendant 10 ans présentent un risque accru de 70% de développer la MA (21).

Bien que le niveau de preuve scientifique de ces études soit faible, il reste plausible qu'il y ait une association entre la maladie parodontale et Alzheimer, ce qui serait une atteinte systémique de plus en connexion avec la parodontite chronique. Ces résultats soulignent le besoin de prévenir la progression de la maladie parodontale et de promouvoir le service sanitaire dans ce domaine.

Nous allons maintenant essayer d'expliquer ces liens entre les deux pathologies

412) L'inflammation, un rôle clef dans la parodontite chronique et dans la maladie d'Alzheimer

4121) Lien entre parodontopathogène et Alzheimer (22)

A travers une expérience sur les souris, Ilievski, tente de démontrer qu'une exposition à *Porphyromonas gingivalis* de façon répétée par administration orale entraîne une neuro-inflammation, une neuro-dégénération, une microgliose, une astrogliose et une formation intra et extra-cellulaire de plaques amyloïdes ainsi que des enchevêtrements neurofibrillaires, ces deux derniers étant des signes pathognomiques de la maladie d'Alzheimer.

Une application orale de *Porphyromonas gingivalis* introduite dans un vecteur en gel de carboxyméthylcellulose a été faite chez des souris, 3 fois par semaine pendant 22 semaines. De la même manière, un groupe témoin ne recevait que le carboxyméthylcellulose. A la suite des 22 semaines, les tissus cérébraux ont été prélevés, et la présence de gingipaine a été déterminée par microscope immunofluorescent (IF), microscope confocal et par qPCR. L'hippocampe a été analysé à la recherche de signes de neuropathologie en relation avec la maladie d'Alzheimer.

En conclusion, les gingipaines de Pg ont été détectées dans l'hippocampe de souris du groupe expérimental, confirmant la translocalisation de celles-ci, Pg ayant été administré oralement, et ses protéines ayant été retrouvées dans cerveau. Les gingipaines ont été localisées de façon intra et péri-nucléaire dans la microglie, les astrocytes, les neurones et étaient évidentes extra cellulièrement.

La neuro-inflammation est retrouvée dans le groupe expérimental, ce dont témoignent les niveaux d'expression significativement supérieurs d'IL-6, de TNF- α et d'IL-1 β par rapport au groupe témoin. On retrouve aussi de façon significativement supérieure dans le groupe expérimental la microgliose et l'astrogliose, la neuro-dégénération, et la présence de A β ₁₋₄₂ extracellulaire ainsi que des protéines Tau phosphorylées.

Cette étude montre la neuro-dégénération et la formation extracellulaire de $A\beta_{1-42}$ chez de jeunes souris adultes après administration répétée de Pg. Les caractéristiques neuro-pathologiques observées dans cette étude suggèrent fortement qu'une infection chronique de faible importance par un pathogène parodontal peut entraîner le développement d'une neuropathologie semblable à celle de la MA(11).

4122) La microglie, actrice de l'inflammation pathologique (14)

Les cellules microgliales sont des cellules immunitaires cérébrales régulant et sculptant les synapses.

L'inflammation systémique, par l'augmentation de la production de cytokines pro-inflammatoires, permet d'activer la microglie et de la faire passer à un phénotype pro-inflammatoire agressif, ce qui contribue à aggraver la neuro-inflammation et la neuro-dégénération (Perry, 2004 ; Perry et coll., 2003 ; Wu et coll., 2008 ; Wu et coll., 2013). L'inflammation n'est donc plus uniquement d'origine systémique, mais aussi localisée et augmentée par la microglie.

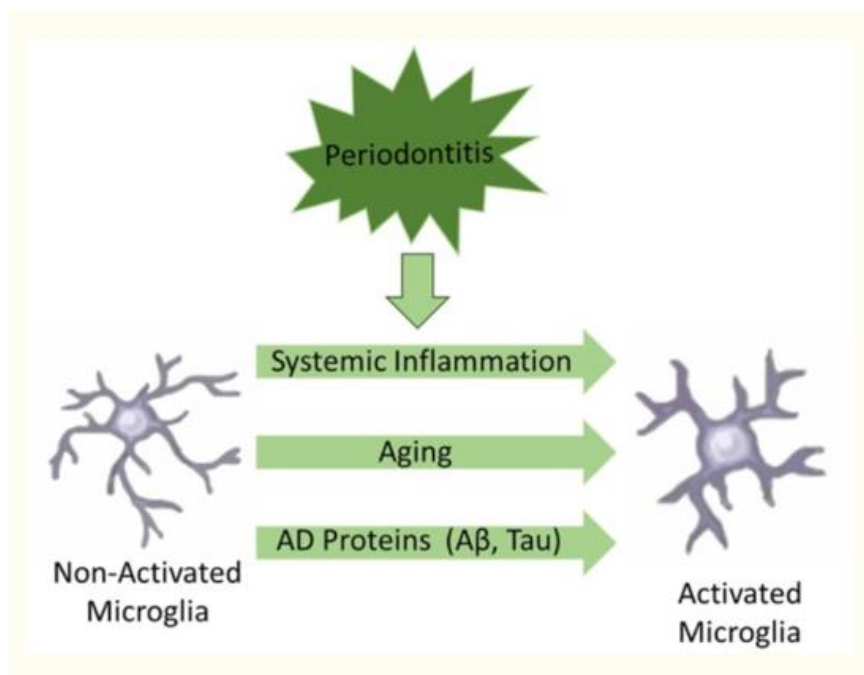


Figure 8 : Schéma des facteurs associés à l'activation microgliale dans la maladie d'Alzheimer (14)

Par ailleurs, d'autres études épidémiologiques vont dans le sens de cette idée, que l'inflammation a un rôle prédominant dans l'aggravation de la MA. Il a été remarqué que l'utilisation chronique d'AINS réduit le risque de développer la MA (McGeer et coll., 1990 ; Veld et coll., 2001 ; McGeer and McGeer, 2013), et que des médiateurs

inflammatoires (TNF- α , IL-6, IL-1 β) sont en quantité plus élevée dans le cerveau et le LCR de patients atteints de la MA (Heneka et coll., 2015a).

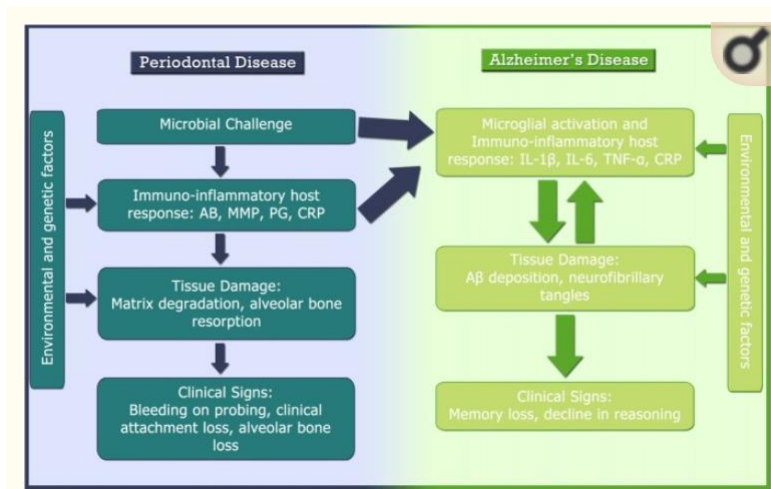


Figure 9 : Schéma des pathogénèses de la maladie d'Alzheimer et de la maladie parodontale et leurs liens. AB, Anticorps ; A β , Protéine β -Amyloïde ; BoP, Saignement au sondage ; CAL, perte d'attache clinique ; CRP, Protéine C-réactive ; IL, interleukine ; MMP, métalloprotéases matricielles ; PG, prostaglandine ; TNF- α , facteur de nécrose tumoral- α

413) Gingipaines retrouvées dans le cerveau

4131) Des entrées plausibles vers le cerveau (4)

- *Propagation métastatique de bactéries Gram négatif de la cavité orale au cerveau :*

The American Heart Association Guidelines for the Prevention of Infective Endocarditis signale une dissémination de pathogènes parodontaux et de leurs produits nocifs, issus du biofilm de la plaque, entraînant une bactériémie et une propagation systémique. De plus, Matson et coll. ont identifié des récepteurs dans le cerveau, spécifiques aux bactéries Gram négatif, or la flore parodontale pathogène consiste majoritairement en Gram négatif.

Dans une étude de Riviere et coll. (23), *Treponema*, un spirochète Gram négatif communément associé à la parodontite chronique a été retrouvé dans les tissus neuronaux de patients atteints de la MA, plus fréquemment que chez des patients non atteints. Des antigènes pour deux types de *Treponema* ont, eux, été retrouvés dans le ganglion trigéminal, le pont et l'hippocampe. Des micro-organismes issus du biofilm dentaire peuvent donc s'infiltrer dans le cerveau par la circulation sanguine ou par les nerfs périphériques, surtout le nerf trigéminal.

