

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

Année : 2021
N° : 3771

PORPHYROMONAS GINGIVALIS : PATHOGÉNICITÉ ET IMPLICATIONS DANS LES MALADIES CÉRÉBRALES

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

Présentée et soutenue publiquement par

SOULÉ Pierre-Adrien

Le 2 décembre 2021 devant le jury ci-dessous

*Président M. le Professeur Assem SOUEIDAN
Assesseur M. le Docteur Christian VERNER
Assesseur M. le Docteur Samuel SERISIER*

Directeur de thèse : Mme. le Docteur Emmanuelle RENARD

UNIVERSITE DE NANTES	
<u>Président</u> Pr BERNAULT Carine	 UNIVERSITÉ DE NANTES
FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE	
<u>Doyen</u> Pr SOUEIDAN Assem <u>Assesseurs</u> Dr GAUDIN Alexis Pr LE GUEHENNEC Laurent Pr LESCLOUS Philippe	 Faculté de Chirurgie Dentaire NANTES

PROFESSEURS DES UNIVERSITES PRATICIENS HOSPITALIERS DES C.S.E.R.D.	
Mme ALLIOT-LICHT Brigitte M. AMOURIQ Yves Mme CHAUX Anne-Gaëlle M. LABOUX Olivier	Mme LOPEZ Serena Mme PEREZ Fabienne M. WEISS Pierre
PROFESSEURS DES UNIVERSITES	
M. BOULER Jean-Michel	
MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES	
Mme VINATIER Claire	
PROFESSEURS EMERITES	
M. GIUMELLI Bernard	M. JEAN Alain
ENSEIGNANTS ASSOCIES	
M. GUIHARD Pierre (Professeur Associé)	M. BANDIAKY Octave (Assistant 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. HOORNAERT Alain Mme HOUCHMAND-CUNY Madline Mme JORDANA Fabienne M. LE BARS Pierre M. NIVET Marc-Henri M. PRUD'HOMME Tony Mme RENARD Emmanuelle M. RENAUDIN Stéphane M. STRUILLOU Xavier M. VERNER Christian	M. ALLIOT Charles Mme ARRONDEAU Mathilde Mme CLOUET Roselyne M. EVRARD Lucas M. GUIAS Charles M. GUILLEMIN Maxime Mme HASCOET Emilie Mme HEMMING Cécile M. HIBON Charles M. KERIBIN Pierre Mme OYALLON Mathilde Mme QUINSAT Victoire Eugenie M. REMAUD Matthieu M. RETHORE Gildas M. SERISIER Samuel Mme TISSERAND Lise
PRATICIENS HOSPITALIERS	
Mme DUPAS Cécile	Mme HYON Isabelle

01/09/21

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 Assem SOUEIDAN
Doyen de l'UFR Odontologie
Professeur des Universités – Praticien Hospitalier des Centres de Soins d'Enseignement et de
Recherche Dentaires
Chef du département de parodontologie

- NANTES -

*Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury,
Pour l'intérêt que vous avez porté à ce sujet de thèse,
Pour la qualité de votre enseignement, de vos conseils et votre disponibilité,
Veuillez recevoir l'expression de mon plus grand respect,
Ainsi que le témoignage de mes plus sincères remerciements.*

À Madame le Docteur Emmanuelle RENARD
Maitre de Conférences des Universités - Praticien Hospitalier des Centres de Soins
d'Enseignement et de Recherche Dentaires
Docteur de l'Université de Nantes
Ancien Interne des Hôpitaux de Nantes
Département de Sciences Biologiques

- NANTES -

*Pour m'avoir fait l'honneur de diriger cette thèse,
Pour m'avoir accompagné dans le choix du sujet,
Pour avoir compris que ce sujet me tenait particulièrement à cœur,
Pour la correction et l'aide que vous m'avez apporté tout au long de ce travail,
Pour la qualité de votre enseignement et votre disponibilité,
Veuillez recevoir l'expression de mon plus grand respect,
Ainsi que le témoignage de mes plus sincères remerciements.*

À Monsieur le Docteur Christian VERNER

Maitre de Conférences des Universités - Praticien Hospitalier des Centres de Soins
d'Enseignement et de Recherche Dentaires

Docteur de l'Université de Nantes

Département de Parodontologie

- NANTES

*Pour m'avoir fait l'honneur d'accepté de siéger dans ce jury,
Pour l'intérêt que vous avez porté à ce sujet de thèse,
Pour la qualité de votre enseignement, de vos conseils et votre disponibilité,
Veuillez recevoir l'expression de mon plus grand respect,
Ainsi que le témoignage de mes plus sincères remerciements.*

À Monsieur le Docteur Samuel SERISIER
Assistant Hospitalier Universitaire des Centres de Soins d'Enseignement et de Recherche
Dentaires
Département de Sciences Biologiques

- NANTES -

*Pour m'avoir fait l'honneur d'accepté de siéger dans ce jury,
Pour l'intérêt que vous avez porté à ce sujet de thèse,
Veuillez recevoir l'expression de mon plus grand respect,
Ainsi que le témoignage de mes plus sincères remerciements.*

SOMMAIRE :

INTRODUCTION	10
PARTIE 1 : Description et pathogénicité de <i>Porphyromonas Gingivalis</i>.....	13
SOUS PARTIE 1 : Description et place de <i>Porphyromonas Gingivalis</i> dans le biofilm	14
1) Description physique de <i>Porphyromonas Gingivalis</i>	14
2) Place de <i>Porphyromonas Gingivalis</i> dans le biofilm	15
SOUS PARTIE 2 : Pathogénicité de <i>Porphyromonas gingivalis</i>.....	20
1) Croissance et virulence de <i>Porphyromonas gingivalis</i>	20
a) Rôle du fer (13).....	20
b) Rôle des Fimbriae	21
c) Rôle des gingipaïnes.....	22
d) Rôle du lipopolysaccharide (24)(14).....	23
e) Rôles des sialidases.....	24
f) Rôle du CPS.....	24
g) Rôle des OMV (32)	25
a) Formation des OMV.....	26
b) Utilisation des OMV dans la survie de <i>Porphyromonas gingivalis</i>	26
c) Virulence des OMV.....	27
d) Conclusion	30
2) Stratégie de survie	30
a) Implication de la gingipaïne dans la survie cellulaire (14)	31
b) Envahissement des cellules épithéliales.....	32
c) Envahissement des macrophages	32
3) Modulation de la réponse immunitaire.....	33
4) Pathologies associées	34
5) Conclusion.....	34
PARTIE 2 : IMPLICATION DE PORPHYROMONAS GINGIVALIS DANS LES PATHOLOGIES DU SYSTÈME NERVEUX CENTRAL	36
SOUS PARTIE 1 : Physiopathologie du système nerveux central	37
1) Composition et fonctionnement physiologique du système nerveux central	38
2) Pathologies du système nerveux central	40
a) Maladie d'Alzheimer.....	40
a) Historique	41
b) Épidémiologie.....	42
c) Facteurs de risque.....	43
d) Physiopathologie	43
i. L'amyloïdogénèse	44
ii. La dégénérescence neurofibrillaire.....	45
b) Maladie de Parkinson	45
a) Épidémiologie.....	46
b) Facteurs de risque.....	46
c) Physiopathologie	47
d) Signes cliniques.....	47
i. Tremblement de repos.....	47
ii. Hypertonie extrapyramidale ou rigidité.....	48

iii. Akinésie.....	48
e) Signes associés	49
f) Diagnostic	50
SOUS PARTIE 2 : Implication de <i>Porphyromonas gingivalis</i> dans la maladie d'Alzheimer	51
1) Historique.....	51
2) Etudes <i>in vivo</i> (5).....	52
3) Etude du rôle de la gingipaines dans le cerveau.....	53
4) Rôle des inhibiteurs de gingipaïne <i>in vivo</i> (75)	54
SOUS PARTIE 3 : Implication de <i>Porphyromonas gingivalis</i> dans la maladie de Parkinson.....	55
1) Inflammation systémique et maladie de Parkinson (76)	55
2) <i>Porphyromonas gingivalis</i> et maladie de Parkinson	56
3) Autres études cliniques soutenant une association potentielle entre la parodontite et la maladie de Parkinson	57
Conclusion	58
Tables des illustrations	Erreur ! Signet non défini.
Bibliographie	60

INTRODUCTION

La maladie parodontale est une maladie inflammatoire chronique résultant d'une rupture d'équilibre entre l'agent étiologique (les bactéries parodontopathogènes) et les défenses de l'hôte, aboutissant à la destruction des tissus parodontaux, la parodontite est répandue et sévère dans la population européenne adulte, avec un taux de 45 à 50% d'adultes dentés souffrant de parodontite et 11,2% présentant des formes sévères de la maladie. (1) Il faut noter que le risque de développer une parodontite au cours de la vie est de 60%. La maladie est d'évolution lente et irréversible qui, sans prévention ni traitement, aboutit à la perte irrémédiable des dents. La parodontite est une maladie qui comporte de nombreux facteurs aggravants, comme l'hygiène bucco-dentaire, le tabagisme, le stress psychologique et certaines maladies systémiques tel le diabète. (2)

Le déséquilibre bactérien parodontal synonyme de dysbiose, favorise la prolifération de bactéries anaérobies à Gram négatif retrouvées dans la plaque dentaire comme *Porphyromonas gingivalis*, *Bacteroides forsythus* et *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. Ces bactéries parodontopathogènes possèdent différents facteurs de virulence leur permettant de coloniser les sites sous-gingivaux, d'échapper au système de défense de l'hôte et de créer des dommages tissulaires. Leur présence en excès, a pour conséquence d'activer une réaction inflammatoire destinée initialement à protéger l'hôte, à permettre l'élimination des agents causaux et à revenir à une situation d'équilibre. Malheureusement cette réaction engagée par les bactéries peut aussi être à l'origine d'une surproduction de médiateurs pro-inflammatoires et aboutir à l'accélération de la dégradation irréversible des tissus de soutien de la dent, y compris l'os alvéolaire, engagée par les bactéries. En effet, il a été montré qu'un certain nombre de cytokines (IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α), de médiateurs de l'inflammation (PGE2) et de métalloprotéinases matricielles (MMP-2, MMP-3, MMP-8, MMP-9) sont associés à la progression des parodontites. (3)

La présence d'une infection bactérienne et d'une inflammation chronique, caractérisant la parodontite, constitue un foyer infectieux d'origine dentaire. Ce foyer entretient une septicité buccale qui peut avoir une incidence à distance dans l'organisme (4). En effet, la possible diffusion sanguine ou méningée des éléments pathogènes bactériens et des médiateurs pro-

inflammatoire font de plus en plus l'objet de recherche pour tenter d'expliquer l'apparition ou l'aggravation de pathologies chroniques à distance. On soupçonne de plus en plus qu'il existe des liens entre la maladie parodontale et des maladies cérébrales dégénératives telles que la maladie d'Alzheimer ou la maladie de Parkinson dont les causes ne sont pas encore complètement connues.

En revanche pour *Porphyromonas gingivalis*, agent pathogène clé de la maladie parodontale, sa pathogénicité et ses capacités à duper le système immunitaire du patient sont de mieux en mieux connus. Il a été montré que cette bactérie, avait la capacité d'induire l'augmentation de l'expression de la voie d'activation de l'agrégation plaquettaire et ainsi favoriser la formation de plaques athéromateuses et la formation de thrombus susceptibles de provoquer un événement cérébrovasculaire. De même, des éléments toxiques de *Porphyromonas gingivalis*, comme la gingipaïne, ont été identifiés dans le cerveau de patients atteints de la maladie d'Alzheimer. (5)

Porphyromonas gingivalis semble donc jouer un rôle important dans la diffusion d'effets à distance de la maladie parodontale et notamment dans le cerveau.

Dans cette thèse nous allons à travers une étude de la littérature tenter d'expliquer les liens qui peuvent exister entre la présence de *Porphyromonas gingivalis* et l'apparition de pathologies cérébrales dégénératives comme la maladie d'Alzheimer et la maladie de Parkinson.

PARTIE 1 : Description et pathogénicité
de *Porphyromonas Gingivalis*

SOUS PARTIE 1 : Description et place de *Porphyromonas Gingivalis* dans le biofilm

1) Description physique de *Porphyromonas Gingivalis*

Porphyromonas Gingivalis est un organisme unicellulaire procaryote composé d'une bicouche phospholipidique, recouverte d'une paroi cellulaire (couche la plus externe) et d'un cytoplasme possédant un système métabolique, des nucléotides et une machinerie transcriptionnelle. Il s'agit d'une bactérie à Gram – avec des peptidoglycanes en couche fine, des lipopolysaccharides et des lipoprotéines. (6)

Les bactéries réagissent différemment au test de coloration de Gram. A contrario, on distingue les bactéries à Gram + qui restent colorées (au contraire des Gram – qui sont plus perméables et se décolorent avec l'alcool) et qui possèdent sur leur membrane lipidique externe des peptidoglycanes en couche épaisse.

Les Gram – ont des capacités de virulence et de résistance plus importantes. On retrouve beaucoup de Gram- parmi les pathogènes parodontaux.

Porphyromonas Gingivalis, est une bactérie orale anaérobie Gram négatif. C'est un agent étiologiquement important dans la pathogenèse de la maladie parodontale. Elle est l'une de plus de 500 espèces bactériennes vivant dans la cavité buccale. Elle fait partie de la poignée d'entre elles qui sont fortement impliquées dans la maladie, on dit qu'elle est, parodontopathogène. (7) *Porphyromonas gingivalis* est une espèce de coccobacille à Gram négatif assaccharolytique, non sporulant, non motile, pigmentée de noir, qui nécessite des conditions anaérobies strictes pour sa croissance et la présence d'hème ou d'hémine et de vitamine K dans son milieu nutritif. (8) La pigmentation noire est associée à l'agrégation de l'hème sur sa surface cellulaire. L'hème lui confère sa pathogénicité puisque lorsqu'elle est cultivée dans un milieu sans hème, la bactérie est beaucoup moins virulente. Elle gagne son énergie métabolique par fermentation d'acides aminés, cette propriété est déterminante pour sa survie dans les poches parodontales profondes, où les sucres sont extrêmement rares.

Elle possède un arsenal de facteurs de virulence spécialisés, lui permettant une forte prolifération dans la poche parodontale.

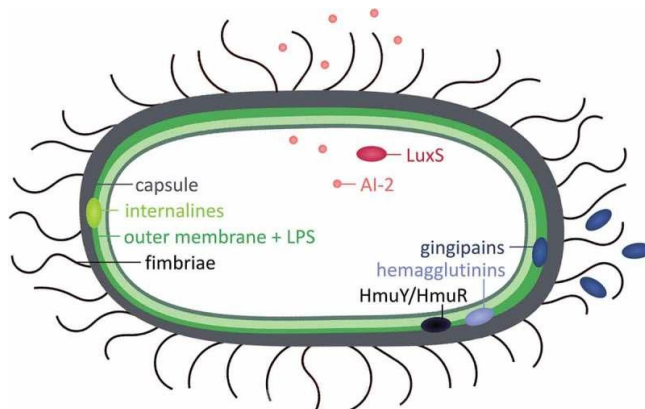


Figure 1 : Schéma représentant *Porphyromonas gingivalis* d'après Gerits et al. en 2017

2) Place de *Porphyromonas Gingivalis* dans le biofilm

Au cours de la maladie parodontale, un déséquilibre bactérien appelée dysbiose se produit dans le biofilm. Celui-ci est le constituant majeur de la plaque bactérienne, il est composé d'associations de microorganismes et d'une matrice extracellulaire le glycocalyx. Les bactéries au sein du biofilm sont structurées en consortium, d'une ou plusieurs espèces, adhérant à une surface submergée ou soumis à un environnement aqueux. Le glycocalyx est une matrice produite par les bactéries, elle est constituée de polymères de polysaccharides, de protéines et d'ADN extracellulaire. Les bactéries survivent dans la nature en formant des biofilms, et probablement la majorité d'entre elles, si ce n'est pas toutes, sont capables d'en former. Cette capacité à s'attacher et à se maintenir à une surface est une stratégie de survie fondamentale chez les bactéries. C'est Marsh PD qui, en 1991, a décrit en premier la plaque dentaire comme un biofilm bactérien. (9)

La flore bactérienne buccale est commensale, prise individuellement les bactéries qui s'y trouvent ne produisent pas de pathologie. Dans la plaque bactérienne, les bactéries se créent donc de conditions environnementales favorables à leur virulence.