- *Neurones touchés par transmigration à travers la barrière hémato-encéphalique par des médiateurs inflammatoires produits en réponse à la parodontite :*

Une autre possibilité serait que le pathogène n'envahisse pas par lui-même le cerveau, bien qu'il y soit retrouvé, mais induise une réponse inflammatoire systémique entraînant des lésions neuronales. Bien que la barrière hémato-encéphalique empêche généralement l'entrée de substances dans le cerveau, il y a des preuves que des cytokines inflammatoires peuvent pénétrer ou influencer le cerveau dans certaines circonstances. Perry a démontré que l'IL-6 (21) et d'autres cytokines plasmatiques, dont les niveaux sont élevés pendant la phase aiguë d'une infection, s'introduisent dans le cerveau pour entraîner des symptômes comme la fièvre, le malaise, un appétit diminué etc... Banks et coll. rapportent que ces molécules peuvent être véhiculées à travers la barrière dans des processus de transports spécifiques. Ils ajoutent qu'elles peuvent aussi entrer à travers des capillaires dans les organes autour du ventricule (comme l'hypophyse, l'organe vasculaire de la lamina terminalis, l'area postrema et l'organe subfornical) proche de la base du cerveau, qui sont en dehors de la BHE et qui sont donc plus facilement perméables. (4)

4132) Corrélation de la MA avec la charge de gingipaines dans le cerveau (22)

Des tissus cérébraux du gyrus temporal médian de personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer et de témoins sans déficience neurologique ayant la même moyenne d'âge et à proportion d'homme et de femme équivalente ont été récupérés post-mortem. Ils ont été analysés par immunohistochimie (*tableaux S1 et S2*).

Des anticorps anti-gingipaine, CAB101 et CAB102, ciblant respectivement RgpB et Kgp, ont été utilisés pour déterminer la quantité de gingipaines dans les tissus cérébraux.

La quantité de Tau a également été mesurée, grâce à un Anticorps (DAKO A0024) reconnaissant à la fois les protéines Tau phosphorylées et non-phosphorylées. La présence de RgpB et Kgp a été démontrée dans les tissus atteints de la maladie d'Alzheimer. 96% (51/53) de l'échantillon MA est positif pour RgpB et 91% (49/54) étaient positifs pour Kgp. La quantité de RgpB est significativement supérieure dans les cerveaux MA que dans les témoins, et il en est de même pour la quantité de Kgp. Concernant la protéine Tau, une corrélation significative a été trouvée entre la dose de RgpB et de Tau, ainsi qu'entre celle de Kgp et Tau. Or la protéine Tau a déjà été corrélée avec la perte cognitive dans la MA.

Enfin, les tissus ont été imprégnés d'Ubiquitine, une petite protéine qui marque les protéines endommagées par une dégradation par les protéasomes, et qui s'accumule

en particulier dans les plaques amyloïdes et les enchevêtrements de protéines Tau. Il y a alors une corrélation significative entre les quantités de RgpB et d'ubiquitine ainsi qu'entre celles de Kgp et d'ubiquitine. RgpB et Kgp se colocalisant donc au niveau de protéines endommagées.

A noter que dans les tissus contrôles de patients non déments, le marquage de RgpB est de 39% (18/46) et de Kgp de 52% (26/50). Il y a donc une présence de ces anticorps dans les tissus cérébraux des personnes non atteintes par la maladie d'Alzheimer. Cette présence de gingipaines et de protéines Tau est expliquée dans l'article par la révélation d'un continuum entre la charge de gingipaines et de la pathologie de la maladie d'Alzheimer, qui est déjà présente dans les cerveaux des témoins. D'après l'auteur, ce continuum est cohérent avec le concept de MA préclinique, qui correspond au stade de la maladie quand la pathogénicité a débuté, mais que les symptômes cliniques ne sont pas encore présents.

Comme contrôle supplémentaire de l'immunohistochimie, des tissus cérébraux de différentes maladies neurodégénératives hors maladie d'Alzheimer, ont été pourvus en anticorps CAB101. Le marquage de RgpB sur des tissus cérébraux atteints de la Maladie de Parkinson, de la Maladie de Huntington, et de la sclérose amyotrophique latérale n'a pas révélé de différence significative comparé aux contrôles ultérieurs, non atteints par la maladie d'Alzheimer.

En conclusion, Il a été démontré que la charge d'antigènes de RgpB et Kgp dans le cerveau était corrélée avec le diagnostic de la maladie d'Alzheimer.

4133) Localisations cérébrales de RgpB

Dans la maladie d'Alzheimer, l'hippocampe est l'une des premières structures à être touchée. La présence de RgpB-IR a été confirmée dans les neurones des gyrus dentelés et CA3, CA2 et CA1 des hippocampes atteints de la MA grâce à un microscope à fond clair. En utilisant l'immunofluorescence, RgpB-IR (CAB101) s'est d'abord colocalisé avec des neurones [micro-tubules associated protein (MAP2)] ainsi qu'avec d'occasionnels astrocytes, mais pas avec les microgliocytes (Iba1). De plus, RgpB s'est colocalisé avec des pathologies comme les enchevêtrements de protéines Tau et les plaques Beta amyloïdes intra-neurales.

4134) Détection de Kgp dans le cortex cérébral atteint de la MA

La MA est aussi associée à une atrophie de la matière grise du cortex cérébral. Des lysats de cerveau issus du cortex cérébral de trois cerveaux atteints de la MA et de 6 cerveaux témoins non-déments ont été immunoprécipités avec CAB102 et analysés Western Blot (WB). Le WB des trois cerveaux MA positifs a révélé la présence de Kgp. De plus, cinq des six témoins non-déments ont exprimé des bandes Kgp similaires aux cerveaux MA positifs, ce qui est cohérent avec la théorie proposée par l'article sur la continuité de charge de gingipaines et de la présence de la pathologie de la MA dans les cerveaux non déments. Dans le sixième échantillon non dément, les bandes de Kgp sont très légères, indiquant une quasi-absence de Kgp.

4135) Identification des gènes 16rRNA et hmuY de Pg and le cortex cérébral atteint de la MA

Afin de vérifier une fois de plus les données de détection de la protéine Kgp, une analyse qPCR du même tissu cérébral utilisé dans l'immunoprécipitation précédente de Kgp et un WB ont été faites. L'analyse qPCR utilisant les amorces de Pg 16S rRNA a révélé la présence du gène Pg 16S rRNA dans les cerveaux MA positifs et dans 5 des 6 non déments. Le sixième non dément, qui avait déjà exhibé une quasi-absence de bandes Kgp auparavant est négatif pour le gène codant pour le rRNA 16S de Pg. Pour valider davantage les résultats de 16S rRNA, une analyse PCR des amorces pour le gène hmuY, gène particulièrement spécifique au Pg, a été conduite. Les trois cerveaux MA positifs et les 5 non déments qui étaient déjà positifs au gène 16S rRNA sont de nouveau positifs pour le gène hmuY, et le séquençage des produits de la PCR de hmuY ont confirmé la présence de Pg dans l'ADN du cerveau.

En raison de l'utilisation d'une méthode PCR très sensible pour la détection de faibles suites de nombres de l'ADN de Pg, il était préoccupant de penser qu'une amplification d'une bactérie Gram négatif commune, similaire à Pg, puisse entraîner un faux positif. Par conséquent, en qualité de contrôle négatif additionnel, la même méthode de détection a été utilisée afin de prouver la présence d'une autre bactérie Gram négative omniprésente, *Helicobacter pylori* (Hp). Les trois cerveaux MA positifs et trois des cerveaux non déments mais Pg positifs ont été testés pour Hp. Les six cerveaux en sont sortis négatifs pour Hp, indiquant que les résultats de la PCR pour Pg ne sont très

probablement pas dus à un artéfact de la PCR. En conclusion, l'identification de l'ADN de Pg dans les cerveaux MA positifs et les cerveaux non déments Kgp-positifs valide de nouveau l'identification de Kgp dans les mêmes échantillons de tissus cérébraux par IP et WB.

En d'autres termes, les gingipaines de *Porphyromonas gingivalis* ont bien été retrouvés dans les cerveaux des patients atteints de la maladie d'Alzheimer, ainsi que dans 5 des 6 cerveaux non-déments.

Un article de *Science News* publié le 31 Janvier 2019 (24), contredit l'importance portée à cet article de *Science Advances*. Pour Rudolph Tanzi, chercheur dans la maladie d'Alzheimer à l'Hôpital Général du Massachusetts de Boston, l'étude issue de l'article est succincte et il est encore bien trop tôt pour assurer la validité des résultats. Il faudra beaucoup d'autres échantillons et répliques. De plus, il dit qu'après avoir recherché des bactéries parodontales soupçonnées être présentes dans le cerveau, celles-ci n'ont pas été détectées : « *We went in expecting to see periodontal bacteria in the brain. That was a leading hypothesis. One of the biggest pools of bacteria in your body lives in your gums if your gums are not clean. We expected to find them, but we didn't.* ». Ces résultats négatifs, issus de douzaines de cerveaux, n'ayant apparemment jamais été publiés.

De plus, face à ces conclusions, Dr. James Pickett, responsable de recherche à la *Alzheimer's Society* émet des réserves (28) : cette dernière étude a prouvé la présence de bactéries parodontales dans les cerveaux de personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer, mais a aussi trouvé que des personnes non atteintes pouvaient avoir les mêmes symptômes. « *This latest study found evidence of gum disease bacteria in the brains of people who died with Alzheimer's, but also found that people who didn't have Alzheimer's showed some of these same signs.* »

Afin d'expliquer ces résultats retrouvés chez les témoins non atteints de la maladie d'Alzheimer, l'étude met en avant le fait qu'il existe une maladie d'Alzheimer préclinique qui correspond au stade de la maladie quand la pathogénicité a débuté, mais que les symptômes cliniques ne sont pas encore présents. Cette explication semble être un moyen de se dédouaner de conclusions hâtives quant à un diagnostic de la maladie d'Alzheimer corrélé aux charges cérébrales de gingipaines.

Le Pr. Spires-Jones, de la UK Dementia Research Institute Programme Lead et Directrice adjointe du Centre for Discovery Brain Sciences, de l'Université d'Edinburgh a évoqué elle aussi la présence de *P. gingivalis* dans les cerveaux de patients atteints

ainsi que non atteints par la maladie d'Alzheimer. Néanmoins, bien que les charges bactériennes ne paraissent pas différentes entre les patients atteints comparées aux témoins, (petits nombres de patients examinés : 3 patients et 6 témoins), une plus grande analyse des protéines produites par ces bactéries (d'environ 100 personnes), a souligné une hausse en protéines bactériennes chez les patients atteints. « *Stephen Dominy and team examined brain tissue from people with Alzheimer's disease and healthy control subjects and detected evidence of this Pg bacteria in almost every person they examined, regardless of whether they had Alzheimer's. While the levels of the bacteria itself do not seem different in Alzheimer's patients compared to healthy controls (with small numbers examined, 3 Alzheimer's patients and 6 controls), a larger experiment looking at proteins produced by these bacteria (of around 100 people) showed an increase in bacterial proteins in Alzheimer's cases compared to controls.* » (25). L'auteur va plus loin et évoque la possibilité qu'une perturbation de la barrière hémato-encéphalique, retrouvée chez les patients ayant la maladie d'Alzheimer, puisse expliquer leur susceptibilité accrue d'avoir le cerveau infecté. L'infection serait alors un sous-produit de la maladie plutôt qu'une cause.

4136) De l'ADN de Pg dans le Liquide Céphalo-Rachidien (LCR) de patients cliniquement atteints de la MA.

Le LCR est considéré comme une « fenêtre » pour les infections du cerveau, permettant un aperçu de la neuro-pathogénicité des agents infectieux. Une étude pilote prospective utilisant le LCR recueilli de 10 patients diagnostiqués d'une probable MA avec une déficience faible ou modérée a été menée. Le LCR et la salive correspondante ont été collectés et testés à la recherche de l'ADN de Pg par la détection qPCR du gène hmuY. Les mêmes contrôles positifs et négatifs que ceux des normes de détection d'autres infections cérébrales dans le LCR ont été utilisés. Il a été possible de dépister et quantifier les copies du gène hmuY par qPCR de 7 des 10 patients cliniquement diagnostiqués de la MA, avec des charges de Pg allant de 10 à 50 copies/ μ L de LCR, et l'intensité de la fluorescence des produits de la qPCR sur le gel d'agarose est cohérent avec les données de la qPCR. Le séquençage des terminaisons des produits de PCR issus du LCR a confirmé la présence du gène hmuY.

La charge de Pg a été quantifiée dans les salives correspondantes des 10 patients. Les 10 sont positives au Pg par dosage qPCR du gène hmuY. De la même manière

que pour les échantillons cérébraux précédents, un contrôle négatif du PCR a été mis en place, en recherchant la présence de Hp dans les échantillons de LCR, avec des méthodes de même sensibilité que pour Pg. Tous les échantillons de LCR se sont révélés négatifs pour Hp. Les données de LCR fournissent donc des preuves supplémentaires de l'infection par Pg des cerveaux de patients atteints de MA, mais apparemment pas tous (7 sur 10).

Il est intéressant de noter dans cette étude que toutes les salives sont positives à *P. gingivalis*, mais que tous les LCR ne le sont pas. De plus, il n'y a pas eu de groupe témoin sans MA, afin de voir s'il y a présence de *P. gingivalis* dans le LCR aussi (26).

4137) Action des gingipaines sur la protéine Tau

Puisque la colocalisation de gingipaines et d'enchevêtrements de protéines Tau a été identifiée antérieurement (*Fig. 2E*), il a été intéressant de voir si Tau est une cible de la protéolyse des gingipaines. La troncation de Tau a probablement un rôle important dans l'induction de la fragmentation de protéines Tau en peptides insolubles et hyperphosphorylés caractéristiques de la maladie d'Alzheimer. Afin de déterminer si les gingipaines, de par leur fonctionnement, clivent Tau, des cellules SH-SY5Y exprimant de hautes formes moléculaires de Tau ont été utilisées.

Les cellules SH-SY5Y ont été infectées avec trois différentes concentrations de Pg et ont été examinées à 3 trois moments différents. Les résultats ont permis de montrer une perte dose-dépendante de protéines Tau solubles, en une heure d'infection, comparée à des cellules non infectées, alors que des cellules infectées par des Pg mutantes défectueuses se retrouvent avec des niveaux de Tau semblables à ceux des cellules non infectées. Tout ceci indique donc que les protéines Tau sont scindées par les gingipaines.

Un domaine intermédiaire a été identifié, un fragment peptidique de Tau généré par RgpB, TPSLPTPPTR. Ce peptide de Tau est commun à tous les isoformes de Tau et a permis de mesurer les niveaux de protéines Tau scindées dans le LCR, et déterminer le taux de renouvellement de Tau dans le système nerveux central (CNS). Le fragment TPSLPTPPTR est multiplié par 1,7 dans le LCR des patients MA positifs comparé aux non MA.

Kgp a généré quatre fragments peptidiques de Tau uniques, contenant la séquence hexapeptidique VQIVYK et deux fragments peptidiques de Tau contenant la séquence VQIINK. Les fragments Tau contenant ces motifs hexapeptidiques sont impliqués dans la formation d'enchevêtrement de protéines Tau par nucléation entre une paire de filaments hélicoïdaux issus d'une protéine Tau complète.

La protéine Tau soluble est donc fragmentée par les gingipaines de *Porphyromonas gingivalis*. Les peptides produits participent à la dégénérescence neurofibrillaire.

Il a été suggéré que la pathologie de la protéine Tau se déplace de neurone en neurone, en suivant un modèle semblable à celui d'un processus infectieux. Nous avons pu voir que Tau est une cible de la protéolyse des gingipaines. Il est alors soupçonné que la dégénérescence neurofibrillaire retrouvée dans les cerveaux atteints de la maladie d'Alzheimer puisse être due à une propagation transneuronale de *Porphyromonas gingivalis*, avec des dommages directs de la protéine Tau par protéolyse par les gingipaines ainsi que l'activation de protéases humaines, par les gingipaines, agissant sur Tau. Il a été montré que les gingipaines clivent directement la procaspase-3 pour activer la caspase 3, qui est elle-même impliquée dans la phosphorylation de Tau et son clivage.

414) Déclin cognitif augmenté en cas de parodontite retrouvé chez l'humain

Une étude de Ide et coll. en 2016 (27) a pour hypothèse que la parodontite est associée à une augmentation de la sévérité de la démence ainsi qu'à une hausse du déclin cognitif dans la maladie d'Alzheimer. L'étude est une cohorte observationnelle de 6 mois, sur 59 participants touchés par la maladie d'Alzheimer. Un test cognitif américain, l'ADAS-Cog, a été réalisé à J0 afin d'évaluer la sévérité des troubles cognitifs des participants. Ce test permet d'évaluer la mémoire, les praxies et le langage, grâce à 11 épreuves (28). C'est la même échelle, qui à 6 mois, évalue la possible détérioration des capacités cognitives. La présence ou non d'une parodontite est évaluée par un hygiéniste dentaire, qui ne connaissait pas les résultats cognitifs des patients (en aveugle). Sont recherchés la présence de plaque, le saignement au sondage, la profondeur des poches, sur les 6 sites des dents. 52 sur les 59 participants ont réalisé les 6 mois de suivi nécessaires à l'étude. Cette étude montre qu'il existe une différence significative entre le taux d'évolution sur le score ADAS-Cog et la

présence ou absence de parodontite à l'origine, différence toujours notable après les ajustements nécessaires pour l'âge, le sexe et le score ADAS-Cog d'origine.

Cette étude a souhaité démontrer que dans le cas de la MA, une mauvaise hygiène orale, et plus particulièrement, la présence de parodontite, est associée à un déclin cognitif augmenté par rapport à un groupe témoin sans parodontite, sur une période de suivi de 6 mois, indépendante de l'état cognitif d'origine. Elle n'a cependant pas montré de relation claire entre la sévérité de la démence et le degré de parodontite ou le taux d'anticorps sérique de base de Pg.

42) Conséquence de ce lien : possibles avancées thérapeutiques ?

421) Une HBD augmentée entraîne-t-elle une réduction du déclin cognitif ?

Nous avons pu voir précédemment qu'il est envisageable qu'une parodontite chronique puisse entraîner une hausse du déclin cognitif chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer. Mais l'inverse est-elle vraie ? Est-ce qu'en améliorant l'hygiène bucco-dentaire, il serait possible de réduire le déclin cognitif ?