Lorsque la dent fait son éruption dans la cavité buccale, elle rentre dans un milieu septique. Cependant, *Porphyromonas Gingivalis* n'est pas en mesure d'adhérer directement à la dent. Dès lors, un conditionnement des surfaces est nécessaire pour permettre la colonisation bactérienne et va consister en la formation de la pellicule acquise exogène qui va favoriser la fixation des bactéries colonisatrices pionnières, non agressives.

Les premières bactéries vont pouvoir adhérer à la pellicule acquise exogène formée grâce à des liaisons physico-chimiques non spécifiques de longues distances (forces de Van der Waals et forces de répulsions électrostatiques) qui permettent une adhésion réversible, ainsi que des interactions physicochimiques spécifiques de courtes distances (liaisons ioniques, covalentes, et ponts hydrogènes) entre les membranes bactériennes et leurs récepteurs de la pellicule acquise exogène qui créent au contraire une adhésion irréversible. Ces bactéries pionnières sont essentiellement Gram positif. (10)

De nouvelles bactéries, qui n'étaient pas capables de se fixer directement à la pellicule acquise exogène, vont pouvoir à leur tour adhérer aux bactéries pionnières via des interactions spécifiques. Ces interactions inter-bactériennes reposent sur les propriétés de co-adhérence bactériennes, elle permet à une bactérie libre à se lier à une bactérie fixée. Ces fixations bactériennes successives modifient peu à peu la composante cellulaire du biofilm. En effet, les bactéries secondaires sont essentiellement à Gram négatif.

Il y a donc progressivement maturation du biofilm favorisant les interactions entre les bactéries, et donc l'adhérence des bactéries colonisatrices secondaires et potentiellement des bactéries parodontopathogènes comme *Porphyromonas Gingivalis*.

Cela conduit donc à la création d'un véritable réseau bactérien tridimensionnel, structurellement et fonctionnellement bien organisé. Les bactéries sont entourées par une matrice extracellulaire polysaccharidique qu'elles produisent elles-mêmes et qui assure l'intégrité, la résistance et la nutrition de la plaque dentaire. C'est donc à partir de cette organisation tridimensionnelle que *Porphyromonas Gingivalis* va pouvoir survivre au sein de la cavité buccale.

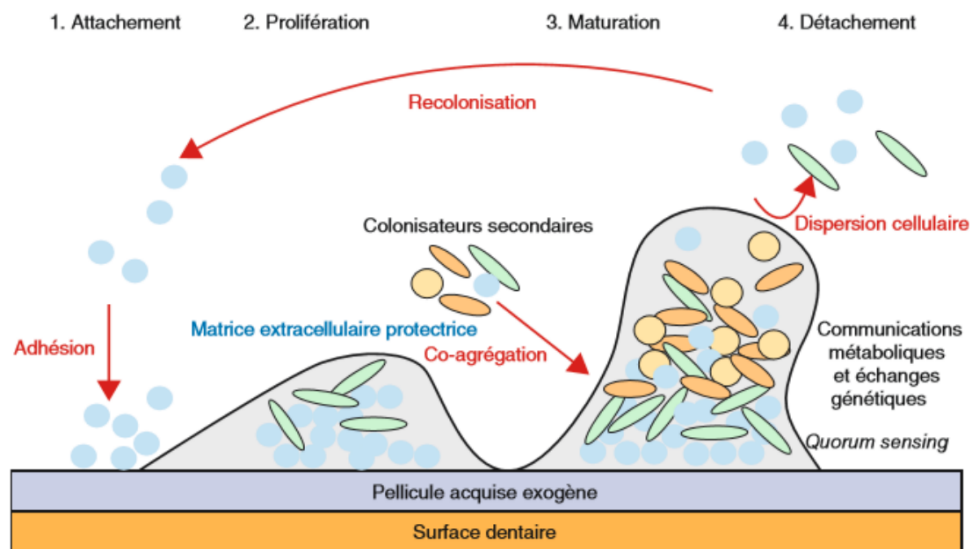


Figure 2 : Schéma de la formation du biofilm d'après Duran-Pinedo et Al. en 2014 (11)

L'analyse de prélèvements de plaque dentaire réalisés chez des patients en bonne santé et chez des patients atteints de parodontite a révélé des différences de composition bactérienne et a abouti à la création de la notion de complexes. Les bactéries du biofilm ont ainsi été groupées en complexes de couleurs différentes selon leurs facteurs de virulence et l'ordre dans lequel elles apparaissent à la surface des dents. On définit ainsi les complexes rouge, orange, vert, bleu et violet qui permettent de distinguer une flore compatible, d'une flore non compatible avec la santé parodontale.

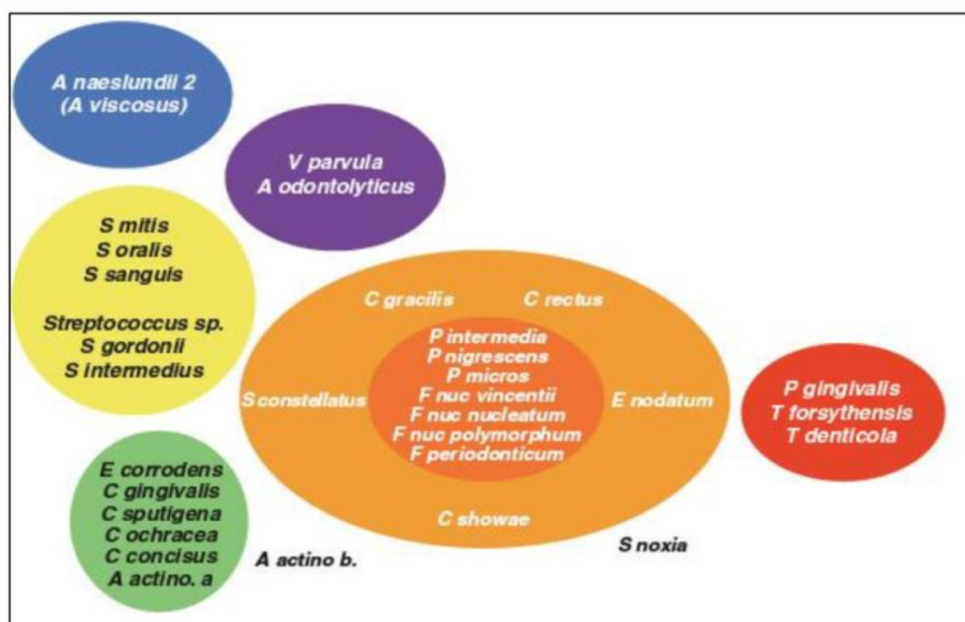


Figure 3 : Le complexe bactérien de Socransky d'après Socransky en 1998.

Le **complexe rouge**, est le prototype de consortium polybactérien pathogénique impliqué dans la parodontite. Il est représenté par *Porphyromonas gingivalis* (Pg), *Tannerella forsythensis* (Tf) et *Treponema denticola* (Td). (11)

Le complexe rouge et le complexe orange sont étroitement liés. Leur prévalence augmente en fonction de la profondeur de poche. A lui seul le complexe rouge est en lien avec une profondeur de poche et la présence d'un saignement au sondage signant l'activité de lésions parodontales.

Une relation de mutualisme entre *Porphyromonas Gingivalis* et *Treponema denticola* a été mise en évidence. Dans un milieu de culture déficient en hémine, les deux bactéries ne pouvaient croître individuellement. Cependant, lorsqu'elles étaient cultivées ensemble dans le même milieu, une croissance significative des deux espèces étaient observées. Dans le même temps, il a pu être observé que les deux bactéries s'attachaient l'une à l'autre dans le milieu de culture. Cette coagrégation étant un moyen efficace pour *Treponema denticola* de rendre sa production de facteurs de croissance (l'acide succinique) plus accessible à *Porphyromonas Gingivalis*.

In vivo, à partir d'échantillons de plaque sous gingivale, il a été démontré que la présence de *Porphyromonas gingivalis* est un pré-requis pour la détection de *Treponema denticola*. En effet, cette dernière n'est jamais mise en évidence lors de l'absence de *Porphyromonas gingivalis* au sein du biofilm.

Lorsque l'on considère sa localisation dans les communautés de biofilm sous-gingival multi-espèces, *Porphyromonas gingivalis* est un colonisateur tardif et se trouve donc à proximité et interagit avec le tissu gingival juxtaposé.

Au sein de biofilm oral, on retrouve aussi :

- *Actinobacillus actinomycetemcomitans* (Aa), de sérotype B, une bactérie Gram – anaérobie représente à elle seule un complexe. (12)
- le **complexe orange**, interdépendant du complexe rouge. Il se trouverait antérieurement au niveau de la colonisation des sites à celui du complexe rouge mais est également nécessaire pour son installation. Il est composé de *Prevotella intermedia* (Pi), *Eubacterium nodatum* (En), *Prevotella nigrescens* (Pn), *Micromonas micros* (Mm), *Campylobacter* et *Fusobacterium nucleatum* (Fn).

- le **complexe bleu**, représenté par *Actinomyces viscosus*, que l'on retrouve le long de la racine
- le **complexe jaune**, représenté par les streptocoques (micro-organismes s'organisant en chainettes) tels que *mitis*, *oralis* et *sanguis*
- le **complexe vert**, lui-même relié au complexe jaune, comprenant *Capnocytophaga*, *Eikenella corrodens*, *campylobacter*...
- le **complexe violet**, dont font partie *Veillonella parvula* et *Actinomyces odontolyticus*

La présence de *Porphyromonas gingivalis* est fortement corrélée à la parodontite chronique et peut être détectée dans 85 % des sites de la maladie. Il est rarement détecté ou en faible nombre dans les sites sains. Sa présence dans une poche parodontale peut prédire la progression de la maladie imminente et une corrélation positive significative est trouvée entre le nombre de *Porphyromonas gingivalis* et la profondeur de la poche. Après un traitement parodontal, une réduction du nombre de *Porphyromonas gingivalis* est associée à la résolution de la maladie dans les sites affectés. Sa persistance chronique dans le parodonte dépend de sa capacité à échapper à l'immunité de l'hôte sans inhiber la réponse inflammatoire globale. Cette capacité qui est bénéfique pour sa survie mais aussi celle d'autres bactéries. En effet, l'exsudat inflammatoire (le liquide gingival crévulaire) est une source de nutriments essentiels, tels que les peptides et le fer dérivé de l'hémine.

SOUS PARTIE 2 : Pathogénicité de *Porphyromonas gingivalis*

1) Croissance et virulence de *Porphyromonas gingivalis*

a) Rôle du fer (13)

Le fer est un nutriment essentiel pour les bactéries dont la virulence dépend de leur capacité à assimiler le fer de l'hôte. La croissance bactérienne et la colonisation subséquente sont soumises à leur capacité à acquérir du fer.

Porphyromonas gingivalis utilise le fer et la protoporphyrine IX pour sa croissance en raison de ses besoins en fer et de son incapacité à synthétiser le cycle de la protoporphyrine.

Il a été démontré par McKee et al. en 1986 que le fer utilisé par *Porphyromonas gingivalis* sous forme d'hème joue un rôle essentiel dans sa croissance et sa virulence. Dans un milieu appauvri en hème, la virulence de *Porphyromonas gingivalis* était moins importante.

En effet, *Porphyromonas gingivalis* ne produit pas de sidérophores. Les sidérophores (du grec *pherein* et *sideros* signifiant « porter le fer ») sont des chélateurs de fer synthétisés et sécrétés notamment par les micro-organismes pour leur permettre de puiser le fer essentiel à leur développement. Pour capter le fer de l'hème, *Porphyromonas gingivalis* utilise des récepteurs de membrane externe spécifiques, des protéases (en particulier des gingipaïnes) et des lipoprotéines. Ces protéases constituent des facteurs de virulence ; leur quantité est régulée par la présence de fer et d'hème.

Kesavalu et al. en 2003 ont rapporté que les souches de *Porphyromonas gingivalis*, y compris la W50, cultivées dans des conditions d'appauvrissement en fer induisaient une taille de lésion significativement réduite une fois implantées chez la souris, par rapport à des bactéries cultivées dans des conditions normales ou riches en fer. La présence d'un taux d'hémine plus élevé a entraîné une augmentation du fer associé aux bactéries, et par conséquent la capacité de l'agent pathogène à survivre en période de privation de fer. Il a été rapporté que la croissance de *Porphyromonas gingivalis* dans des conditions d'excès d'hème augmente la virulence de la bactérie dans un modèle d'infection murin. En cas de limitation d'hémine, *Porphyromonas gingivalis* est capable d'induire la formation d'une quantité élevée de vésicules extracellulaires contenant des enzymes hémolytiques et protéasiques, et de présenter une activité hémagglutinante accrue. Par ailleurs, été montré que les souches les plus pathogènes de

Porphyromonas gingivalis pouvaient se multiplier dans des conditions limitées en fer, alors que les souches les moins pathogènes ne le pouvaient pas.

Initialement, la bactérie *Porphyromonas gingivalis* adhère aux globules rouges à l'aide d'hémagglutinines. Les protéases digèrent ensuite les protéines de surface des globules rouges, ce qui entraîne la libération de l'hémoglobine. Une fois libérée, celle-ci est capturée par des récepteurs à la surface bactérienne et soumise à une digestion par des protéases telles que les gingipaines pour produire de l'hème. Cet hème est ensuite transporté dans le cytoplasme bactérien par l'intermédiaire de récepteurs hème/hémoglobine, tels que HmuR. L'hème excédentaire est stocké à la surface de la cellule sous forme de dimères l-oxo d'hème, ce qui entraîne une pigmentation noire.

b) Rôle des Fimbriae

Les fimbriae de *Porphyromonas gingivalis* font partie de la famille des adhésines, tout comme les hémagglutinines et certaines protéases. Ce sont de fines saillies filamenteuses retrouvées à la surface des bactéries. Elles permettent l'adhérence aux protéines salivaires, à la matrice extracellulaire, à des cellules eucaryotes et aux bactéries de la même espèce ou d'autres espèces. Grâce à ses fimbriae, *Porphyromonas gingivalis* peut s'attacher aux bactéries colonisatrices précoces et participer au développement de la structure du biofilm. (14)

Les fimbriae de type I (majeurs) jouent un rôle important dans la colonisation et l'invasion, tandis que les fimbriae de type II (mineurs) possèdent une capacité pro-inflammatoire plus élevée. (15)

Un rôle particulier des fimbriae a été mis en évidence dans l'induction de la destruction osseuse dans les modèles expérimentaux de parodontite. Dans un modèle d'infection parodontale chez le rat par des souches non fibrillées de *Porphyromonas gingivalis* la perte osseuse parodontale était réduite, par rapport à une infection par des souches fibrillées (16). De plus, l'immunisation contre les fimbriae a protégé contre la perte osseuse chez les rats gnotobiotiques (spécialement élevé dans un environnement contrôlé, de manière à ce que sa microflore soit spécifique et connue dans son intégralité). (17)

Les autres propriétés des fimbriae majeures et mineures sont l'induction de cytokines pro-inflammatoires et la production de métalloprotéinases matricielles (MMP), telles que l'IL-1, l'IL-6, l'IL-8, le TNF- α et la MMP-9, par diverses cellules de l'hôte. (18)

Les fimbriae peuvent induire directement deux voies de signalisation distinctes, via une liaison ligand-récepteur aux récepteurs TLR2 ou TLR4. Les deux voies médient la production de

cytokines pro-inflammatoires, telles que l'IL-6 et le TNF- α , et favorisent l'expression de molécules d'adhésion cellulaire, comme ICAM-1. La hausse de cette expression aura pour conséquence d'augmenter la liaison entre les leucocytes et la paroi des vaisseaux pour favoriser leur passage dans les tissus (19).