Une étude de Kikutani publiée en 2010 (29) tente de déceler si une bonne hygiène bucco-dentaire peut entraîner une amélioration des fonctions cognitives chez des patients atteints de démence. Deux groupes sont constitués contenant des patients en maison de retraite, avec un handicap cognitif stable depuis 3 mois et sans trouble aiguë (infection sévère, insuffisance cardiaque...). Les patients sélectionnés sont entre 23 et 10 au test MMSE, donc avec un trouble entre léger et modéré. Ces démences sont dues à la maladie d'Alzheimer pour certains, à des démences vasculaires pour d'autres, ou les deux. Ces patients sont capables de se nourrir seul ou avec une aide, mais sans sonde gastrique. Les patients ont été choisis par randomisation. 114 ont été assignés au groupe de soins oraux, et 126 au groupe sans soins oraux. Au final, 90 patients du premier groupe et 99 du deuxième, avec des moyennes d'âge et un pourcentage de femmes proches, ont participé à l'étude pendant 1 an.

Au départ, chaque patient a reçu la même évaluation : une anamnèse ainsi qu'une évaluation physique et neurologique, MMSE et Index de Barthel pour évaluer l'activité de tous les jours.

Dans le groupe de soins oraux, les infirmières et aides-soignantes ont nettoyé les dents et les muqueuses à la brosse à dent 5 minutes après chaque repas. De plus, des dentistes et hygiénistes ont administré des soins dentaires, comme un contrôle de plaque et de tartre une fois par semaine si nécessaire.

Dans le groupe témoin, le brossage des dents a été poursuivi par les patients eux même, s'ils le souhaitent, et avec une assistance si demandée. Les appareils amovibles ont été nettoyés et désinfectés dans les deux groupes.

Au départ, l'analyse du MMSE des deux groupes ne montre pas de différence significative.

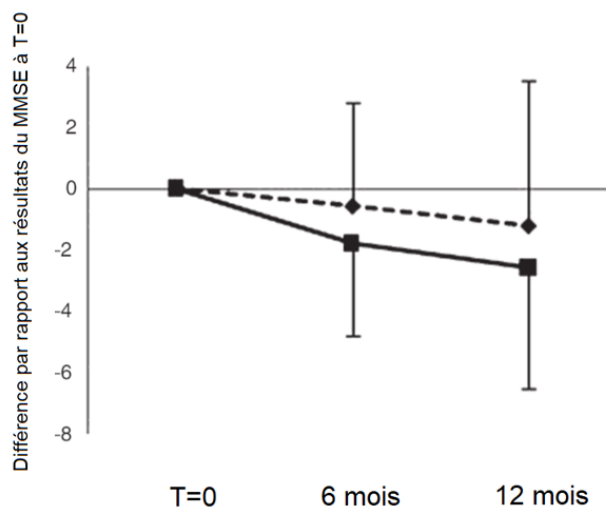


Figure 10 : Différences par rapport au Mini Mental State Examination (MMSE) d'origine (T=0), à 6 mois et à 12 mois, dans le groupe de soins oraux (ligne pleine) et le groupe sans soins oraux (ligne pointillée).

Les différences par rapport au MMSE d'origine (Figure 15) sont significativement différentes entre les deux groupes à 6 mois et à 12 mois. L'Index de Barthel, lui, n'a pas évolué.

Les soins bucco-dentaires stimulent les parties sensorielles du cortex en relation avec la fonction orale. Les soins oraux peuvent ainsi aider à améliorer la mastication, ce qui stimule la partie orosensorielle, en plus d'améliorer la nutrition. Tous ces effets sont bénéfiques sur la fonction cérébrale et peuvent potentiellement contribuer à la fonction cognitive.

Ce n'est donc pas tout à fait une amélioration de la parodontite chronique qui peut réduire le déclin cognitif, mais plutôt une bonne hygiène bucco-dentaire générale qui peut stimuler le cerveau de façon positive.

422) Vaccin ciblant Gingipaines : COR 388

Il a été démontré que les gingipaines sont les médiateurs de la toxicité de *Porphyromonas gingivalis* dans les cellules endothéliales, les fibroblastes, les cellules épithéliales. De plus, étant donné que les traitements antibiotiques à spectre large éradiquent rarement *Porphyromonas gingivalis*, et peuvent même au-delà de cela, créer une résistance, les gingipaines peuvent être utilisées comme cibles, dont le spectre est plus étroit. En bloquant l'activité protéolytique des gingipaines grâce à de courts analogues peptidiques, la virulence de *Porphyromonas gingivalis* est réduite. (22)

4221) Molécules inhibitrices des gingipaines

Afin de déterminer si les gingipaines sont toxiques pour les neurones in vitro, des cellules SH-SY5Y (lignée cellulaire humaine utilisée dans la recherche scientifique) différenciées ont été exposées à soit RgpB, soit Kgp pendant 24 heures. L'application combinée de RgpB et Kgp a augmenté de façon significative l'agrégation cellulaire. Des prétraitements contre les gingipaines par iodoacetamide, un inhibiteur de la cystéine-protéase irréversible, ont permis de prévenir l'agrégation induite par les gingipaines, indiquant que l'activité protéolytique des gingipaines est responsable des changements morphologiques.

Etant donné l'activité cytotoxique des gingipaines de *Porphyromonas gingivalis*, leur présence dans le cerveau atteint de la MA, et leur rôle critique dans la survie et la virulence de la bactérie, une bibliothèque de petites molécules inhibitrices des gingipaines, puissantes et réversibles ou irréversibles a été développée. COR286 et COR271 sont des inhibiteurs de gingipaines, irréversibles spécifiques à l'Arginine (RgpA et RgpB) et spécifiques à la Lysine (Kgp) de façon respective. COR119 lui est un inhibiteur de Kgp covalent et réversible.

Pour quantifier l'effet protecteur des inhibiteurs de gingipaines, des cellules SH-SY5Y ont été infectées avec la souche W83 de *Porphyromonas gingivalis* avec une multiplicité d'infection (MOI) de 400 pendant 48 heures, entraînant approximativement 50% de mort cellulaire. COR286 et COR271 ont tous deux été efficaces pour contrer la mort cellulaire induite par *Porphyromonas gingivalis* de façon concentration-dépendante. La moxifloxacin et la doxycycline, deux antibiotiques à large spectre,

n'ont pas pu protéger les cellules, mêmes à des concentrations réduisant la survie de la bactérie in vitro. L'inhibiteur de γ -secrétase (semagacestat) (LY450139), qui bloque la formation de $A\beta_{1-42}$, a aussi été testé, afin de déterminer si la toxicité de la bactérie est médiée par la production de $A\beta$ induite par *Porphyromonas gingivalis*, mais ça n'a eu aucun effet protecteur.

Il a été ensuite évalué si les gingipaines sont neurotoxiques in vivo et si les inhibiteurs peuvent pénétrer dans le cerveau et empêcher la neurotoxicité des gingipaines. Une simple administration d'inhibiteurs à gingipaines a été faite en combinant COR271 par gavage oral et COR286 en sous-cutané, ou les deux vecteurs, sur des souris BALB/c de 8 semaines. Une injection stéréotaxique dans l'hippocampe d'une combinaison de Kgp et Rgp a été effectuée une heure trente après. Sept jours plus tard, les cerveaux furent analysés, à la recherche d'une neurodégénérescence. Les souris ayant reçu une injection de gingipaines avaient un nombre de neurones dégénérés considérablement plus important que les souris du groupe témoin, mais la neurodégénérescence pouvait être bloquée par un prétraitement d'une combinaison des inhibiteurs à gingipaines COR286 et COR271.

4222) Infection orale des souris par *Porphyromonas gingivalis*, infection du cerveau et induction de $A\beta_{1-42}$.

Des souris BALB/c âgées de 44 semaines ont été infectées oralement tous les 2 jours pendant 6 semaines avec la souche W83 de *Porphyromonas gingivalis*, Kgp knockout *P. gingivalis*, ou RgpA RgpB double knockout *P. gingivalis*. Une partie des souris infectées par W83 ont aussi eu l'inhibiteur à Kgp COR119 trois fois par jour en sous-cutané pendant les jours 21 à 42.

L'analyse PCR des terminaisons des cerveaux des souris, à la recherche de *P. gingivalis*, a permis de révéler que la bactérie avait envahi le cerveau de chacune des 8 souris après les 6 semaines d'infection orale, et que la colonisation était diminuée par les souches de gingipaine knockout ou le traitement par COR119. L' $A\beta_{1-42}$ du cerveau des souris a augmenté de façon significative après une infection orale par *P. gingivalis* comparée aux souris faussement infectées ou traitées par COR119. Les souris infectées par les souches knockout de *P. gingivalis* avaient des niveaux de $A\beta_{1-42}$ similaires à ceux dont les infections étaient simulées, ce qui indique que chacune

des deux gingipaines est nécessaire, que ce soit de façon directe ou indirecte, pour induire une réponse $A\beta_{1-42}$ in vivo.

L'avis du Dr. James Pickett, responsable de recherche à la *Alzheimer's Society* est différent : ces études suggèrent que cette infection peut causer des dommages aux cellules du cerveau mais il n'y a pas encore de preuve concrète que cela puisse causer ces dommages chez des patients ou entraîner la maladie d'Alzheimer : « *The laboratory work does suggest that this infection could cause damage to cells of the brain but there isn't yet clear evidence that it can cause this damage in people or result in Alzheimer's.* ».

4223) $A\beta_{1-42}$ et *P. gingivalis*.

La réponse significative de $A\beta_{1-42}$ dans le cerveau de souris face à l'infection de *P. gingivalis* est cohérente avec les rapports démontrant que $A\beta_{1-42}$ est un peptide avec une action antimicrobienne. Il a alors été étudié si $A\beta_{1-42}$ interagissait avec *P. gingivalis* et baissait sa viabilité in vitro. Après incubation de $A\beta_{1-42}$ avec *P. gingivalis*, $A\beta_{1-42}$ s'est colocalisé avec RgpB sur la surface de la bactérie. $A\beta_{1-42}$ étant connue comme perturbatrice des membranes cellulaires, une hypothèse a été proposée : que $A\beta_{1-42}$ puisse perturber l'intégrité de la membrane de *P. gingivalis* et entraîner ainsi la mort cellulaire. Dans une expérience différente, une étude a permis de détecter les membranes bactériennes endommagées et quantifier le nombre de cellules bactériennes mortes ou mourantes du fait d'un dommage membranaire. La proportion de bactéries *P. gingivalis* mortes ou mourantes a augmenté de façon considérable après incubation avec $A\beta_{1-42}$ comparée à $A\beta_{1-40}$, $A\beta_{1-42}$ brouillées ou de la saline phosphate tampon. Les protéines $A\beta_{1-42}$ ont donc bien une action antimicrobienne, activée par l'inflammation systémique additionnée à la neuro-inflammation médiée par la microglie.

Un médicament a été testé par les laboratoires Biogen et Esai, ayant pour cible la protéine $A\beta_{1-42}$, mais malgré une Phase II (molécule administrée à des volontaires sains) d'essais cliniques plutôt encourageante, la Phase III (teste l'efficacité du produit sur les malades, comparé à un placebo) a été interrompue pour cause de résultats insuffisants (30).

De plus la maladie d'Alzheimer se caractérise aussi par la présence de protéines Tau hyperphosphorylées, les protéines A β ₁₋₄₂ et leurs plaques séniles n'en sont pas l'unique étiopathogénie de la maladie.

4224) Inhibiteur de Kgp et *P. gingivalis*

La recherche suivante souhaite mesurer les effets des inhibiteurs à gingipaines sur la charge de *P. gingivalis* dans le cerveau après une infection par médiation orale des souris BALB/c.

Des souris de 8 semaines ont été infectées oralement tous les deux jours pendant 42 jours avec la souche W83 de *P. gingivalis*, et ont ensuite été laissées tranquilles, sans autre intervention, pendant les 28 jours avant la fin de l'étude. Le traitement, commençant après que l'infection cérébrale ait pu être établie, a été administré pendant 36 à 70 jours. *P. gingivalis* a été identifiée par qPCR dans le cerveau des souris infectées à partir de J35, et les copies du génome de *P. gingivalis* ont augmenté de façon significative d'ici J70.

L'administration deux fois par jour de l'inhibiteur à Kgp COR271, qui a une biodisponibilité orale et une pénétration du Système Nerveux Central (SNC) importante, a réduit la charge bactérienne cérébrale de façon notable comparée aux contrôles positifs de l'infection et aux niveaux d'origine à la 5^{ème} semaine. L'inhibiteur à RgpB COR286, administré de manière sous-cutanée, a été efficace dans la réduction de la charge bactérienne cérébrale à 10 semaines, mais n'a pas été aussi performant que COR271 pour la réduction sous la barre de la situation de départ à 5 semaines. L'antibiotique à spectre large qu'est la moxifloxacine a aussi été bénéfique pour empêcher l'augmentation de la colonisation du cerveau entre J35 et J70, mais n'a pas été efficace dans la réduction de la charge de *P. gingivalis* en dessous de la situation de départ à la 5^{ème} semaine. Le mélange de COR271 et de la moxifloxacine ou COR286 n'a pas amélioré l'efficacité par rapport à COR271 seul.

Une analyse histologique des cerveaux après l'achèvement des 10 semaines d'étude a permis de révéler une perte significative d'interneurones GAD67+ GABAergique dans le gyrus dentelé de l'hippocampe dans le groupe infecté par *P. gingivalis*, comparé aux infections simulées. Ces interneurones permettent l'intégration des informations. Dans la MA, la neuroimagerie et des études post-mortem des cerveaux ont permis de montrer des perturbations variables du système GABAergique de l'hippocampe. Les traitements par l'inhibiteur à Kgp COR271 seul, l'inhibiteur à RgpB

COR286 seul, un mélange de COR271 et COR286, COR271 additionné à de la moxifloxacine, et la moxifloxacine seule, chacun débutant à J36, ont baissé la perte des interneurons Gad67+, avec la partie traitée par la moxifloxacine qui a tendance à diminuer la protection.

4225) Effets des traitements par COR388 sur modèle expérimental

S'inspirant de l'efficacité in vivo de l'inhibiteur de Kgp COR271 dans l'éradication des infections cérébrales de *P. gingivalis* et la protection des neurones GAD67+ de l'hippocampe, un analogue de COR271 a été développé : COR388. Similaire au COR271, COR388 est extrêmement puissant (inhibition picomolaire constante du Kgp), c'est un inhibiteur de Kgp à petites molécules, sélectif et irréversible, avec une pharmacocinétique orale supérieure et des propriétés appropriées du médicament comme une pénétration du CNS significative.

En parallèle, il a été vérifié si la cible visée par COR388 était bien Kgp, recherches faites dans la bactérie intacte *P. gingivalis* et dans des échantillons de tissus biologiques.

La sonde d'activité fluorescente COR553 a été développée en combinant un inhibiteur de Kgp sous forme de petite molécule, puissant et irréversible, et Cy5 (marqueur fluorescent). Sa spécificité et puissance sur Kgp ont été validés in vitro.

La préincubation du *P. gingivalis* avec 100nM de COR388 avant l'association de COR553 a permis un engagement de COR388 avec le site actif de Kgp et de bloquer l'activité de liaison de COR553. La sonde COR553 a mis en évidence ex vivo la cible Kgp de COR388 dans des échantillons de plaque orale subgingivale obtenue de patients avec une maladie parodontale. COR553 a permis d'étiqueter comme « contenant du KGP » la plaque de 4 des 5 sujets. La préincubation avec COR388 a empêché la liaison de la sonde au site actif, alors que les protéines totales de Kgp étaient encore détectées par CAB102. De hauts niveaux de Kgp dans les échantillons de plaques ont reflété la détection de *P. gingivalis* dans ces échantillons. Ces mêmes 4 sujets avaient aussi des niveaux détectables de *P. gingivalis* dans la salive.

En utilisant un milieu de croissance défini, il a pu être montré que COR388 empêche la croissance de *P. gingivalis*, établissant qu'un inhibiteur du facteur de virulence impliqué dans la génération de nutriments acides-aminés pour de l'énergie de Kgp, agit comme un antibiotique à spectre étroit.

Afin de tester le potentiel de résistance à COR388, *P. gingivalis* a été passée en présence de COR388, ainsi qu'un témoin positif, l'antibiotique à spectre large : la moxifloxacine, connue pour induire des résistances. *P. gingivalis* a développé une résistance complète à la Moxifloxacine avec la concentration inhibitrice minimum augmentant de plus de 1000 fois en 12 passages. La résistance au COR388 ne s'est pas développée dans cette étude sur deux dosages indépendants.

L'efficacité de COR388 a été testée in vivo pour traiter une infection cérébrale à *P. gingivalis* établie dans un modèle de souris, décrit précédemment pour le test d'efficacité de COR271. De façon similaire à celle pour COR271, l'administration orale de COR388 deux fois par jour a entraîné une efficacité dose-dépendante lorsqu'administrée à une infection cérébrale par *P. gingivalis* établie. Les doses de 10 et 30mg/kg ont réduit la charge de *P. gingivalis*, A β ₁₋₄₂ et le niveau de TNF α dans le tissu cérébral comparé à ceux témoins. La dose la plus faible de COR388 à 3mg/kg a entraîné une diminution de la charge de *P. gingivalis* dans le cerveau mais n'a pas réduit les niveaux de A β ₁₋₄₂ et TNF α dans le cerveau. Les études de la demande d'investigation de nouveau médicament sont terminées pour COR388, et le composé est en ce moment en étude clinique (ClinicalTrials.gov NCT03331900).

La compagnie biopharmaceutique Cortexyme annonce être aujourd'hui en Phase II/III de l'étude GAIN de COR388, sur des patients atteints de la MA de façon faible à modérée. La fin de cette phase d'essais cliniques est prévue pour Décembre 2022 (31).