Les fimbriae représentent donc un facteur critique pour la médiation de l'interaction de *Porphyromonas gingivalis* avec les tissus de l'hôte, car elles favorisent à la fois l'adhésion bactérienne et l'inflammation des sites ciblés.

c) Rôle des gingipaïnes

Les gingipaïnes sont un groupe de cystéines protéinases, retrouvées à la surface cellulaire de *Porphyromonas gingivalis* qui peuvent également être présentes sous forme soluble sécrétées. Elles représentent 85% de l'activité protéolytique totale de *Porphyromonas gingivalis*. (20) Sur la base de leur spécificité de substrat, ils sont divisés en gingipaïnes spécifiques de l'arginine (Arg-X) et spécifiques de la lysine (Lys-X). (21)

Les gingipaïnes Arg-X ont une activité de type trypsine et peuvent dégrader les composants de la matrice extracellulaire, y compris les facteurs de liaison intégrine-fibronectine, les cytokines, les immunoglobulines et les molécules du complément. Il existe deux types de gingipaïnes Arg-X, à savoir RgpA, qui contient un domaine protéolytique et un domaine d'adhésion, et RgpB, qui ne contient que le domaine protéolytique.

La gingipaïne Lys-X, est représenté par la protéine Kgp qui contient à la fois un domaine protéolytique et un domaine d'adhésion. Kgp et RgpA forment des complexes de surface cellulaire composés de protéinases et d'adhésines associées de manière non covalente, l'ensemble forme le complexe RgpA-Kgp. (22)

Collectivement, des études menées dans divers systèmes expérimentaux indiquent que les gingipaïnes ont des actions apparemment contradictoires sur la réponse immunitaire innées, ces contradictions perturbent l'interprétation de leur rôle dans la pathogenèse de la parodontite. Néanmoins, ces différences peuvent être expliquées par l'existence d'un gradient de concentration de gingipaïnes dans le tissu. (23)

Plus près de la barrière épithéliale gingivale où réside le biofilm, les concentrations de gingipaïne sont élevées, provoquant une dégradation ou une dérégulation de divers composants de la réponse immunitaire. Cela a alors pour conséquence d'entraver la clairance bactérienne et donc de faciliter l'invasion intracellulaire.

Néanmoins, plus profondément dans le tissu conjonctif gingival, les concentrations de gingipaïnes diminuent progressivement et stimulent l'inflammation avec pour conséquence une destruction du tissu conjonctif et du tissu osseux parodontaux. (23)

d) Rôle du lipopolysaccharide (24)(14)

Comme toutes les espèces bactériennes à Gram négatif, *Porphyromonas gingivalis* présente à sa surface des lipopolysaccharides (LPS). Il s'agit de composants de la membrane externe des bactéries Gram-, ils sont reconnus par l'hôte et peuvent déclencher des voies de signalisation intracellulaire. Ce LPS possède une conformation d'antigène O et un lipide A. L'affinité des LPS pour leurs récepteurs, tels que les TLR et CD14, permet une discrimination entre les espèces commensales et pathogènes. Les LPS de *Porphyromonas gingivalis* sont des stimulateurs de réponse pro-inflammatoire et de la résorption osseuse. In vitro, ils stimulent la production de cytokines pro-inflammatoires, par exemple, d'IL-1a, d'IL-1b, d'IL-6, d'IL-8, d'IL-18 et de facteur de nécrose tumorale (TNF) dans les macrophages par liaison au TLR4.

Pourtant, le LPS de *Porphyromonas gingivalis* présente des caractéristiques controversées en ce qui concerne l'induction d'une réponse inflammatoire. En plus d'être un stimulateur de cytokines plus faible par rapport au LPS d'autres espèces Gram-négatives, il peut également antagoniser la capacité de stimulation des cytokines d'autres pathogènes putatifs.

Structurellement, ce LPS présente des caractéristiques uniques par rapport au LPS d'autres espèces. Celles-ci incluent des différences dans la structure de l'antigène O entre les souches de *Porphyromonas gingivalis* qui peuvent conférer des différences antigéniques ainsi que dans les schémas d'acylation et les capacités d'activation des récepteurs du composant lipidique A. Alors que le lipide A de la plupart des espèces Gram négatif est un puissant activateur de TLR4, le lipide A de *Porphyromonas gingivalis* est principalement un inhibiteur du système immunitaire.

Un deuxième type de LPS a également été identifié chez *P. gingivalis*, contenant un polysaccharide anionique distinct lié au lipide A, connu sous le nom de A-LPS. L'A-LPS est nécessaire pour l'intégrité cellulaire et la résistance sérique et est structurellement associé à la gingipaïne Arg-X. C'est également un inducteur plus faible des réponses des cytokines par les monocytes humains, par rapport au LPS conventionnel de *Porphyromonas gingivalis*. Collectivement, les modifications et l'hétérogénéité des LPS de *Porphyromonas gingivalis* peuvent entraîner des actions opposées et une dérégulation immunologique.

Stratégiquement, cela est conforme à la manipulation des réponses immunitaires innées de l'hôte par cette espèce, pour faciliter son adaptation et sa survie chez ce dernier.

e) Rôles des sialidases

Un autre facteur de virulence des agents pathogènes parodontaux, y compris *Porphyromonas gingivalis*, sont les sialidases (également appelées neuraminidases). Il s'agit d'enzymes fréquemment exprimées par les organismes vivant dans l'hôte, qui clivent l'acide sialique terminal - une famille de sucres à 9 carbones - des sialoglycane de l'hôte.

Chez l'homme, l'acide sialique le plus courant est l'acide N-acétylneuraminique (Neu5Ac), et est généralement lié par son deuxième carbone au troisième ou sixième carbone du sucre sous-jacent (acide sialique lié en $\alpha 2-3$ ou $\alpha 2-6$). Les sialidases sont des facteurs de virulence bien établis dans les pathogènes intestinaux et nasopharyngiens, où elles contribuent à la colonisation, à la persistance et, en fin de compte, à la maladie. (25)(26)

Les trois pathogènes du complexe rouge parodontal expriment une sialidase.

L'importance apparente des sialidases pour les agents pathogènes parodontaux a été étudiée dans des études sur un modèle de souris knockout pour la sialidase. Différentes souches de *Porphyromonas gingivalis* ont également été rendues déficientes en SiaPG. (27) Les souches mutantes montrent une association réduite avec les cellules hôtes, tandis que la virulence des mutants Δ SiaPG dans un modèle d'abcès de souris est également diminuée par rapport à la souche parente, où les injections sous-cutanées de *Porphyromonas gingivalis* de type sauvage ont entraîné la formation d'abcès et une infection finalement mortelle qui n'a pas été observée chez *Porphyromonas gingivalis* déficient en sialidase. (28)

Les sialidases de *Porphyromonas gingivalis* ont donc un rôle important dans l'adhésion et la virulence de la bactérie au sein du parodonte.

f) Rôle du CPS

La capsule (CPS) de *Porphyromonas gingivalis* est aussi considérée comme un facteur de virulence important. On lui reconnaît une facilité à générer des réponses anticorps IgG systémiques.

De nature polysaccharidique, la CPS entoure les bactéries à Gram- et empêche la phagocytose de celle-ci. Les souches encapsulées de *Porphyromonas gingivalis* sont plus résistantes à la

phagocytose par les polymorphonucléaires que les souches non encapsulées et ont de meilleures capacités à adhérer aux cellules épithéliales gingivales.

La capsule sert aussi de barrière de perméabilité contre les ions métalliques toxiques et ainsi peut empêcher la dessiccation de la bactérie.

Les souches de *Porphyromonas gingivalis* encapsulées s'avèrent hautement invasives, provoquant une propagation de l'infection, alors que les souches non encapsulées n'induisent que des abcès localisés. Il est intéressant de noter que l'immunisation contre le CPS de *Porphyromonas gingivalis* a induit une réponse systémique IgG élevée (29) et réduit la perte osseuse alvéolaire induite par *Porphyromonas gingivalis*. (30)

De plus, des différences dans les sérotypes de CPS peuvent refléter des capacités différentielles de stimulation des chimiokines par les macrophages ou de cytokines par les cellules dendritiques. Il est intéressant de noter qu'une souche mutante non encapsulée de *P. gingivalis* knockout s'est avérée être un inducteur plus puissant de la synthèse de cytokines par les fibroblastes gingivaux humains, par rapport à la souche de type sauvage correspondante, ce qui implique un rôle de CPS dans la minimisation des réponses immunitaires innées. (31)

g) Rôle des OMV (32)

Les Vésicules Extra Membranaires (OMV pour Outer Membrane Vesicle) sont des structures semblables à une membrane sphérique à double couche d'un diamètre d'environ 50 à 250 nanomètres. Ces structures sont en permanence déchargées de la surface cellulaire pendant la croissance des bactéries Gram-négatifs sans perte d'intégrité de la membrane.

Elles sont composées de protéines de la membrane externe, de lipopolysaccharides, de phospholipides, d'ADN et d'une partie du périplasme qui est enveloppée par la membrane externe pendant le processus de formation.

Les OMV bactériennes participent à l'adaptation au stress, à l'acquisition de nutriments et à la communication avec les cellules hôtes et d'autres bactéries.

De nombreux composants d'enrichissement associés aux OMV sont des facteurs pathogènes qui contribuent à la destruction des cellules hôtes, à l'évasion du système immunitaire, à l'invasion des cellules hôtes ou à la résistance aux antibiotiques. Les facteurs de virulence enveloppés dans les OMV présentent divers avantages pour la bactérie, notamment la prévention de sa dégradation protéolytique, l'amélioration de l'administration à longue distance et la coordination de la sécrétion avec d'autres effecteurs bactériens.

Les bactéries à Gram négatif produisent des OMV à divers stades de croissance dans divers environnements, tels que les tissus infectés.

En 1985, Williams et Holt, ont signalé pour la première fois que *Porphyromonas gingivalis* peut produire des OMV. Ces dernières années, de plus en plus de preuves indiquent que les OMV de *Porphyromonas gingivalis* jouent un rôle important dans la pathogenèse.

a) Formation des OMV

En 1998, Léa Zhou et al. ont proposé un modèle pour la formation d'OMV de bactéries Gram négatif. Au cours de la croissance des bactéries, la paroi cellulaire est excisée et libérée du peptidoglycane. Si les muramyl peptides libérés ne peuvent pas être absorbés et qu'une pression d'expansion est toujours générée sur la membrane externe, ils formeront des bulles en croissance continue et finiront par se répandre dans le milieu de croissance. Par conséquent, Kuehn et Kesty, 2005 pensent que des vésicules peuvent se former à des endroits où la connexion entre le peptidoglycane et la membrane externe est peu fréquente, absente ou rompue. Chez *Porphyromonas gingivalis*, ce mécanisme provoque la libération dans l'environnement des substances situées près de la membrane externe de la bactérie sous forme de vésicules et agissent avec une virulence plus forte que la bactérie mère.

La production d'OMV peut être régulée par des micro-organismes. En 2016, Roier et al. ont proposé un mécanisme général de génération d'OMV pouvant être régulé par des micro-organismes. Premièrement, une expression réduite ou manquante des gènes *vacJ* et/ou *yrb* entraîne une accumulation de phospholipides dans la membrane externe. Cette expansion asymétrique déclenche l'expansion vers l'extérieur de la membrane externe. Deuxièmement, les courbures positives et négatives sur la membrane externe entraîneront un enrichissement supplémentaire en phospholipides et favoriseront le bourgeonnement de la membrane externe, qui finira par être libérée pour former des OMV. Les OMV libérées sont donc enrichies en phospholipides présents dans la membrane externe.

b) Utilisation des OMV dans la survie de *Porphyromonas gingivalis*

McBroom et Kuehn en 2007 ont démontré que la quantité d'OMV libérée est directement liée au niveau d'accumulation de protéines dans l'enveloppe cellulaire. Après avoir

été attaqués par des facteurs de stress ou après avoir accumulés des protéines mal repliées toxiques, les imitateurs de protéines mal repliées sont de préférence emballés dans des OMV pour être supprimés, ce qui indique que le processus de formation de vésicules peut éliminer sélectivement les substances indésirables pour augmenter le taux de survie des bactéries. D'un autre côté, Xie suggère que les OMV portent certaines substances antigéniques de leurs bactéries mères, qui peuvent servir d'appât pour interagir avec l'hôte ou les médicaments, favorisant la survie de *Porphyromonas gingivalis* en milieu buccal.

c) Virulence des OMV

Les OMV de *Porphyromonas gingivalis* sont petites et adhérentes. Il s'avère que le rapport entre les cellules et les OMV est d'environ 1:2 000. Ils sont plus stables car ils ne sont pas affectés par les protéases dérivées de l'hôte. Les OMV peuvent mieux pénétrer les tissus profonds par rapport à la bactérie mère et donc mieux activer une réponse inflammatoire de l'hôte. La façon dont elles exercent leur virulence dépend en grande partie des lipides, des protéines et des acides nucléiques qu'elles contiennent.

Porphyromonas gingivalis peut spécifiquement concentrer une quantité de facteurs de virulence considérables sous forme d'OMV et les relâcher dans l'environnement. Veith et al. ont effectué une analyse protéomique des OMV de *Porphyromonas gingivalis* et identifié un total de 151 protéines, presque toutes dérivées de la membrane externe ou du périplasma, et la composition protéique est différente de celle des bactéries mères. Sur l'ensemble des 151 protéines, 30 présentaient des signaux de sécrétion de CTD (domaine C-terminal) et les localisaient à la surface des vésicules.

La protéine CTD est une protéine contenant un domaine C-terminal, qui peut être sécrétée par le système de sécrétion de type IX (T9SS). Le CTD peut diriger la protéine vers le translocon membranaire externe de *Porphyromonas gingivalis*. Après que la protéine sécrétée soit modifiée dans la membrane interne et transloquée à travers la membrane externe. Le CTD est alors éliminé par une protéase et la protéine sécrétée est modifiée par A-LPS. Par la suite, la protéine sécrétée peut être libérée dans l'environnement ou ancrée à la surface de la bactérie. Les protéines CTD comprennent les gingipaïnes, Mfa5, A-LPS, HBP35, CPG70, PPAD, etc. Les données montrent que les niveaux de gingipaïne sur les OMV sont trois à cinq fois plus élevés que sur leurs bactéries mères.

En plus des gingipaïnes, les lipoprotéines de liaison à l'hème HmuY et IhtB sont sélectivement enrichies à la surface des OMV de *Porphyromonas gingivalis*. L'hème est un facteur de croissance essentiel et un régulateur de virulence de *Porphyromonas gingivalis*. Il peut être obtenu à partir de l'hémoglobine grâce à l'effet synergique des protéines de liaison à l'hème et des gingipaïnes. L'empaquetage préférentiel des protéines de liaison à l'hème et des gingipaïnes sur les OMV indique que les OMV peuvent réaliser la capture des micronutriments en intégrant l'hème. Les OMV de *Porphyromonas gingivalis* peuvent diffuser dans le biofilm un fois chargées d'hème et fournir ces micronutriments à de nombreuses autres bactéries de la plaque sous-gingivale, permettant à d'autres espèces de proliférer. De même, les oligosaccharides, monosaccharides, peptides et acides aminés produits par l'activité des hydrolases localisées dans les OMV peuvent également être utilisés par d'autres bactéries. Cela peut être l'un des mécanismes par lesquels *Porphyromonas gingivalis* agit comme un agent pathogène clé conduisant à la dysbiose.

Outre les composants protéiques, les OMV contiennent également des ARN non codants, qui jouent un rôle essentiel dans de nombreux processus biologiques. Des expériences ultérieures ont montré que ces ARNm peuvent être délivrés aux cellules eucaryotes, identifier certains gènes cibles potentiels liés au système immunitaire et inhiber l'expression de certaines cytokines dans les cellules T. Le séquençage d'ARN à haut débit a révélé que les ARNm peuvent agir soit comme facteurs de virulence, soit comme modulateurs de facteurs de virulence.

La formation de plaque dentaire est un facteur important dans la maladie parodontale. La plaque dentaire est un biofilm formé par l'agrégation de divers micro-organismes, et l'interaction entre différentes espèces est établie par une reconnaissance spécifique entre les adhésines et les récepteurs. La plupart des adhésines sont présentes dans les OMV de *Porphyromonas gingivalis*. Par conséquent, les OMV peuvent représenter *Porphyromonas gingivalis* pour communiquer avec d'autres bactéries buccales. Kamaguchi et al. en 2003 ont démontré que les OMV de *Porphyromonas gingivalis* favorisent fortement la co-agrégation entre *Staphylococcus aureus* et d'autres micro-organismes oraux qui normalement ne copolymérisent pas ou peu entre eux. Parmi ces microorganismes, on peut citer Streptococcus, Actinomyces et le mycélium de Candida albicans. Par ailleurs Grenier en 2013 a découvert que les OMV de *Porphyromonas gingivalis* peuvent favoriser aussi la coagrégation entre

Treponema denticola et *Lachnoanaerobaculum saburreum*, et que les bactéries non mobiles peuvent être transportées par liaison à des spirochètes.

Les OMV de *Porphyromonas gingivalis* peuvent également inhiber et disperser les biofilms compétitifs, tels que ceux composés de *Streptococcus gordonii*, créant ainsi un environnement plus favorable à sa croissance. De plus, Inagaki a découvert que les OMV de *Porphyromonas gingivalis* améliorent l'adhésion et l'invasion des cellules épithéliales par *Tannerella forsythia*. Ainsi, les OMV de *Porphyromonas gingivalis* ont la capacité de modifier la composition du biofilm de la plaque, mais les mécanismes impliqués restent à explorer.

Gui (33) a conclu que les OMV de *Porphyromonas gingivalis* peuvent être internalisés dans les cellules par deux mécanismes différents. Le premier mécanisme d'internalisation est considéré comme une voie médiée par l'actine. Les OMV de *Porphyromonas gingivalis* peuvent utiliser les récepteurs de la cellule hôte, en particulier l'intégrine $\alpha 5 \beta 1$ pour adhérer et déclencher la polymérisation des filaments d'actine, et induire ainsi l'engloutissement cellulaire des OMV. Le deuxième mécanisme est considéré comme dépendant des fimbriae et médié par l'endocytose des radeaux lipidiques. Les OMV de *Porphyromonas gingivalis* pénètrent rapidement dans les cellules épithéliales de l'hôte via une voie d'endocytose, elles survivent dans les organites pendant un certain temps et sont finalement triées dans des compartiments lytiques. Le choix de la voie d'endocytose est basé sur les différentes tailles de particules d'endocytose.

Les OMV de *Porphyromonas gingivalis* peuvent présenter une variété de virulence après avoir pénétré dans la cellule hôte. Nakao et al. ont découvert que les OMV provoquent un détachement des cellules épithéliales orales d'une manière dose-dépendante, mais cet effet peut être complètement inhibé par l'antisérum de gingipaïne spécifique de l'arginine, suggérant que les gingipaïnes associées à l'OMV étaient responsables de cette activité. Bartruff et al. ont rapporté que les OMV inhibent non seulement la prolifération des fibroblastes et des cellules endothéliales, mais suppriment également l'angiogenèse, entraînant une inhibition de la réparation des plaies dans les tissus parodontaux. Ces OMV activent les récepteurs de reconnaissance de formes (PRR) dans les cellules épithéliales gingivales, conduisant à l'activation cellulaire, à la sécrétion de cytokines ou à l'apoptose. Furuta et al. ont découvert que les OMV peuvent altérer la fonction des cellules épithéliales en dégradant les molécules de signalisation nécessaires à la migration cellulaire telles que la TfR et la paxilline/FAK, entraînant une altération cellulaire. Kou et al. ont mis en évidence l'augmentation du niveau

d'expression de la cycloxygénase 2 (COX2), l'interleukine (IL) -6, l'IL-8, la métalloprotéinase matricielle (MMP)-1 et la MMP -3 dans, des co-cultures de cellules épithéliales gingivales humaines immortalisées avec des OMV de *P. gingivalis*. Fleetwood et al. ont découvert que les OMV de *Porphyromonas gingivalis* peuvent pénétrer dans les tissus gingivaux, provoquant des lésions tissulaires et une inflammation. Les macrophages stimulés par les OMV produisent une plus grande quantité de TNF- α , IL-12p70, IL-6, IL-10, IFN β et de monoxyde d'azote (NO) que les macrophages infectés par *Porphyromonas gingivalis*. Les OMV activent également efficacement la caspase-1, la lactate déshydrogénase (LDH) et le 7-AAD des macrophages donc l'apoptose. Elles induisent également la sécrétion de nombreuses cytokines sont d'IL-1 β et IL-18. Cecil et al. ont découvert que les OMV de *Porphyromonas gingivalis* peuvent également induire l'activation du facteur nucléaire kappa B (NF-kB), sur les monocytes et les macrophages et déclencher la libération de cytokines pro-inflammatoires. Ces libérations favorisent la destruction du tissu conjonctif et la résorption osseuse alvéolaire, formant les caractéristiques cliniques de la parodontite chronique.

d) Conclusion

En résumé, par rapport à ses bactéries mères, les OMV contiennent une concentration plus élevée de facteurs de virulence, et une fine membrane est utilisée pour protéger leurs plus petites structures. Ces caractéristiques permettent aux OMV de se transmettre à distance et d'atteindre des endroits où les bactéries mères ne peuvent pas accéder, amplifiant la pathogénicité de *Porphyromonas gingivalis* dans l'environnement buccal et même dans diverses parties du corps. Cela suggère également que l'équilibre de notre micro-écologie buccale est d'une grande importance pour la santé bucco-dentaire et du corps entier.

2) Stratégie de survie

Porphyromonas gingivalis peut envahir localement les tissus parodontaux et échapper aux mécanismes de défense de l'hôte. Ce faisant, il utilise un panel de facteurs de virulence qui provoquent une dérégulation des réponses immunitaires et inflammatoires innées.

Dans le cadre de ses stratégies de survie chez l'hôte, *Porphyromonas Gingivalis* est capable de coloniser les cellules et les tissus (34), évitant ainsi la surveillance immunitaire. Il peut envahir

activement les cellules épithéliales gingivales ainsi que les macrophages, où il peut maintenir sa viabilité et se répliquer.

a) Implication de la gingipaïne dans la survie cellulaire (14)

Les gingipaïnes ont des effets multiples sur les composants moléculaires de la réponse immunitaire, et en tant que telles, elles peuvent déréguler ces réponses.

Par exemple, elles peuvent cliver plusieurs récepteurs des lymphocytes T, tels que CD2, CD4 et CD8, entravant ainsi la réponse immunitaire à médiation cellulaire.

Elles peuvent également stimuler l'expression des récepteurs activés par la protéase dans les neutrophiles, les cellules épithéliales gingivales, les fibroblastes gingivaux et les cellules T (35). Ces cellules T sont cruciales pour l'induction de réponses des cytokines et donc l'établissement d'une inflammation chronique dans la parodontite.

Les gingipaïnes peuvent également stimuler la production d'IL-6 par les cellules épithéliales orales et la production d'IL-8 par les fibroblastes gingivaux, augmentant les réponses inflammatoires.

Cependant, ils peuvent également inactiver protéolytiquement les cytokines anti-inflammatoires (IL-4, IL-5) et pro-inflammatoires (IL-12, IFN γ).

Un certain nombre d'effets particulièrement intéressants sont exercés par les gingipaïnes sur les composants du système du complément. Les gingipaïnes Arg-X peuvent cliver la molécule C5, entraînant la libération de son composant C5a, ce qui est crucial pour améliorer le recrutement des PMN (36). D'autre part, Lys-X peut inactiver le récepteur C5a sur les PMN, une action qui peut en fait altérer leur recrutement.

Dans ce sens, les gingipaïnes Arg-X peuvent aussi dégrader la molécule C3, et ainsi réduire les risques d'opsonisation bactérienne(37). Cette propriété pourrait conférer une résistance accrue de *Porphyromonas gingivalis* à l'activité bactéricide.

Les gingipaïnes peuvent également affecter la perméabilité vasculaire et favoriser les saignements au niveau du site parodontal. En effet, ils peuvent lyser les protéines comme la kallikréine et la bradykinine plasmatiques, ou encore augmenter la libération de thrombine et de prothrombine, ce qui peut entraîner une augmentation de la perméabilité vasculaire et de l'afflux de PMN.

De plus, en dégradant le fibrinogène, ils peuvent contribuer à l'inhibition de la coagulation sanguine et augmenter les saignements au niveau du site, et améliorer ainsi la disponibilité de l'hémine nécessaire à la croissance de *Porphyromonas gingivalis*.

La gingipaïne joue donc un rôle important dans la régulation de la survie cellulaire, par un jeu subtil d'activation et d'inhibition de la réponse inflammatoire de l'hôte.

b) Envahissement des cellules épithéliales

Dans le cadre de ses stratégies de survie chez l'hôte, *Porphyromonas Gingivalis* peut envahir activement les cellules épithéliales gingivales, où elle peut maintenir sa viabilité et se répliquer. (34) Cette propriété invasive dépend principalement de ses fimbriae, qui font partie de la famille des adhésines, tout comme les hémagglutinines et certaines protéases. Les fimbriae se lient à un récepteur à la surface des cellules hôtes (l'intégrine $\alpha 5 \beta 1$ cellulaire), un événement qui provoque des réarrangements du cytosquelette d'actine pour permettre son internalisation. Suite à cette adhésion, *Porphyromonas gingivalis* est capturée par des pseudopodes cellulaires qui permettent l'invagination par une voie médiée par l'actine. Après le passage à travers paroi des cellules épithéliales le pathogène internalisé va pouvoir altérer la fonction cellulaire.

Par la suite, *Porphyromonas Gingivalis* peut se disséminer de cellule en cellule, à travers les ponts d'actine sans provoquer de mort cellulaire, et se propager ainsi tout en évitant la surveillance immunitaire. (38)

Une fois que *Porphyromonas gingivalis* est établi dans la cellule, il affecte le cycle cellulaire et accélère ainsi la prolifération des cellules épithéliales gingivales. Cela pourrait bien constituer un des mécanismes d'expansion de l'épithélium de la poche parodontale, qui est une caractéristique histopathologique de la parodontite.

Outre leur effet sur les réponses immunitaires, les gingipaïnes peuvent être impliquées dans la liaison de *Porphyromonas gingivalis* aux cellules épithéliales gingivales et aux fibroblastes gingivaux. Une fois que *Porphyromonas gingivalis* a envahi les cellules épithéliales gingivales, l'expression de sa gingipaïne est ensuite régulée à la baisse. (39)

c) Envahissement des macrophages

Porphyromonas gingivalis peut également envahir les macrophages par l'intermédiaire de ses fimbriae, mais au sein de ces cellules, sa réplication est moins active (40). Il s'agit potentiellement d'une stratégie d'exposition limitée à l'environnement extracellulaire et de contournement de la surveillance immunitaire.

Une fois *Porphyromonas gingivalis* internalisé dans les macrophages, elle a la capacité de stopper le phénomène de pyroptose des macrophages et de rester latente dans ces cellules. (41)

La pyroptose est une forme de mort cellulaire programmée qui favorise l'élimination rapide de diverses infections bactériennes et virales en supprimant les niches de réplication intracellulaire et en améliorant la réponse défensive de l'hôte. Les cellules peuvent utiliser un large éventail de mécanismes intracellulaires et extracellulaires pour détecter différents signaux de "danger" générés ou libérés lors d'une infection ou d'une blessure. Ces mécanismes de détection impliquent généralement des récepteurs de reconnaissance de formes (PRR). Les PRR reconnaissent des signatures microbiennes conservées appelées PAMP ou à des signaux de danger appelés DAMP. La fixation des PAMP ou des DAMP au PRR initie une cascade de signalisation qui conduit à l'activation et à la production de cytokines inflammatoires. Ces fixations peuvent aussi activer les inflammasome, qui déclenchent l'activation de la caspase-1, et l'initiation de la pyroptose. Au moment de la mort cellulaire les macrophages libèrent de très grande quantité de cytokines de la famille des IL-1 très pro-inflammatoire favorables à l'arrivée de nouvelles cellules inflammatoires sur le site.

C'est en sécrétant activement une enzyme hydrolysant l'ATP que *Porphyromonas gingivalis* supprime cette pyroptose, et permet donc sa survie dans les cellules hôtes. Cela aura donc comme conséquence de fondamentalement réduire la clairance bactérienne. (34)

3) Modulation de la réponse immunitaire

Porphyromonas gingivalis n'est pas un agresseur de la réponse inflammatoire, mais plutôt un opportuniste capable de dialoguer avec l'hôte et de subvertir ses mécanismes de défense. En utilisant cette stratégie, *Porphyromonas gingivalis* prolonge sa survie et s'établit dans la poche parodontale. (42)

Elle peut déréguler de préférence l'immunité innée, ce qui peut à son tour désactiver l'immunité adaptative. (23) Des exemples représentatifs importants de ces capacités sont sa capacité à dégrader les défensines humaines (43), sa résistance à la destruction par explosion oxydative par les neutrophiles polymorphonucléaires (PMN) (44) et sa capacité à inhiber la production de cytokines pro-inflammatoires cruciales (45). Bien que *Porphyromonas gingivalis* ait la capacité de stimuler la production d'interleukine IL-8 par les cellules épithéliales, il peut également l'inhiber. Cette inhibition entrave la chimiotaxie des PMN, ce phénomène est connu sous le nom de «paralysie des chimiokines» (46). *Porphyromonas gingivalis* invalide ainsi la première ligne de défense dans les tissus parodontaux. De plus, en inhibant la production d'IL-12 par les macrophages, il empêche l'activation des lymphocytes T cytotoxiques et peut

interférer sur la production d'interféron (INF) par les LT et donc inhiber l'activité bactéricide des macrophages et la clairance bactérienne. (47)

Une relation particulière est également révélée entre *Porphyromonas gingivalis* et le système du complément, car il peut supprimer son activation. (48)

Un autre point intéressant est que tout *Porphyromonas gingivalis* viable est détecté de manière différentielle par les cellules de l'hôte, en fonction de types de facteurs de virulence libérés, de leur concentration et probablement de la distance à laquelle se trouve la cellule de la bactérie. La réaction ne sera donc pas la même en fonction des voies de signalisation intracellulaires impliquées. (23)(49)

Porphyromonas gingivalis est, à l'inverse, capable de contribuer à la pathogénie de la parodontite agressive en induisant des taux élevés de cytokines pro-inflammatoires, telles que l'IL-1 β et l'IL-6, par les cellules auxiliaires CD4 + T périphériques. (50)

Certains sérotypes de *Porphyromonas gingivalis* comme K1 et K2, sont associés à une production accrue du facteur RANKL et donc à l'ostéoclastogenèse.