Cependant, le Pr. Spires-Jones, de la UK Dementia Research Institute Programme Lead et Directrice adjointe du Centre for Discovery Brain Sciences, de l'Université d'Edinburgh, met l'accent sur le fait que dans l'étude, les souris ont une petite augmentation de la charge d'une protéine associée à la maladie d'Alzheimer après infection à Pg. Cette hausse a beau être circonscrite par la molécule expérimentale, ces souris ne sont pas atteintes de la maladie d'Alzheimer, d'autant plus que cette étude est conduite en petits groupes (autour de 10 souris par groupes). Elle doute donc de la réelle capacité de cette molécule à réduire ces protéines ciblées et à fonctionner sur des patients humains et touchés par Alzheimer. « *The data from mice in this paper show small increases in the levels of one of the Alzheimer's associated proteins with Pg infection that were prevented with the experimental drug, but these mice did not develop any Alzheimer's pathology and were conducted in small groups (around 10 mice per group). So it's great news that a recent trial by this company*

showed this drug is safe in people and this study provides some evidence that it may affect Alzheimer's related proteins; however, we will have to await the larger clinical trial to see if it will be beneficial to people living with Alzheimer's disease. ». (25)

De plus, d'après un article de *Science News* publié le 31 Janvier 2019 (24), les études provenant de cet article de *Science Advances* ont été payées et conduites en partie par des employés de Cortexyme, Inc., la même compagnie biopharmaceutique à l'origine des essais cliniques pour le vaccin COR388. Ceci est un biais de financement important.

Nous avons donc pu voir la présence de l'ADN de *P. gingivalis* et des gingipaines dans les cerveaux des patients atteints de la maladie d'Alzheimer, ainsi que dans des cerveaux non atteints. Nous avons aussi pu noter in vivo que l'administration orale de petites molécules d'inhibitrice de gingipaine bloque la neuro-dégénération, réduit de façon significative la charge de *P. gingivalis* dans le cerveau de la souris et baisse significativement la réponse amyloïde A β ₁₋₄₂ à l'infection cérébrale par Pg.

L'identification des Ag de gingipaines dans le cerveau de personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer mais aussi des personnes avec la maladie d'Alzheimer sans encore signes de démence laisse à penser que l'infection cérébrale par *P. gingivalis* n'est pas le résultat d'une mauvaise hygiène ayant pour origine la démence ou une conséquence d'un stade avancé de la pathologie, mais est un évènement précoce qui peut expliquer la pathologie trouvée chez des individus d'âge moyen avant le déclin cognitif.

423) Autres possibilités thérapeutiques

4231) La Cathepsine B, une cible potentielle (8)

D'après Wu (8), la Cathepsine B, protéase lysosomale à cystéine, a été évoquée comme étant à l'origine de la sécrétion de IL-1 β par la microglie activée (Halle et coll., 2008 ; Terada et coll., 2010 ; Sun et coll., 2012 ; Wu et coll., 2013). La Cathepsine B a aussi une activité de β -sécrétase qui est impliquée dans le processus de formation de plaques A β (Hook et coll., 2008 ; Hook et coll., 2009). L'hypothèse que la Cathepsine B est activée suite à une exposition systémique à des bactéries parodontales ou à leurs composants, et qu'elle initie la pathogénèse de la maladie d'Alzheimer, a été formulée. Afin de tester cette hypothèse, les effets d'une déficience génétique à la Cathepsine B et l'administration d'un inhibiteur à Cathepsine B ont été

examinés sur les capacités à apprendre et sur la mémoire, sur l'accumulation de A β , et sur la neuro-inflammation médiée par la microglie, en utilisant les souris jeunes adultes et d'âge-moyen, après une exposition chronique au LPS (lipopolysaccharide) de Pg.

Les fonctions d'apprentissage et de mémoire ont été examinées en utilisant les étapes du test d'évitement passif.

Il en a été conclu qu'une exposition systémique chronique au LPS de Pg pendant 5 semaines induisait un déficit d'apprentissage et de mémoire, avec des accumulations de A β dans les neurones des souris d'âge moyen, mais pas chez les jeunes adultes ou celles d'âge moyen CatB-/-.

Avec l'ensemble de ces données, on peut dire qu'une exposition chronique au LPS de Pg induit des phénotypes MA-ressemblants, incluant la neuro-inflammation médiée par la microglie, l'accumulation intracellulaire de A β dans les neurones et la dégradation des fonctions d'apprentissage et de mémoire, chez les souris d'âge moyen de façon CatB dépendante. La CatB pourrait donc aussi être une cible thérapeutique pour prévenir le déclin cognitif dans la maladie d'Alzheimer associée à la parodontite.

4232) Modulation de l'inflammation de la parodontite comme modalité de prévention contre Alzheimer.

Mc Geer et coll. travaillent depuis 1990 sur l'utilisation d'AINS pour réduire le risque de développer la maladie d'Alzheimer (14).

Selon l'article de Ganesh de 2017 (4), plusieurs chercheurs cherchent à prévenir la maladie d'Alzheimer en modulant l'inflammation. Hayden et Zandi rapportent que les AINS pourraient protéger du développement de la maladie d'Alzheimer si pris dans la cinquantaine, c'est-à-dire des années avant le diagnostic de démence.

Serhan et coll. ont étudié de nouveaux mécanismes cellulaires et moléculaires pour une résolution de l'inflammation, révélant des rôles clefs des eicosanoïdes comme la lipoxine, et ont récemment découvert des familles de médiateurs chimiques endogènes, appelés resolvines et protectines. Ces médiateurs ont des propriétés anti-inflammatoires et pro-résolutives, protégeant donc les organes des dommages collatéraux, stimulant l'élimination de débris anti-inflammatoires et promouvant la défense muqueuse antimicrobienne, qui joue probablement un rôle majeur dans la prévention de la propagation des pathogènes parodontaux à travers la BHE.

Ringman et coll. ont étudié le rôle du curcumin dans la maladie d'Alzheimer et ont rapporté que celui-ci a des propriétés anti-oxydantes, anti-inflammatoires et anti-amyloïdes. De plus, basés sur des études animales, ils indiquent un effet direct du curcumin sur la baisse de la pathologie amyloïde vue dans la maladie d'Alzheimer. Le curcumin serait un agent prometteur dans le traitement et la prévention de Alzheimer, mais requière encore d'autres validation pour entrer dans l'arsenal thérapeutique (1).

4233) Rôle de la nutrition sur la maladie d'Alzheimer (32)

Une étude récente, datant du 7 juin 2020, a cherché si les régimes riches en glucides raffinés pouvaient aggraver la démence chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer. Pour cela, la charge glycémique de 2777 participants âgés, appartenant à l'étude des Trois Cités, a été quantifiée pour estimer l'apport de glucides raffinés. Par la suite, des associations entre la charge glycémique et le risque de démence et de maladie d'Alzheimer ont été explorées. Et enfin, ils ont cherché des interactions avec APOE-ε4 sur une période de 12 ans en utilisant un modèle à risques proportionnels.

Après ajustements des variables, ils ont découvert qu'un goûter haut en charge glycémique était associé à une augmentation de la démence et du risque de la maladie d'Alzheimer chez les porteurs de l'APOE-ε4.

Cette étude souligne donc la possibilité que les régimes riches en glucides raffinés soient un facteur de risque de la démence et de la maladie d'Alzheimer chez les porteurs du gène APOE-ε4. La prévention dans ce domaine peut être une piste thérapeutique.

4234) Rôle possible du polymorphisme génétique dans la parodontite et Alzheimer

Le polymorphisme des gènes impliqués dans le processus inflammatoire peut être une cible à explorer afin de trouver un lien entre les maladies parodontales et d'Alzheimer. En 2017, aucune publication concernait directement le polymorphisme commun à la parodontite et Alzheimer. Cependant, le polymorphisme génétique des cytokines pro-inflammatoires IL-1 et TNF-α est associé avec chacune des pathologies. Par conséquent, les marqueurs génétiques de la réponse hyper-inflammatoire pourraient être utilisés afin d'identifier les individus à risque pour des préventions et traitements ciblés des deux maladies (4).

Le syndrome de Down (SD), cause la plus connue des déficiences mentales, a été utilisé afin de soutenir A β comme cible thérapeutique pour deux raisons :

- La prévalence de démence chez des patients SD atteints de pathologies similaires à Alzheimer est notablement haute (supérieure à 50, après l'âge de 60 ans).
- De plus le gène de la protéine précurseur d'amyloïde, qui donnera naissance à A β , est présent sur le chromosome 21, triplé dans le SD (22).

5) Niveau de preuve

En 2013, uniquement deux études démontraient une association entre la maladie parodontale et la déficience cognitive, en répondant réellement aux critères de la parodontite. Cependant, malgré ce lien, elles ne sont pas généralisables en raison de protocoles peu précis. Il est nécessaire de faire des études prospectives rigoureuses, particulièrement concernant les paramètres de l'examen parodontal et cognitif. Par conséquent, le lien entre ces deux pathologies doit être perçu comme relativement faible pour le moment (33).

L'article « *Porphyromonas gingivalis* in Alzheimer's disease brains: Evidence for disease causation and treatment with small-molecule inhibitors » publié le 23 Janvier 2019 dans le magazine *Science Advances* a un Facteur d'Impact de 12.804 en 2018-2019 d'après l'Institute for Scientific Information. En 2018, il détient l'un des facteurs d'impacts les plus élevés des journaux en accès libre.