4) Pathologies associées

La parodontite est une infection intra-orale courante et est inextricablement liée aux maladies systémiques. Récemment, le mécanisme de réponse immunitaire de l'hôte contre les pathogènes parodontaux a permis d'expliquer le mécanisme de la parodontite et des maladies systémiques associées. (51)

5) Conclusion

Il est évident que *Porphyromonas gingivalis* a développé des mécanismes pour envahir et persister dans l'hôte, en s'adaptant astucieusement à sa niche locale. Ses effets paradoxalement opposés (stimulants versus inhibiteurs) sur la réponse inflammatoire innée visent à subvertir les mécanismes de défense de l'hôte, afin de faciliter sa survie dans les tissus. Aux stades précoces, la suppression de l'inflammation et l'évasion de la reconnaissance de l'hôte aideraient *Porphyromonas gingivalis* à coloniser, envahir et s'établir au site ciblé. À des stades ultérieurs,

une fois que *Porphyromonas gingivalis* est bien établi, l'induction de l'inflammation peut faciliter ses besoins accrus en nutriments. Alternativement, *Porphyromonas gingivalis* peut induire une “inflammation non productive”, qui ne parvient pas à l'éliminer, mais est suffisante pour induire la production de médiateurs de la destruction des tissus.

La parodontite étant de nature polymicrobienne, il est raisonnable de considérer le rôle des différentes espèces bactériennes dans le contexte des communautés de biofilms (sous-gingivaux). *Porphyromonas gingivalis* est susceptible de fonctionner en action concertée avec d'autres espèces, à leur avantage mutuel. Par exemple, la manipulation du complément par *Porphyromonas gingivalis* peut désigner une stratégie de coévolution pour soutenir d'autres espèces présentes dans le biofilm, ce qui peut réciproquement fournir d'autres opportunités de colonisation et la disponibilité des nutriments à *Porphyromonas gingivalis*. Pour ces raisons, *Porphyromonas gingivalis* est désormais considérée comme une espèce « clé de voûte » dans les biofilms sous-gingivaux.

Porphyromonas gingivalis a une capacité d'influence à distance via la modulation de l'inflammation et via la diffusion de cette inflammation par voie générale ainsi que par la possibilité de se retrouver via ses éléments microbiens à distance pouvant induire une réponse immunitaire.

Les dernières études tendent à se concentrer sur la recherche de son influence directe et indirecte possible sur certaines maladies systémiques telles que l'athérosclérose, la polyarthrite rhumatoïde et les pathologies cérébrales

Nous nous sommes intéressés dans le paragraphe suivant aux éléments de littérature, permettant de mettre en lien *Porphyromonas gingivalis* avec des pathologies de dégénérescence cérébrale.

PARTIE 2 : IMPLICATION DE
PORPHYROMONAS GINGIVALIS
DANS LES PATHOLOGIES DU
SYSTÈME NERVEUX CENTRAL

SOUS PARTIE 1 : Physiopathologie du système nerveux central

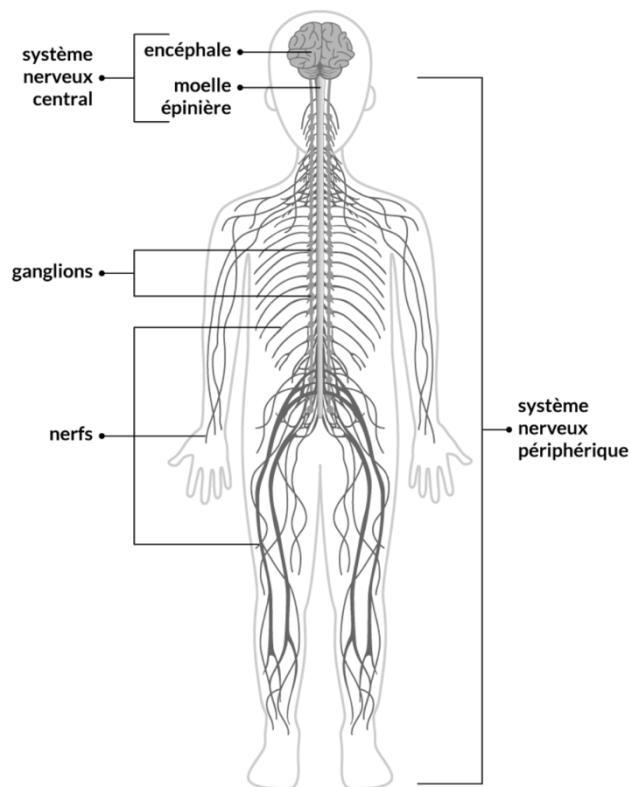


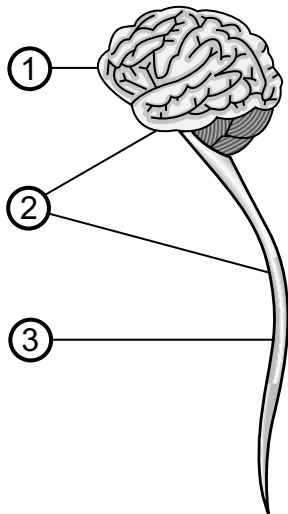
Figure 4 : Schéma représentant le système nerveux (95)

Le système nerveux est décrit classiquement comme un réseau complexe de nerfs et de cellules nerveuses appelées neurones. Ces cellules font circuler des signaux et des messages provenant directement du cerveau et de la moelle épinière vers les différentes parties du corps, et inversement. Ce système nerveux est composé du système nerveux central et du système nerveux périphérique.

Le système nerveux périphérique (SNP) correspond à la partie du système nerveux qui se trouve à l'extérieur du système nerveux central (SNC). Ce SNP est formé de nerfs et de ganglions qui envoient des signaux au SNC et vice versa. Il est composé du système nerveux somatique et du système nerveux autonome. Le système nerveux somatique dirige les mouvements volontaires du corps (ceux que nous contrôlons, comme la marche). Quant au système nerveux autonome, il contrôle les fonctions involontaires du corps (celles que le corps contrôle de lui-même, comme la respiration et la digestion).

Le système nerveux central (SNC) est composé de l'encéphale, c'est-à-dire de toute la partie du système nerveux présente dans la boîte crânienne, et de la moelle épinière.

1) Composition et fonctionnement physiologique du système nerveux central



- | |
|---|
| 1 : encéphale
2 : système nerveux central
3 : moelle épinière |
|---|

Figure 5 : Schéma représentant le système nerveux central

(52)

L'encéphale contrôle la plupart des fonctions du corps, dont la perception, les mouvements, les sensations, les pensées, la parole et la mémoire. Il est composé du cerveau, du tronc cérébral et du cervelet.

Le cerveau est divisé en 2 hémisphères, qui sont séparés par une scissure médiane profonde. Chaque hémisphère se projette sur le côté opposé du corps. Ces deux hémisphères sont constitués du cortex (substance grise) et de la substance blanche. Ils sont composés de quatre lobes :

- le lobe temporal : centre de l'apprentissage récent et de la mémoire immédiate
- le lobe pariétal : centre sensitif
- le lobe frontal : centre moteur, gère la planification et l'organisation des actions
- le lobe occipital : aire visuelle

Le tronc cérébral est constitué du bulbe, de la protubérance annulaire et des pédoncules cérébraux. En arrière, on retrouve le 4^{ème} ventricule. Ce tronc est le siège de nombreux centres dont les noyaux des nerfs crâniens ainsi que la substance noire. Il est un lieu de transit et de

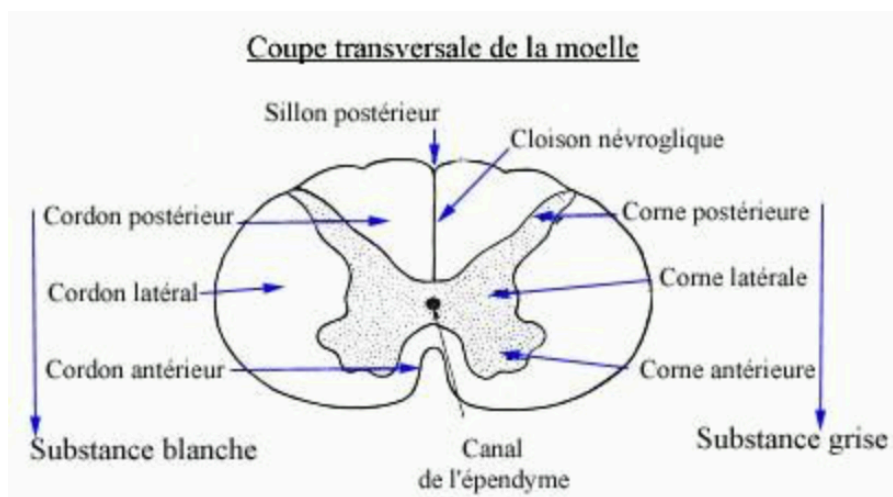
relais des grandes voies ascendantes et descendantes. Il a pour rôle de réguler et de contrôler la respiration, la circulation (cœur et vaisseaux) et le sommeil.

Le cervelet est une sorte de petit cerveau situé à la face postérieure du tronc cérébral. Il a un rôle fonctionnel important dans l'équilibration, la régulation du tonus et la coordination des mouvements volontaires.

La moelle épinière se rattache à l'encéphale au niveau du tronc cérébral et est protégée par les vertèbres, qui forment la colonne vertébrale. Les nerfs émergent de la moelle épinière pour innervier les deux côtés du corps. La moelle épinière fait circuler les signaux nerveux, leur permettant d'aller et venir entre l'encéphale et les nerfs du reste du corps. (53)

Elle est composée du canal de l'épendyme central, de la substance grise médiane et de la substance blanche périphérique. La substance grise, lui confère les propriétés d'un centre réflexe. La substance blanche, permet la conduction du signal.

Figure 6 : Coupe transversale de la moelle épinière (97)



Le SNC est enveloppé par les méninges. Ces méninges sont composées de 3 tuniques : la dure mère, l'arachnoïde et la pie mère qui est en contact direct avec le SNC.

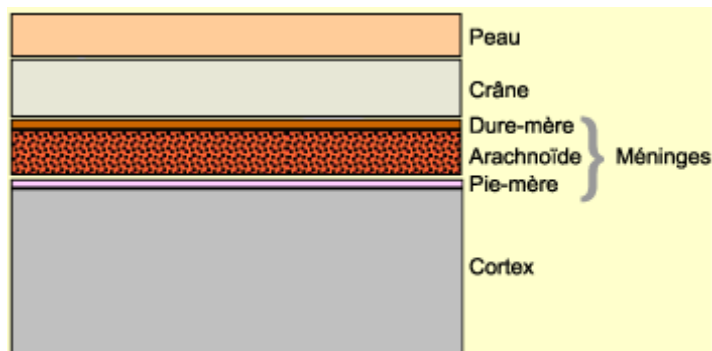


Figure 7 : Représentation schématique des méninges (lecerveau.mcgill.ca)

Le cerveau et la moelle épinière baignent dans le liquide céphalo rachidien. C'est un liquide clair et stérile sécrété par les ventricules. Il circule dans l'espace sous arachnoïdien à la surface du SNC. Il a un rôle de protection et de soutien du tissu nerveux. (54)

2) Pathologies du système nerveux central

De nombreuses pathologies sont associées au système nerveux central. Les pathologies peuvent être d'origine infectieuse (méningites, poliomyélite), liées à des troubles neurologiques précoces (autisme), des inflammations (sclérose en plaque), des troubles génétiques ainsi que des maladies neurodégénératives comme la maladie d'Alzheimer ou la maladie de Parkinson. Ce sont les maladies neuro dégénératives qui vont nous intéresser ici. Les maladies neurodégénératives sont caractérisées par la perte progressive d'une ou de plusieurs populations neuronales, responsable de dysfonctions cérébrales qui se manifestent par un ensemble de symptômes.

a) Maladie d'Alzheimer

La maladie d'Alzheimer est la cause la plus fréquente de démence, et représente un véritable problème de santé publique.

Sa description repose sur une définition anatomo-clinique, c'est-à-dire sur un syndrome démentiel et des lésions cérébrales caractéristiques. Le diagnostic pré-mortem est donc un diagnostic de probabilité.

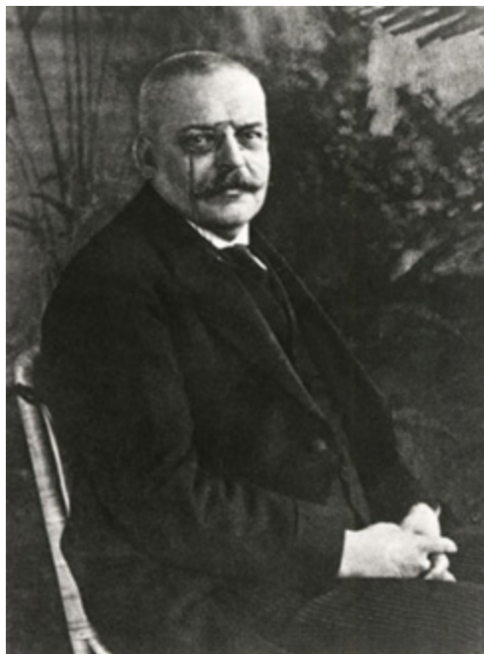
a) Historique

En 1901, un neurologue du nom de Aloïs Alzheimer diagnostique sur une patiente de 51 ans une « démence présénile », du fait de l'apparition de troubles de la mémoire et de désorientation à un âge jugé jeune.

En 1906, à la suite du décès de la patiente, il réalise une autopsie sur le cerveau de cette patiente et constate une atrophie du cerveau principalement au niveau du cortex (partie du SNC impliqué dans la mémoire). A la suite d'examens (coupe, imprégnations), il découvre deux types de dépôts anormaux : des plaques séniles et des dégénérescences neurofibrillaires.

C'est en 1911 qu'A. Alzheimer va publier ses interprétations.

C'est le psychiatre Emil Kraepelin qui, dans son « Traité de Psychiatrie », va attribuer à cette démence sénile le nom d'Aloïs Alzheimer. (55)



Alois Alzheimer

Figure 8 : Photographie d'Alois Alzheimer

b) Épidémiologie

Dans le monde, en 2015, 47,5 millions de personnes ont reçu un diagnostic de maladie d'Alzheimer (MA). Chaque année désormais, 7,7 millions de nouveaux cas sont diagnostiqués comme ayant la maladie d'Alzheimer. (56) En France, on estime ce chiffre à 850 000 personnes.

L'incidence est faible avant 65 ans, puis double toutes les tranches de cinq ans d'âge. En France, l'incidence est de 0,24% par an pour la tranche 65-69 ans et passe à 4,29% par an pour la tranche 85-89 ans (données de l'étude PAQUID).

La prévalence est de 4% après 65 ans et probablement 30% après 85 ans. La prévalence augmente donc de façon exponentielle en fonction de l'âge de la population. De plus, on estime que la maladie n'est diagnostiquée que dans un cas sur deux.

On constate une différence entre les hommes et les femmes au niveau de la prévalence. Chez les sujets de 75 ans et plus, elle est estimée à 13,2% pour les hommes et à 20,5% pour les femmes. En mettant en lien ces chiffres à la population métropolitaine française, on peut estimer le nombre de sujets déments en France métropolitaine à environ 856 000 chez les personnes de 65 ans et plus (Tableau 1). (57)

Tableau 1 : Estimation du nombre de personnes atteintes de démence en 2004 en France métropolitaine. (Ramaroson et al., 2003)

Age	Hommes	Femmes	Ensemble
65-69	9149	16561	25710
70-74	19711	44816	64527
75-79	65798	71349	137147
80-84	71217	164112	235329
85-89	40491	121165	161656
90 et +	31841	200452	232293
Total 65 et +	238207	618455	856662
Total 75 et +	209347	557078	766425

c) Facteurs de risque

Il existe des facteurs de risque prédisposants indiscutables à la maladie d'Alzheimer :

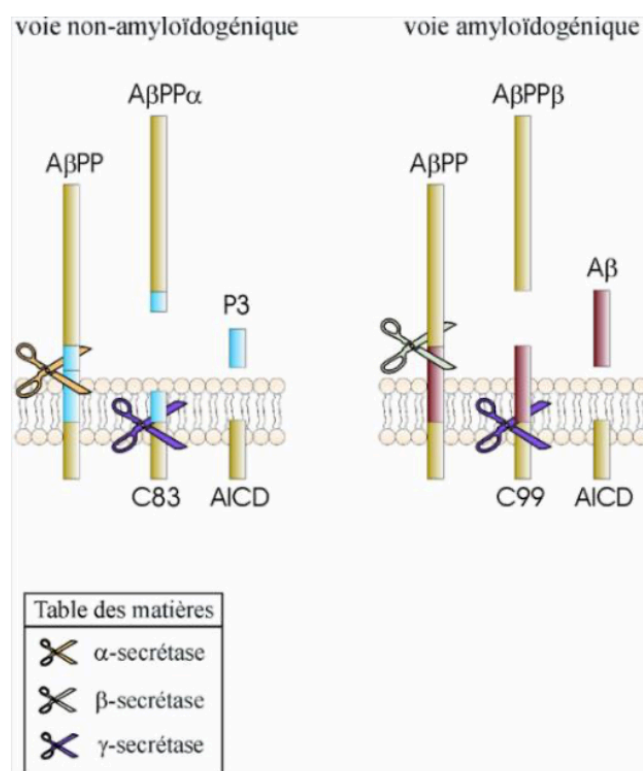
- L'âge : on constate une augmentation exponentielle de la maladie en fonction de l'âge.
- Les facteurs de risque vasculaires et les antécédents d'AVC.
- Les antécédents familiaux : le risque de développer la maladie d'Alzheimer est trois fois plus élevé lorsqu'un parent au premier degré est atteint, et sept fois plus lorsque deux membres au moins sont touchés.
- Le niveau d'éducation : il y a une plus grande incidence lorsque le niveau d'éducation est faible. Le réseau synaptique est plus grand lorsque le niveau intellectuel est plus élevé. Le patient présente alors une plus grande capacité à faire appel à d'autres réseaux neuronaux pour déjouer ceux atteints de la maladie. De plus, le capital intellectuel constitué est plus important et met donc plus de temps à disparaître.
- Le sexe : les femmes sont 1,5 à 2 fois plus touchées que les hommes.

d) Physiopathologie

La MA est une maladie neurodégénératives liée à l'installation progressive d'une amyloïdogénèse et d'une dégénérescence neurofibrillaire. Ces deux processus dégénératifs sont à l'origine de deux types de lésions cérébrales : l'apparition de plaques amyloïdes ou plaques séniles (PS) et l'apparition de neurones en dégénérescence neurofibrillaire (DNF). Ces deux types de lésions ont pu être identifiées au début du siècle grâce aux techniques histologiques d'imprégnation argentique. Elles sont retrouvées dans l'ensemble du cortex cérébral et participent à une lésion plus globale du cerveau : l'atrophie corticale.

i. L'amyloïdogénèse

Les plaques amyloïdes sont des formations extraneuronales constituées d'un dépôt central d'une substance amyloïde. Ces plaques s'accumulent dans la substance grise du cortex cérébral.



Source : <http://theses.ulaval.ca/archimede/fichiers/21411/ch01.html>

Figure 9 : Schéma de l'amyloïdogénèse

Le précurseur du peptide amyloïde (protéine APP) est un composant physiologique du système nerveux central qui joue un rôle dans la neurotransmission de par sa présence au niveau des synapses et aussi par sa fonction de facteur de croissance.

Physiologiquement, la protéine APP est coupée par l' α -secretase puis par la γ -secretase, entraînant ainsi la libération de la protéine α -amyloïde puis du fragment P3, qui est ensuite dégradé normalement par les lysosomes. (58)

Chez les malades atteints de la maladie d'Alzheimer une mutation du gène codant pour la protéine APP sur le chromosome 21 est existante, cela empêchant l'action de l' α -secretase. C'est alors par la β -secretase que la protéine APP sera coupée. Il y a ensuite action de la γ -

secretase et donc libération du fragment β -amyloïde, qui ne sera pas dégradé par les lysosomes. Nous observons une accumulation de la protéine β -amyloïde. Le $A\beta$ pose peu de problème contrairement au fragment AICD qui lui sera insoluble et va s'agglutiner et former des dépôts amyloïdes.

Ceci va avoir pour conséquence d'induire la déconnexion synaptique (56) de par l'effet toxique des dépôts pour le cerveau dû à une entrée massive de calcium, ce qui va stimuler la réaction inflammatoire et donc augmenter la production de radicaux libres et ainsi causer la mort neuronale par nécrose ou apoptose.

Tous ces événements se passent à la surface des neurones, et commence par le cortex (substance grise périphérique des hémisphères cérébraux) pour se propager ensuite dans l'hippocampe (partie centrale du cerveau). Ces dépôts empêchent donc le bon fonctionnement des neurones et entraînent une mauvaise transmission des messages nerveux. (59) (60)

ii. La dégénérescence neurofibrillaire

La dégénérescence neurofibrillaire est principalement induite par l'accumulation de la protéine Tau sous forme de filaments pathologiques hyperphosphorylée : les PHF. La protéine Tau, sous sa forme physiologique, se situe dans les neurones, son rôle étant de maintenir la structure des microtubules du cytosquelette des neurones grâce à la phosphorylation.

Chez un sujet sain, la protéine Tau subit 2 à 3 phosphorylations contre 5 à 9 chez un patient atteint de la maladie d'Alzheimer. Cette hyperphosphorylation empêche la protéine Tau de stabiliser les microtubules du cytosquelette neuronal ce qui va avoir pour conséquence d'entraîner une perturbation du réseau microtubulaire et à terme la mort neuronale.

Ces DNF sont intra-neurales, débutent dans l'hippocampe, puis elles vont se propager dans tout le cerveau. Ces DNF sont responsables de l'apparition des symptômes de la maladie d'Alzheimer. (60)

b) Maladie de Parkinson

La maladie de Parkinson se définit actuellement comme une affection chronique neurodégénérative progressive touchant l'ensemble des systèmes mono-aminergiques

(dopaminergique, noradrénergique et sérotoninergique) au niveau intracérébral et au niveau du système nerveux autonome périphérique. Son étiologie est actuellement mal connue. (61)(62)

La principale caractéristique de cette pathologie est la dégénérescence des neurones dopaminergiques de la substance noire qui entraîne un déficit en dopamine dans le striatum, responsable des troubles moteurs tels que le tremblement de repos, l'akinésie, et l'hypertonie. Actuellement, outre ces perturbations motrices, les perturbations non motrices sont de plus en plus prises en considération.

La maladie de Parkinson a été décrite dans un premier temps en 1817 par James Parkinson (1755-1824), chirurgien anglais, dans sa publication intitulée « An essay on the shaking palsy » (paralysie agitante). C'est ensuite le neurologue français Jean Martin Charcot qui lui donna son nom définitif de Maladie de Parkinson à la fin du XIX^{ème} siècle.

a) Épidémiologie

La maladie de Parkinson est la maladie neurodégénérative la plus fréquente après la maladie d'Alzheimer, et la cause la plus fréquente de symptômes parkinsoniens. Sa prévalence dans la population générale française est de 827,5 pour 100 000 habitants, s'élevant à 2 % au-delà de 65 ans. On retrouve donc au total environ 100 000 à 150 000 sujets parkinsoniens sur le territoire français. Le risque de souffrir de la maladie de Parkinson au cours de la vie est d'environ 1,5 %. Compte tenu du vieillissement de la population mondiale et sous l'hypothèse d'une incidence constante, il est fort probable que nous rencontrions une nette augmentation de la prévalence de la maladie de Parkinson (MP). La MP peut survenir à tout âge mais débute en moyenne entre 55 et 65 ans. Dans 10 % des cas le début est précoce, avant 40 ans. Sa fréquence est 1,5 fois plus élevée chez les hommes que chez les femmes, ce qui pourrait être expliqué par l'exposition aux facteurs environnementaux toxiques supérieure chez les hommes. C'est la seconde cause de handicap moteur chez les sujets âgés après les AVC. (63)

b) Facteurs de risque

Il existe des facteurs de risque prédisposants indiscutables à la MP :

- Facteurs génétiques : les formes « familiales » ne représentant que 5 à 15 % des cas, essentiellement des formes précoces pour lesquelles quelques locus et gènes ont été identifiés.

- Facteurs environnementaux : exposition aux substances neurotoxiques comme les solvants organiques, les métaux lourds (plomb, mercure, cadmium) et le manganèse (profession de soudeur). (64)
- L'âge : âge moyen d'apparition entre 55 et 65 ans.
- Le sexe : 1,5 fois plus d'hommes touchés que de femmes.

c) Physiopathologie

La maladie de Parkinson est provoquée par la destruction sélective du système dopaminergique et donc la perte progressive des neurones dopaminergiques. C'est en grande partie lié au stress oxydatif que cette destruction neuronale survient de par l'effet nocif de la présence des radicaux libres ou à leur défaut d'élimination. Les zones principalement impliquées sont la substance noire (pars compacta) au niveau du mésencéphale (65).

Les neurones dopaminergiques de la substance noire se projettent de façon ascendante sur une autre structure : le striatum (partie intérieure du cerveau qui régule la motivation et les impulsions). La substance noire et le striatum appartiennent aux « noyaux gris centraux », formations sous-corticales situées à la base du cerveau. Ce système a pour fonction principale d'organiser les mouvements, traitant les informations motrices qui viennent de l'ensemble du cerveau via le striatum. En position centrale, les noyaux gris centraux agissent sur le cortex moteur par le biais du thalamus (partie centrale du cerveau) et possèdent également des voies de sortie descendantes, allant vers la partie inférieure du tronc cérébral. Par ces voies ascendantes et descendantes, les noyaux gris centraux contrôlent la motricité. L'importance des signes moteurs est en rapport avec l'étendue de la perte neuronale dans la substance noire et les zones touchées.

d) Signes cliniques

Les trois caractéristiques motrices principales sont regroupées sous le terme de « triade parkinsonienne » (66) :

i. Tremblement de repos

Dans 60 à 70 % des cas, il est un signe initial. D'abord décrit comme une sensation de vibration interne, puis visible, il se majore au fil des années. Il apparaît lors de relâchement musculaire

partiel (main posée sur la cuisse, doigts en légère flexion) ou à l'émotion, en cas de stress, de fatigue ou d'effort intellectuel. Il est fait d'oscillations rythmiques régulières unilatérales ou bilatérales asymétriques qui débutent classiquement aux extrémités distales des membres supérieurs (index, pouce, main) et intéresse parfois de façon isolée le pied, les lèvres, la langue. Il épargne l'extrémité céphalique, les muscles du cou étant en permanence contractés. Il cesse lors de l'exécution de mouvements volontaires pour réapparaître quelques secondes ensuite ; comme dans le relâchement musculaire complet et dans le sommeil où il cesse et réapparaît quelques secondes plus tard. L'analyse électrophysiologique confirme la fréquence « lente », entre 4 et 6 cycles par seconde (4 à 6 Hz) du phénomène oscillatoire et de la contraction alternée des muscles agonistes/antagonistes. (67)

ii. Hypertonie extrapyramidale ou rigidité

L'hypertonie musculaire, autrement appelée rigidité, se traduit par une résistance aux mouvements passifs. Elle est généralisée, mais elle est plus particulièrement évidente dans les mouvements de flexion-extension ou de pronation-supination du poignet et de la cheville. Lorsque la coexistence d'un tremblement de repos la fait céder par à-coups on retrouve des phases de relâchement saccadé du muscle appelée « roue dentée ». Ce phénomène s'observe lors de la manœuvre de Froment qui consiste à demander au patient de réaliser un mouvement avec le membre controlatéral. (68)

Cliniquement, l'hypertonie extrapyramidale est responsable des déformations posturales et des douleurs participant à la perturbation du mouvement : lors de la station debout, la tête et le tronc sont inclinés en avant, les épaules en antéposition, les avant-bras en demi-flexion et pronation, les coudes légèrement écartés, les hanches et les genoux légèrement fléchis. Les réactions posturales correctrices après perturbations peuvent être réduites ou retardées.

Les phénomènes sensitifs s'expriment sous la forme de paresthésies, de sensations de serrement voire de douleurs musculaires soit paroxystiques localisés à type de crampes soit diffuses et continues (175). Ces crampes intéressent plus souvent le membre inférieur que le supérieur, ces phénomènes douloureux sont responsables d'une présentation « pseudorhumatologique ». (69)

iii. Akinésie

L'akinésie désigne la difficulté, parfois l'impossibilité, d'initier un acte volontaire en l'absence de toute paralysie. Elle est caractérisée aussi par l'arrêt d'un mouvement en cours d'exécution.

Elle s'observe sur des mouvements volontaires, automatiques, de la vie courante. La bradykinésie correspond quant à elle à la lenteur d'exécution des gestes. L'hypokinésie se manifeste plus par une réduction de l'amplitude des gestes. Le parkinsonien est donc lent dans toute sa gestualité.

Ce sont donc les mouvements automatiques qui vont tendre à disparaître. C'est le cas de la mimique faciale, du clignement palpébral, du balancement automatique du bras lors de la marche. La mastication et la déglutition deviennent plus compliquées, la voix plus monocorde et le débit est de moins en moins régulé.