Quelques limites :

Dans l'article *Porphyromonas gingivalis* in Alzheimer's disease brains: Evidence for disease causation and treatment with small-molecule inhibitors (22), les analyses PCR de *P. gingivalis* dans le cerveau et dans le LCR ne permettent pas de différencier les souches de *P. gingivalis*. D'autres études complémentaires devront être menées afin de savoir lesquelles sont retrouvées dans le cerveau et le LCR et si certaines sont plus virulentes que d'autres dans la maladie d'Alzheimer. De plus, une autre espèce de *Porphyromonas* est connue pour produire des gingipaines : *Porphyromonas gulae*. Cette bactérie est un habitant naturel de la cavité oral des animaux de compagnie comme le chien, et une étude récente a permis de démontrer que *P. gulae* peut être transmise à la cavité orale du propriétaire de l'animal. Des études sont en cours afin de déterminer si *P. gulae* peut contribuer à la charge de gingipaines dans les cerveaux atteints de maladie d'Alzheimer.

Conclusion

Aujourd'hui, de plus en plus d'études tendent à montrer que la parodontite chronique et/ou l'hygiène bucco-dentaire pourraient avoir des conséquences sur la maladie d'Alzheimer. Mais est-ce vraiment le cas ?

Nous avons vu tout d'abord que l'inflammation chronique est commune aux deux pathologies. La parodontite chronique est une maladie inflammatoire d'origine bactérienne. Le corps est victime d'un déséquilibre entre l'attaque bactérienne et la réponse immunitaire, engendrant une hyper-inflammation locale. Celle-ci engendre des répercussions, telle que la présence de médiateurs de l'inflammation au niveau systémique. Ce sont ces mêmes médiateurs qui sont soupçonnés d'aggraver la maladie d'Alzheimer. En effet, l'inflammation systémique active la microglie, ce qui accentue la neuro-inflammation et la neuro-dégénération. Enfin, les protéines β_{1-42} , du fait de leur action antimicrobienne face à la bactérie *P. gingivalis*, et de leur suractivation par la microglie pathologique, forment des plaques amyloïdes. Par ailleurs, plusieurs études ont démontré que la prise chronique d'AINS réduit le risque de développer la maladie d'Alzheimer.

La littérature établit la présence de la bactérie *P. gingivalis* dans des cerveaux, ainsi que dans le LCR de personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer comme non atteintes. Cependant, une charge plus importante de protéines de cette bactérie, les gingipaines, a été retrouvée dans les cerveaux atteints de la maladie d'Alzheimer, dans l'hippocampe et dans le cortex cérébral. Les gingipaines se co-localisent avec les caractères pathognomiques de la maladie d'Alzheimer, comme les enchevêtrements de protéines Tau et les plaques β -amyloïdes. Les gènes 16S rRNA et hmuY, particulièrement spécifiques à *P. gingivalis*, ont été détectés dans le cortex cérébral de patients atteints de la maladie d'Alzheimer, permettant l'identification de l'ADN de *P. gingivalis* dans les cerveaux MA positifs. Enfin, le LCR de patients atteints de la MA a lui aussi été testé pour le gène hmuY, et est lui aussi revenu positif.

Nous avons pu voir que les gingipaines peuvent entraîner des lésions caractéristiques de la maladie d'Alzheimer. Entre autres, l'administration répétée de *P. gingivalis* chez la souris a permis de remarquer une formation extracellulaire de peptides $A\beta_{1-42}$. De plus, la protéine Tau est une cible de la protéolyse des gingipaines, induisant la formation des protéines Tau insolubles et hyper-phosphorylées responsables de la dégénérescence neurofibrillaire.

Il est très peu probable que seul un des mécanismes proposés ci-dessus soit à l'origine de l'aggravation de la MA, celle-ci étant complexe et multifactorielle. Cependant, à la différence des facteurs de risques immuables, comme la génétique ou l'âge, la parodontite reste un facteur de risque qui peut être prévenu et contrôlé par des traitements non chirurgicaux et chirurgicaux (4).

Effectivement, tous ces liens entre ces deux pathologies poussent à améliorer la prévention de la parodontite, et à parfaire l'hygiène bucco-dentaire de la population en général.

De plus, en prenant en compte la parodontite comme un facteur de risque de la maladie d'Alzheimer, cela a permis de découvrir de nouvelles possibilités thérapeutiques afin de contrôler les effets de la pathologie.

Les gingipaines de *P. gingivalis* sont aujourd'hui une cible potentielle qui permettrait de réduire le déclin cognitif de la maladie d'Alzheimer dû à ces protéines. En inhibant ces gingipaines, cela bloquerait apparemment la neuro-dégénération induite par ceux-ci, cela réduirait la charge de *P. gingivalis* dans le cerveau et baisserait la réponse amyloïde A β ₁₋₄₂ à l'infection cérébrale par *P. gingivalis*. Le vaccin COR388 semble être un premier espoir dans cette direction.

En raison de ce nouveau possible lien entre la parodontite chronique et la maladie d'Alzheimer, une autre cible a pu être repérée. Une déficience à la Cathepsine B, une protéase lysosomale à cystéine, paraît réduire le déficit d'apprentissage et de mémoire, et réduire aussi l'accumulations de A β dans les neurones de la souris.

Cependant, en l'état des recherches effectuées, le lien entre la parodontite chronique et son incidence sur le déclenchement de la maladie d'Alzheimer, ou une potentialisation de la pathologie, n'est à ce jour pas prouvé. Les études menées par Cortexyme ne permettent pas de parler d'une réelle relation entre les deux pathologies, leurs niveaux de preuves restant faibles. De nouvelles études, sur du long terme, la maladie d'Alzheimer étant une pathologie de long cours, permettront peut-être de faire de la parodontite chronique un facteur de risque avéré.

Par ailleurs, la parodontite chronique n'étant qu'un éventuel facteur de risque de l'aggravation des symptômes, sa prise en charge ne permettra pas une résolution de la maladie chez la totalité des patients atteints de la maladie d'Alzheimer.

Maintenir une bonne hygiène bucco-dentaire constitue une partie importante d'un mode de vie sain, et bien que l'on ne comprenne pas encore en totalité l'étendue de son influence sur les risques de démence, encourager et promouvoir une prévention

de l'HBD reste une solution facile et bénéfique dans beaucoup d'autres domaines de la santé, si ce n'est pour résoudre une aggravation de la maladie d'Alzheimer.

Table des illustrations

Figure 1 : Schéma sur la progression des lésions et des symptômes au cours de la maladie d'Alzheimer(5)	12
Figure 2 : Schéma des conséquences de la maladie d'Alzheimer sur le cerveau en coupe coronale (6).....	12
Figure 3 : Mini Mental State Evaluation en français (7).....	16
Figure 4 : Dessins originaux des enchevêtrements neurofibrillaires par Aloïs Alzheimer	18
Figure 5 : Schéma de la dent et de son parodonte lorsque la gencive est saine, lors d'une gingivite et lors d'une parodontite (2)	20
Figure 6 : Photos d'une dent en bouche atteinte d'une parodontite chronique et après extraction (12)	20
<i>Figure 7 : Grade des recommandations par l'HAS</i>	22
Figure 8 : Schéma des facteurs associés à l'activation microgliale dans la maladie d'Alzheimer (12).....	26
Figure 9 : Schéma des pathogénèses de la maladie d'Alzheimer et de la maladie parodontale et leurs liens. AB, Anticorps ; A β , Protéine β -Amyloïde ; BoP, Saignement au sondage ; CAL, perte d'attache clinique ; CRP, Protéine C-réactive ; IL, interleukine ; MMP, métalloprotéases matricielles ; PG, prostaglandine ; TNF- α , facteur de nécrose tumoral- α ..	27
Figure 15 : Différences par rapport au Mini Mental State Examination (MMSE) d'origine (T=0), à 6 mois et à 12 mois, dans le groupe de soins oraux (ligne pleine) et le groupe sans soins oraux (ligne pointillée).	36