Les mouvements volontaires s'effectuent avec du retard, lentement et incomplètement. Une gêne particulière se manifeste pour les mouvements fins, alternatifs et rapides. Il en découle une difficulté dans l'exercice de gestes quotidiens comme l'écriture, l'habillage, ou bien encore la marche. (69)



Figure 10 : Attitude physique du patient parkinsonien. (114)

e) Signes associés

Ces signes apparaissent à des degrés variables au cours de l'évolution de la maladie. Ils peuvent même précéder la déclaration de la maladie de quelques mois à quelques années. On retrouve :

- Les troubles neurovégétatifs : trouble de la déglutition et de la vidange gastrique, hypersialorrhée, constipation, hypotension artérielle.
- Les troubles psychiques : apathie, dépression, anxiété
- Les troubles cognitifs
- La démence
- Les hallucinations
- Les confusions et états psychotiques

f) Diagnostic

Le diagnostic se fonde sur les critères de l'United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank (UKPDSBB) (70) :

- Diagnostic du syndrome parkinsonien (tremblements de repos, hypertonie extrapyramidale, akinésie)
- Absence de critères d'exclusion de la maladie de Parkinson
- Critères évolutifs positifs en faveur du diagnostic de la maladie de Parkinson.

SOUS PARTIE 2 : Implication de *Porphyromonas gingivalis* dans la maladie d'Alzheimer

Porphyromonas gingivalis a plusieurs moyens d'atteindre le cerveau à partir de la poche parodontale infectée (71). Pour preuve, elle a été retrouvée dans le cerveau d'animaux et d'humains atteints de la maladie d'Alzheimer (5) où son lipopolysaccharide (LPS) et ses protéases à cystéine (connues sous le nom de gingipaïnes) ont ainsi pu être mis en lien dans l'apparition de la maladie.

Comme vu précédemment, la gingipaïne est une protéase importante de *Porphyromonas gingivalis* et son activité protéolytique joue un rôle important dans son fonctionnement et dans l'acquisition de ses nutriments. La gingipaïne est aussi un élément primordial dans l'adhésion des bactéries aux tissus de l'hôte et à leur colonisation (72). Ces protéases peuvent atteindre la circulation sanguine et interagir avec les protéines de la coagulation.

1) Historique

En 2009, Noble et coll. établissent un lien entre la maladie d'Alzheimer et une mauvaise santé bucco- dentaire à partir d'un échantillon de 2355 personnes. Cette étude transversale observationnelle a été effectuée en deux parties : le dosage dans le sang des IgG anti *Porphyromonas gingivalis* d'une part, et la réalisation de tests cognitifs sur chacun des participants d'autre part. 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. (73)

Sparks Stein et Coll. (2012) ont complété les recherches et mis en place une étude cas-témoin au sein d'une cohorte, ayant pour but de démontrer qu'une inflammation chronique d'étiologie parodontale est un facteur de risque de la maladie d'Alzheimer. Pour cela, des échantillons de sérum de 158 participants ont été analysés. Le niveau d'IgG contre 7 bactéries orales associées à la parodontite a été étudié, dont celle de *Porphyromonas gingivalis*. Les 158 participants étaient sains cognitivement lors du prélèvement d'origine. En tout, 81 participants ont par la suite développé une dégénérescence cognitive modérée, ou une maladie d'Alzheimer 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 maladie d'Alzheimer. Après analyse, les patients positifs à la maladie d'Alzheimer avaient des niveaux d'anticorps contre *Porphyromonas gingivalis* significativement plus élevés lors du prélèvement d'origine. Cette étude montre que les niveaux plus élevés d'Ig de *Porphyromonas gingivalis* chez ces patients, étaient observables plusieurs années avant l'apparition d'une déficience cognitive et suggère que la maladie parodontale peut être un facteur de risque potentiel de la Maladie d'Alzheimer.

(74)

2) Etudes in vivo (5)

En effectuant une expérience sur les souris, Ilievski a pu observer qu'une exposition à *Porphyromonas gingivalis* de façon répétée par administration orale a pour conséquence d'entraîner une neuro-inflammation, une neurodégénérescence, une microgliose, une astrogliose ou encore la 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 comme expliqué dans la sous partie 1 de la partie 2).

Pour cela, 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 n'a reçu que le carboxyméthylcellulose, sans bactérie. Une fois les 22 semaines écoulées, les prélèvements cérébraux ont été réalisés. La présence de gingipaine a été observée par immunofluorescence (IF) et par qPCR.

L'hippocampe a été analysé à la recherche de signes de neuropathie en relation avec la maladie d'Alzheimer. Les gingipaines de *Porphyromonas gingivalis* ont été détectées dans l'hippocampe de souris du groupe expérimental. *Porphyromonas gingivalis* ayant été administré oralement, et ses protéines ayant été retrouvées dans le cerveau, cela permet de confirmer la translocation des bactéries. Les gingipaines ont été localisées de façon intra et péri-nucléaire dans la microglie, les astrocytes, les neurones et étaient évidentes extra cellulièrement. Une neuro-inflammation avec une élévation de l'expression d'IL-6, de TNF- α et d'IL-1 β a été retrouvé dans le groupe test par rapport au groupe témoin. On retrouve aussi de façon significativement supérieure dans le groupe expérimental la microgliose et l'astrogliose, la neuro-dégénérescence, et la présence de A β 1-42 extracellulaire et des protéines Tau phosphorylées. Cette étude montre la neurodégénérescence et la formation extracellulaire

de A β 1-42 chez de jeunes souris adultes après administration répétée de *Porphyromonas gingivalis*.

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 neuropathie semblable à celle de la maladie d'Alzheimer.

3) Etude du rôle de la gingipaïne dans le cerveau

Dominy et al en 2019 (5) ont réalisé des test sur des prélèvement cérébraux post-mortem de personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer et de témoins sans déficience neurologique.. Ils ont réalisé des analyses immunohistochimiques des tissus à l'aide des anticorps anti-gingipaïne : CAB101 et CAB102, qui ciblent respectivement RgpB et Kgp. Les résultats de l'étude ont permis de montrer la présence de RgpB et Kgp dans les tissus atteints par la maladie d'Alzheimer. 96% (51/53) des échantillons atteints par la MA étaient positifs pour RgpB et 91% (49/54) étaient positifs pour Kgp. La quantité de RgpB et de Kgp étaient significativement supérieure dans les cerveaux atteints de MA par rapport aux témoins. De plus la quantité de protéine Tau a également été mesurée, à l'aide d'un anticorps spécifique capable de reconnaître la protéine sous sa forme phosphorylées et non-phosphorylées. Ainsi, il a été mis en évidence une corrélation significative entre la dose de RgpB et celle de la protéine Tau, ainsi qu'entre celle de Kgp et Tau. Confirmant une possible relation entre le niveau d'expression des gingipaines et l'apparition de la MA.

Tau est une cible de la protéolyse des gingipaines. On suspecte donc que la dégénérescence neurofibrillaire présente dans les cerveaux des patients atteints de la maladie d'Alzheimer puisse être en partie due à une propagation à travers les neurones de *Porphyromonas gingivalis* ou de ses éléments pathogènes. Cette propagation induit des dommages directs via les gingipaines sur la protéine Tau par protéolyse ou des dommages indirects via l'activation de protéases. En effet, il a été mis en évidence que les gingipaines peuvent cliver la procaspase-3 pour activer la caspase 3, cette protéine est impliquée dans la phosphorylation de Tau et son clivage.

4) Rôle des inhibiteurs de gingipaïne *in vivo* (75)

Les modèles murins qui associent la parodontite et la maladie d'Alzheimer permettent de tester une approche du troisième critère pour évaluer un lien entre les deux pathologies. Il s'agit d'observer si un traitement contre les agents pathogènes associés à la parodontite affecte le développement de la maladie d'Alzheimer. Nous avons vu dans les paragraphes précédents que les gingipaïnes étaient essentielles à la survie de *Porphyromonas gingivalis*, et donc que leur inhibition pourrait constituer un mécanisme de traitement de la parodontite. Alors si *Porphyromonas gingivalis* permet de lier la parodontite et la maladie d'Alzheimer, l'inhibition de la gingipaïne devrait également affecter la pathologie de la MA.

Dominy et al. en 2019 ont mis en place une série d'inhibiteurs de la gingipaïne à petites molécules et déterminé leurs effets sur la neurotoxicité de la gingipaïne dans le cerveau de souris de type sauvage et dans un système *in vitro* utilisant une lignée cellulaire de neuroblastome différenciée neuronalement. Le prétraitement des souris avec des inhibiteurs de la gingipaïne a protégé leurs neurones hippocampiques des effets neurotoxiques de l'injection de gingipaïne directement dans l'hippocampe. De plus, les inhibiteurs de la gingipaïne protégeaient les cellules cultivées des effets toxiques de *Porphyromonas gingivalis*, contrairement aux antibiotiques, tels que la moxifloxacine et la doxycycline, ou le sémagacestat (un médicament qui inhibe la production de bêta-amyloïde).

L'administration orale d'un inhibiteur de la gingipaïne à des souris souffrant d'une infection cérébrale par *Porphyromonas gingivalis* a diminué l'abondance de l'ADN de *Porphyromonas gingivalis* dans le cerveau, ainsi que celle de la bêta-amyloïde et du médiateur inflammatoire tumor necrosis factor- α (TNF- α). De plus, l'administration d'inhibiteurs de la gingipaïne a atténué les effets neurotoxiques de l'infection à *Porphyromonas gingivalis*, de sorte que beaucoup plus de neurones hippocampiques ont pu être détectés dans le cerveau des souris infectées traitées avec l'inhibiteur que dans le cerveau des souris infectées non traitées.

Ces données suggèrent que les inhibiteurs de la gingipaïne peuvent constituer une approche prometteuse pour le traitement de la parodontite et de la maladie d'Alzheimer.

SOUS PARTIE 3 : Implication de *Porphyromonas gingivalis* dans la maladie de Parkinson

Nous avons vu que *Porphyromonas gingivalis*, bactérie majeure de la plaque sous-gingivale dans la parodontite, a récemment suscité beaucoup d'attention en tant que moteur microbien possible dans la maladie d'Alzheimer. Dans ce paragraphe, nous allons nous intéresser à une autre maladie neuro-inflammatoire courante, la maladie de Parkinson.

Comme indiqué précédemment, il s'agit d'une maladie neurodégénérative causée par la mort des neurones dopaminergiques dans la substance noire pars compacta, entraînant une carence en dopamine dans les noyaux gris centraux.

Nous allons donc examiner comment des caractéristiques telles que l'inflammation systémique, l'hypercoagulation, la présence de fibrine amyloïde dans le plasma ainsi que les modifications ultrastructurales des plaquettes, probablement induites par *Porphyromonas gingivalis*, peuvent affecter le développement de la maladie de Parkinson.

1) Inflammation systémique et maladie de Parkinson (76)

La neuroinflammation est une caractéristique considérable de la Maladie de Parkinson. Dans le cerveau des patients parkinsoniens, nous retrouvons des niveaux plus élevés de cytokines inflammatoires que chez les témoins, et cette inflammation semble être un contributeur important dans le processus de neurodégénérescence, en plus du rôle du stress oxydatif et de la dysbiose intestinale.

Il existe de plus en plus de preuves que l'inflammation chronique accompagnée du dérèglement des molécules inflammatoires circulantes et de la réponse immunitaire innée, jouent un rôle de premier plan dans la maladie de Parkinson. En effet, l'inflammation périphérique et cérébrale contribue à l'initiation et à la progression de la neurodégénérescence.

Dans la maladie de Parkinson, il a été observé une augmentation des niveaux de cytokines circulantes telles que IL-1 β , IL-2, IL-10, IL-6, IL-4, TNF- α , protéine C-réactive, RANTES (une chémokine impliquée dans le recrutement de leucocytes sur les sites d'inflammation), et de l'interféron gamma (INF- γ) ainsi qu'une augmentation du stress oxydatif par rapport à des patients sains. En plus des molécules inflammatoires circulantes dérégulées, l'une des caractéristiques connues de l'inflammation systémique est un potentiel de coagulation anormale, plus précisément une hypercoagulabilité. Dans la maladie de Parkinson, il a été décrit

des perturbations de la coagulation. La plupart des biomarqueurs inflammatoires circulants agissent comme des ligands des récepteurs sur les plaquettes, entraînant 'une hyperactivité et une agrégation plaquettaires. La modification de l'ultrastructure des plaquettes s'accompagne de la présence de dépôts amyloïdes sanguins. Ces dépôts sont liés à la présence de fibrine dans des caillots sanguins contenant un très grand nombre de feuillets. Ces changements protéiques ont été visualisés à l'aide de marqueurs amyloïdes fluorescents appelés Amytrackers. Ces changements protéiques ont été observés dans la maladie de parkinson, mais aussi dans d'autres maladies comme le diabète de type 2 et la maladie d'Alzheimer où cette présence de structure amyloïde est une caractéristique majeure.

Dans l'étude d'Adams et al. chez l'homme, il a été observé une dérégulation des biomarqueurs de l'inflammation chez les individus parkinsoniens par rapport aux individus sains. Leur sang total est hypercoagulable il contient des plaquettes sanguines hyperactivées et de la fibrine avec des caractéristiques amyloïdes. Il a été suggéré une relation entre cette hypercoagulabilité, la présence de molécules inflammatoires et l'hyperactivation des plaquettes.

2) *Porphyromonas gingivalis* et maladie de Parkinson

En 2016 dans une étude in vitro de Qin et Al. à partir de sang dans des boîtes de Petri, ils ont montré que les gingipaïnes Rgp et Kgp de *Porphyromonas gingivalis* augmentent le taux de prothrombine (77). La gingipaïne peut aussi être impliquée dans l'activation des facteurs de coagulation IX ,X et la (78). Par conséquent, le contrôle homéostatique de la cascade de coagulation peut être perturbé lorsque des gingipaïnes de *Porphyromonas gingivalis* sont présentes. Adams et al. (79) ont trouvé, à l'aide d'anticorps polyclonaux, la présence de gingipaïne R1 (RgpA) dans le plasma pauvre en plaquettes de patients parkinsoniens.

Par ailleurs une étude in vitro, a montré que le LPS de *Porphyromonas gingivalis* peut provoquer une hypercoagulabilité et que RgpA a la capacité d'hydrolyser la fibrine de sorte que la coagulation saine soit inhibée. Lorsque RgpA et LPS ont été co-incubés, la fibrine hypercoagulable pouvait encore être observée, ce qui corrobore les conclusions selon lesquelles les caillots du patient parkinsonien sont denses et hypercoagulables (80), et qu'un phénotype hypercoagulable accentué par les toxines de *Porphyromonas gingivalis* existe chez les patients parkinsoniens. On ne sait pas si ces effets observés in vitro sont aussi possibles dans le plasma

sanguin in vivo, où s'il existe des inhibiteurs de ces protéases. Des toxines bactériennes comme le LPS ont été retrouvées dans la circulation sanguine des patient atteints de Parkinson (81) ce qui renforce le lien possible entre la circulation bactérienne et le développement de la maladie.. Cela implique que les bactéries telles que *Porphyromonas gingivalis* pourraient être des protagonistes de la maladie de Parkinson en tant que moteurs de la maladie par le biais d'endotoxines et d'exotoxines agissant comme de puissants inducteurs de cytokines mais aussi en perturbant la coagulation (82).

3) Autres études cliniques soutenant une association potentielle entre la parodontite et la maladie de Parkinson

L'étude d'Adams et al. (2011) (79) n'est pas la seule à avoir rapporté une association possible entre parodontite et maladie de Parkinson. Chen et al. en 2017 (83) ont réalisé une étude cas-témoins à l'échelle nationale. Ils ont trouvé que les patients atteints de parodontite avaient un risque significativement plus élevé de développer la maladie de Parkinson que les témoins avec le même sexe, âge, indice de l'année et comorbidité. Dans une étude similaire, Chen et al. en 2018 (84) ont mis en évidence que les patients sans parodontite (donc en l'absence de *Porphyromonas gingivalis*) qui avaient subi un détartrage dentaire pendant cinq années consécutives avaient un risque significativement plus faible de développer la maladie de Parkinson. On peut donc en conclure que le détartrage, qui est la forme la plus courante de prophylaxie et de traitement de la parodontite, a significativement diminué le risque de développer la maladie de Parkinson. Bien qu'il existe plusieurs études indiquant que la parodontite est plus fréquente chez les patients atteints de maladie de Parkinson, de grandes études longitudinales et des études cas-témoins ou cas-cohorte randomisées sont nécessaires pour étayer cette association (85).