Bibliographie

1. PourquoiDocteur.fr. Maladie d'Alzheimer : un coût de 19 milliards d'euros par an [Internet]. [cité 18 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.pourquoidocteur.fr/Articles/Question-d-actu/12173-Maladie-d-Alzheimer-un-cout-de-19-milliards-d-euros-par-an>
2. Inserm - La science pour la santé Alzheimer (maladie d') [Internet]. [cité 18 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/alzheimer-maladie>
3. Ministère des solidarités et de la santé. La maladie d'Alzheimer [Internet]. [cité 18 févr 2020]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-neurodegeneratives/article/la-maladie-d-alzheimer>
4. Ganesh P, Karthikeyan R, Arunachalam M, Anand J, P.R. G. A potential role of periodontal inflammation in Alzheimer's disease: a review. *Oral Health Prev Dent.* janv 2017;15:7-12.
5. Fondation pour la Recherche Médicale. Maladie d'Alzheimer : que se passe-t-il dans le cerveau ? [Internet]. [cité 22 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.frm.org/recherches-maladies-neurologiques/maladie-d-alzheimer/alzheimer-que-se-passe-t-il-dans-le-cerveau>
6. Nabet MC. présidente du comité scientifique. :99. Connaissances médicales des dentistes libéraux sur le lien entre les maladies systémiques et les maladies parodontales. Thèse Alizon L. janv 2018.
7. Institut français de l'éducation. La dégénérescence neurofibrillaire (DNF) — Site des ressources d'ACCES pour enseigner la Science de la Vie et de la Terre [Internet]. [cité 14 févr 2020]. Disponible sur: <http://accres.ens-lyon.fr/accres/thematiques/neurosciences/actualisation-des-connaissances/maladies-et-traitements/alzheimer/la-maladie-dalzheimer-a-lechelle-cellulaire-et-moleculaire/mise-en-evidence-de-l2019implication-de-la-proteine-tau-hyperphosphorylee-dans-la-degenerescence-neurofibrillaire-de-type-alzheimer>
8. Wu Z, Ni J, Liu Y, Teeling JL, Takayama F, Collcutt A, et al. Cathepsin B plays a critical role in inducing Alzheimer's disease-like phenotypes following chronic systemic exposure to lipopolysaccharide from *Porphyromonas gingivalis* in mice. *Brain, Behav Immun.* oct 2017;65:350-61.
9. Papapanou PN, Sanz M, Buduneli N, Dietrich T, Feres M, Fine DH, et al. Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *Journal of Periodontology.* 2018;89(S1):S173-82.
10. American Academy of Periodontology. Periodontal Disease Fact Sheet | Perio.org [Internet]. [cité 3 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.perio.org/newsroom/periodontal-disease-fact-sheet>

11. Ilievski V, Zuchowska PK, Green SJ, Toth PT, Ragozzino ME, Le K, et al. Chronic oral application of a periodontal pathogen results in brain inflammation, neurodegeneration and amyloid beta production in wild type mice. PLoS One [Internet]. 3 oct 2018 [cité 3 janv 2020];13(10). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6169940/>
12. Lang NP, Bartold PM. Periodontal health. Journal of Periodontology. 2018;89(S1):S9-16.
13. Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES). Parodontopathies : diagnostic et traitements. Acta Endosc. avr 1998;28(2):151-5.
14. Teixeira F, Saito M, Matheus F, Prediger R, Yamada E, Maia C, Lima R. Periodontitis and Alzheimer's Disease: A Possible Comorbidity between Oral Chronic Inflammatory Condition and Neuroinflammation [Internet]. [cité 1 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5649154/>
15. Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm). Étiopathogénie des maladies parodontales. In: Maladies parodontales : Thérapeutiques et prévention [Internet]. Les éditions Inserm; 1999 [cité 16 août 2020]. Disponible sur: <http://www.ipubli.inserm.fr/handle/10608/194>
16. Guo Y, Nguyen K, Potempa J. Dichotomy of gingipains action as virulence factors: from cleaving substrates with the precision of a surgeon's knife to a meat chopper-like brutal degradation of proteins [Internet]. [cité 17 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2924770/>
17. Holmes C, Cunningham C, Zotova E, Woolford J, Dean C, Kerr S, et al. Systemic inflammation and disease progression in Alzheimer disease. Neurology. sept 2009;73(10):768-74.
18. Gatz M, Mortimer JA, Fratiglioni L, Johansson B, Berg S, Reynolds CA, et al. Potentially modifiable risk factors for dementia in identical twins. Alzheimers Dement. avr 2006;2(2):110-7.
19. Sparks Stein P, Steffen MJ, Smith C, Jicha G, Ebersole JL, Abner E, et al. Serum antibodies to periodontal pathogens are a risk factor for Alzheimer's disease. Alzheimers Dement. mai 2012;8(3):196-203.
20. Noble JM, Borrell LN, Papapanou PN, Elkind MSV, Scarmeas N, Wright CB. Periodontitis is associated with cognitive impairment among older adults: analysis of NHANES-III. J Neurol Neurosurg Psychiatry. nov 2009;80(11):1206-11.
21. Chen C, Wu Y, Chang C. Association between chronic periodontitis and the risk of Alzheimer's disease: a retrospective, population-based, matched-cohort study [Internet]. [cité 1 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5547465/>
22. Dominy SS, Lynch C, Ermini F, Benedyk M, Marczyk A, Konradi A, et al. *Porphyromonas gingivalis* in Alzheimer's disease brains: Evidence for disease causation and treatment with small-molecule inhibitors. Sci Adv. janv 2019;5(1):eaau3333.

23. Riviere GR, Riviere KH, Smith KS. Molecular and immunological evidence of oral *Treponema* in the human brain and their association with Alzheimer's disease. *Oral Microbiol Immunol.* avr 2002;17(2):113-8.
24. Science News. No, we don't know that gum disease causes Alzheimer's [Internet]. [cité 14 févr 2020].
25. Science Media Centre. Expert reaction to study looking at Alzheimer's Disease and a bacterium that causes gum disease [Internet]. [cité 14 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.sciencemediacentre.org/expert-reaction-to-study-looking-at-alzheimers-disease-and-a-bacterium-that-causes-gum-disease/>
26. NHS. Gum disease linked to Alzheimer's, study claims [Internet]. [cité 14 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.nhs.uk/news/neurology/gum-disease-linked-alzheimers-study-claims/>
27. Ide M, Harris M, Stevens A, Sussams R, Hopkins V, Culliford D, et al. Periodontitis and Cognitive Decline in Alzheimer's Disease. *PLoS One* [Internet]. 10 mars 2016 [cité 2 janv 2020];11(3). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4786266/>
28. Orthoedition.com. Adas-Cog [Internet]. [cité 2 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.orthoedition.com/evaluations/adas-cog-680.html>
29. Kikutabi T, Yoneyama T, Nishiwaki K, Sasaki H, et al. Effect of oral care on cognitive function in patients with dementia [Internet]. *Geriatr Gerontol Int* 2010. [cité 4 mai 2020]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/47298187_Effect_of_oral_care_on_cognitive_function_in_patients_with_dementia
30. Gaubert C. Alzheimer : Un nouvel essai clinique interrompu pour manque d'efficacité [Internet]. *Sciences et Avenir.* [cité 2 févr 2020]. Disponible sur: https://www.sciencesetavenir.fr/sante/cerveau-et-psy/alzheimer-un-nouvel-essai-clinique-arrete_126388
31. National Institute on Aging. GAIN Trial: COR388 for Alzheimer's Disease [Internet]. [cité 2 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.nia.nih.gov/alzheimers/clinical-trials/gain-trial-cor388-alzheimers-disease>
32. Gentreau M, Chuy V, Feart C, Samieri C, Ritchie K, Raymond M, et al. Refined carbohydrate-rich diet is associated with long-term risk of dementia and Alzheimer's disease in apolipoprotein E ϵ 4 allele carriers. *Alzheimer's & Dementia.* juin 2020; Disponible sur : <https://alz-journals.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/alz.12114>
33. Linden G, Lyons A, Scannapieco FA. Association pathologies systémiques-parodontites : revue de preuve *J Clin Periodontol* 2013;40 (suppl. 14):8-19.

MOREL-DORION (Aude). – La parodontite chronique comme facteur de risque de la maladie d’Alzheimer. – 57 f. ; ill. ; tabl. ; 31 ref. ; 30 cm (Thèse : Chir. Dent. ; Nantes ; 2020)

RÉSUMÉ :

La maladie d’Alzheimer est une pathologie neurodégénérative avec un impact important sur la vie des patients, sur celle des aidants, et qui génère un coût conséquent. Bien qu’une multitude de recherches aient été faite sur cette maladie, son origine reste inconnue. Cette méconnaissance de l’étiologie entraîne une absence de traitement. Il s’agit à travers cette thèse, d’évaluer une nouvelle piste de recherches : la parodontite chronique comme facteur de risque de la maladie d’Alzheimer. Depuis le début des années 2000, les études à ce sujet se multiplient et nous cherchons à discuter du niveau de preuve de ce lien entre ces deux pathologies. Plusieurs raisons laissent à penser que ce lien existe. Les deux maladies sont caractérisées par une inflammation chronique. Des bactéries spécifiques à la parodontite chronique sont retrouvées dans les cerveaux des personnes atteintes de la maladie d’Alzheimer, ainsi que de personnes non atteintes. Ces mêmes bactéries ont une action néfaste sur des protéines pathognomiques de la maladie d’Alzheimer. Et surtout, un déclin cognitif augmenté est retrouvé chez ces patients dans le cas d’une parodontite chronique. Enfin ce lien permet d’envisager de nouveaux traitements, axés sur l’inflammation, sur l’hygiène bucco-dentaire, ainsi que sur les bactéries parodontales impliquées.

RUBRIQUE DE CLASSEMENT :

Parodontologie

MOTS CLE MESH :

Parodontite chronique – Chronic periodontitis
Maladie d’Alzheimer – Alzheimer’s disease
Cerveau – Cerebrum
Porphyromonas gingivalis – Porphyromonas gingivalis
Dysfonctionnement cognitif – Cognitive dysfunction

JURY :

Président : Professeur AMOURIQ Y.
Directeur : Docteur AMADOR DEL VALLE G.
Assesseur : Docteur JORDANA F.
Assesseur : Docteur ALLIOT C.

ADRESSE DE L’AUTEUR :

35 allée François Péron - 49240 Avrillé
Aude.md@hotmail.fr