Porphyromonas gingivalis, agent pathogène clé de la parodontite, est un exemple d'une possible implication bactérienne dans la maladie de Parkinson. La découverte du RgpA et du LPS, des agents pro-inflammatoires majeurs de *Porphyromonas gingivalis*, dans la circulation d'une population de patients parkinsoniens, souligne le rôle de *Porphyromonas gingivalis* dans le développement de la maladie. Les présences d'éléments bactérien dans le tissu cérébral n'ont pas encore été détectées, il faudra attendre de nouvelles recherches pour clarifier cette question.

Conclusion

Porphyromonas gingivalis occupe une place centrale dans l'organisation du biofilm responsable de la maladie parodontale. Pour cela, elle utilise de nombreuses méthodes pour permettre sa survie et échapper à l'immunité adaptative dans la parodontite.

Elle est capable de mettre en place une modulation de la réponse immunitaire de l'hôte, en développant des stratégies pour surmonter les barrières protectrices et moduler le système de défense de l'hôte à son avantage. *Porphyromonas gingivalis* est capable de supporter l'inflammation et peut également l'exploiter pour sa propre subsistance et sa propre survie. De plus, elle peut envahir les tissus parodontaux, athérosclérotiques et cérébraux, en évitant la surveillance immunitaire. Ces propriétés et ses nombreux facteurs de virulences lui permettent d'avoir une action à la fois localement dans la parodontite mais aussi à distance dans les maladies systémiques et cérébrales.

Cependant, il est important de bien distinguer que *Porphyromonas gingivalis* ne peut pas être la seule responsable du développement de la maladie parodontale et de ses conséquences systémiques. *Porphyromonas gingivalis* joue en effet un rôle important dans la croissance du biofilm parodontal pathogène et a besoin de ces associations bactériennes pour exprimer sa pathogénicité. D'autres bactéries de ce grand ensemble complexe peuvent affecter les réponses induites par d'autres bactéries et vice versa. Les maladies neurodégénératives sont complexes et d'origine multifactorielles. Leur déclenchement est lié à l'association de plusieurs facteurs complexes. Néanmoins, la possibilité d'une relation entre les bactéries orales et notamment *Porphyromonas gingivalis* avec les lésions cérébrales dégénératives place à nouveau le dentiste et la prévention des maladies orales au cœur du maintien de la santé de manière générale.

Bibliographie

1. Sanz M, Del Castillo AM, Jepsen S, Gonzalez-Juanatey JR, D'Aiuto F, Bouchard P, et al. Periodontitis and Cardiovascular Diseases. Consensus Report. Glob Heart. 3 févr 2020;15(1):1.
2. Tonetti MS, Greenwell H, Kornman KS. Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. J Periodontol. 2018;89 Suppl 1:S159-72.
3. Houle MA, Grenier D. Maladies parodontales : connaissances actuelles. Médecine Mal Infect. 1 juill 2003;33(7):331-40.
4. Buxeraud J. Conséquences systémiques des maladies parodontales. Actual Pharm. 1 juin 2017;56(567):47-50.
5. 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. 2019;5(1):eaau3333.
6. Alizon L. Connaissances médicales des dentistes libéraux sur le lien entre les maladies systémiques et les maladies parodontales [Internet] [exercice]. Université Toulouse III - Paul Sabatier; 2018 [cité 30 juill 2021]. Disponible sur: <http://thesesante.ups-tlse.fr/2125/>
7. Bodet C, Chandad F, Grenier D. [Pathogenic potential of Porphyromonas gingivalis, Treponema denticola and Tannerella forsythia, the red bacterial complex associated with periodontitis]. Pathol Biol (Paris). mai 2007;55(3-4):154-62.
8. Dufour T, Svoboda J-M. Pathogénie bactérienne des parodontolyses. EMC - Odontol. mars 2005;1(1):46-57.
9. Marsh PD. Dental plaque as a biofilm and a microbial community - implications for health and disease. BMC Oral Health. 15 juin 2006;6 Suppl 1:S14.
10. Antezack A. Importance du contrôle de plaque dentaire individuel en phase thérapeutique et en phase de maintenance chez l'adulte et l'adolescent. 10 juill 2017;41.
11. Duran-Pinedo AE, Chen T, Teles R, Starr JR, Wang X, Krishnan K, et al. Community-wide transcriptome of the oral microbiome in subjects with and without periodontitis. ISME J. août 2014;8(8):1659-72.
12. Parodontologie & dentisterie implantaire [Internet]. [cité 30 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.lavoisier.fr/livre/medecine/traite-de-parodontologie/bouchard/descriptif-9782257205551>
13. Olczak T, Simpson W, Liu X, Genco CA. Iron and heme utilization in Porphyromonas gingivalis. FEMS Microbiol Rev. janv 2005;29(1):119-44.
14. Bostanci N, Belibasakis GN. Porphyromonas gingivalis: an invasive and evasive opportunistic oral pathogen. FEMS Microbiol Lett. août 2012;333(1):1-9.
15. Life Below the Gum Line: Pathogenic Mechanisms of Porphyromonas gingivalis [Internet]. [cité 2 août 2021]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC98945/>
16. Jotwani R, Cutler CW. Fimbriated Porphyromonas gingivalis is more efficient than fimbria-deficient P. gingivalis in entering human dendritic cells in vitro and induces an inflammatory Th1 effector response. Infect Immun. mars 2004;72(3):1725-32.
17. Malek R, Fisher JG, Caleca A, Stinson M, van Oss CJ, Lee JY, et al. Inactivation of the Porphyromonas gingivalis fimA gene blocks periodontal damage in gnotobiotic rats. J Bacteriol. févr 1994;176(4):1052-9.
18. Jotwani R, Eswaran SVK, Moonga S, Cutler CW. MMP-9/TIMP-1 Imbalance Induced in Human Dendritic Cells by Porphyromonas gingivalis. FEMS Immunol Med Microbiol. avr 2010;58(3):314-21.
19. Hajishengallis G, Wang M, Liang S. Induction of distinct TLR2-mediated proinflammatory

- and proadhesive signaling pathways in response to *Porphyromonas gingivalis* fimbriae. *J Immunol Baltim Md* 1950. 1 juin 2009;182(11):6690-6.
20. Potempa J, Pike R, Travis J. Titration and mapping of the active site of cysteine proteinases from *Porphyromonas gingivalis* (gingipains) using peptidyl chloromethanes. *Biol Chem. avr* 1997;378(3-4):223-30.
 21. Curtis MA, Aduse-Opoku J, Rangarajan M. Cysteine proteases of *Porphyromonas gingivalis*. *Crit Rev Oral Biol Med Off Publ Am Assoc Oral Biol.* 2001;12(3):192-216.
 22. Kgp and RgpB, but Not RgpA, Are Important for *Porphyromonas gingivalis* Virulence in the Murine Periodontitis Model | *Infection and Immunity* [Internet]. [cité 8 oct 2021]. Disponible sur: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/IAI.01627-06>
 23. Pathirana RD, O'Brien-Simpson NM, Reynolds EC. Host immune responses to *Porphyromonas gingivalis* antigens. *Periodontol* 2000. févr 2010;52(1):218-37.
 24. Mysak J, Podzimek S, Sommerova P, Lyuya-Mi Y, Bartova J, Janatova T, et al. *Porphyromonas gingivalis*: major periodontopathic pathogen overview. *J Immunol Res.* 2014;2014:476068.
 25. Parker D, Soong G, Planet P, Brower J, Ratner AJ, Prince A. The NanA neuraminidase of *Streptococcus pneumoniae* is involved in biofilm formation. *Infect Immun.* sept 2009;77(9):3722-30.
 26. Role of *Vibrio cholerae* neuraminidase in the function of cholera toxin. [Internet]. [cité 2 août 2021]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC257643/>
 27. Aruni W, Vanterpool E, Osbourne D, Roy F, Muthiah A, Dou Y, et al. Sialidase and Sialoglycoproteases Can Modulate Virulence in *Porphyromonas gingivalis* ▽. *Infect Immun.* juill 2011;79(7):2779-91.
 28. Li C, Kurniyati null, Hu B, Bian J, Sun J, Zhang W, et al. Abrogation of neuraminidase reduces biofilm formation, capsule biosynthesis, and virulence of *Porphyromonas gingivalis*. *Infect Immun.* janv 2012;80(1):3-13.
 29. Choi JI, Schifferle RE, Yoshimura F, Kim BW. Capsular polysaccharide-fimbrial protein conjugate vaccine protects against *Porphyromonas gingivalis* infection in SCID mice reconstituted with human peripheral blood lymphocytes. *Infect Immun.* janv 1998;66(1):391-3.
 30. Gonzalez D, Tzianabos AO, Genco CA, Gibson FC. Immunization with *Porphyromonas gingivalis* capsular polysaccharide prevents *P. gingivalis*-elicited oral bone loss in a murine model. *Infect Immun.* avr 2003;71(4):2283-7.
 31. Brunner J, Wittink FR, Jonker MJ, de Jong M, Breit TM, Laine ML, et al. The core genome of the anaerobic oral pathogenic bacterium *Porphyromonas gingivalis*. *BMC Microbiol.* 29 sept 2010;10:252.
 32. Zhang Z, Liu D, Liu S, Zhang S, Pan Y. The Role of *Porphyromonas gingivalis* Outer Membrane Vesicles in Periodontal Disease and Related Systemic Diseases. *Front Cell Infect Microbiol.* 28 janv 2021;10:585917.
 33. Gui MJ, Dashper SG, Slakeski N, Chen Y-Y, Reynolds EC. Spheres of influence: *Porphyromonas gingivalis* outer membrane vesicles. *Mol Oral Microbiol.* oct 2016;31(5):365-78.
 34. Yilmaz O, Yao L, Maeda K, Rose TM, Lewis EL, Duman M, et al. ATP scavenging by the intracellular pathogen *Porphyromonas gingivalis* inhibits P2X7-mediated host-cell apoptosis. *Cell Microbiol.* avr 2008;10(4):863-75.
 35. Regulation of protease-activated receptor-2 expression in gingival fibroblasts and Jurkat T cells by *Porphyromonas gingivalis* - Zurich Open Repository and Archive [Internet]. [cité 2 août 2021]. Disponible sur: <https://www.zora.uzh.ch/id/eprint/32362/>
 36. Wingrove JA, DiScipio RG, Chen Z, Potempa J, Travis J, Hugli TE. Activation of complement components C3 and C5 by a cysteine proteinase (gingipain-1) from *Porphyromonas* (*Bacteroides*) *gingivalis*. *J Biol Chem.* 15 sept 1992;267(26):18902-7.

37. Schenkein HA, Fletcher HM, Bodnar M, Macrina FL. Increased opsonization of a prtH-defective mutant of *Porphyromonas gingivalis* W83 is caused by reduced degradation of complement-derived opsonins. *J Immunol Baltim Md* 1950. 15 mai 1995;154(10):5331-7.
38. Disruption of epithelial barrier and impairment of cellular function by *Porphyromonas gingivalis* [Internet]. [cité 2 août 2021]. Disponible sur: <https://fbscience.com/Landmark/articles/10.2741/2363>
39. Quantitative proteomics of intracellular *Porphyromonas gingivalis* [Internet]. [cité 2 août 2021]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2660851/>
40. Fimbrial Proteins of *Porphyromonas gingivalis* Mediate In Vivo Virulence and Exploit TLR2 and Complement Receptor 3 to Persist in Macrophages | *The Journal of Immunology* [Internet]. [cité 2 août 2021]. Disponible sur: <https://www.jimmunol.org/content/179/4/2349>
41. Nakhjiri SF, Park Y, Yilmaz O, Chung WO, Watanabe K, El-Sabaeny A, et al. Inhibition of epithelial cell apoptosis by *Porphyromonas gingivalis*. *FEMS Microbiol Lett*. 25 juin 2001;200(2):145-9.
42. Hajishengallis G, Liang S, Payne MA, Hashim A, Jotwani R, Eskan MA, et al. Low-abundance biofilm species orchestrates inflammatory periodontal disease through the commensal microbiota and complement. *Cell Host Microbe*. 17 nov 2011;10(5):497-506.
43. Carlisle MD, Srikantha RN, Brogden KA. Degradation of human alpha- and beta-defensins by culture supernatants of *Porphyromonas gingivalis* strain 381. *J Innate Immun*. 2009;1(2):118-22.
44. Mydel P, Takahashi Y, Yumoto H, Sztukowska M, Kubica M, Gibson FC, et al. Roles of the host oxidative immune response and bacterial antioxidant rubrerythrin during *Porphyromonas gingivalis* infection. *PLoS Pathog*. juill 2006;2(7):e76.
45. Bostanci N, Allaker RP, Belibasakis GN, Rangarajan M, Curtis MA, Hughes FJ, et al. *Porphyromonas gingivalis* antagonises *Campylobacter rectus* induced cytokine production by human monocytes. *Cytokine*. août 2007;39(2):147-56.
46. Darveau RP, Belton CM, Reife RA, Lamont RJ. Local chemokine paralysis, a novel pathogenic mechanism for *Porphyromonas gingivalis*. *Infect Immun*. avr 1998;66(4):1660-5.
47. Hajishengallis G, Shakhathreh M-AK, Wang M, Liang S. Complement receptor 3 blockade promotes IL-12-mediated clearance of *Porphyromonas gingivalis* and negates its virulence in vivo. *J Immunol Baltim Md* 1950. 15 août 2007;179(4):2359-67.
48. Wang M, Krauss JL, Domon H, Hosur KB, Liang S, Magotti P, et al. Microbial hijacking of complement-toll-like receptor crosstalk. *Sci Signal*. 16 févr 2010;3(109):ra11.
49. Zhou Q, Desta T, Fenton M, Graves DT, Amar S. Cytokine Profiling of Macrophages Exposed to *Porphyromonas gingivalis*, Its Lipopolysaccharide, or Its FimA Protein. *Infect Immun*. févr 2005;73(2):935-43.
50. Gonzales JR, Groeger S, Johansson A, Meyle J. T helper cells from aggressive periodontitis patients produce higher levels of interleukin-1 beta and interleukin-6 in interaction with *Porphyromonas gingivalis*. *Clin Oral Investig*. sept 2014;18(7):1835-43.
51. Jia L, Han N, Du J, Guo L, Luo Z, Liu Y. Pathogenesis of Important Virulence Factors of *Porphyromonas gingivalis* via Toll-Like Receptors. *Front Cell Infect Microbiol*. 2019;9:262.
52. Système nerveux central. In: Wikipédia [Internet]. 2021 [cité 23 août 2021]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Syst%C3%A8me_nerveux_central&oldid=180306540
53. Anatomie et physiologie du système nerveux - Société canadienne du cancer [Internet]. [cité 23 août 2021]. Disponible sur: <https://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/neuroblastoma/neuroblastoma/the-nervous-system/?region=nb>
54. Ledanois I. Le système nerveux: anatomie. :24.
55. Capsule histoire : Les premiers cas du Dr. Alois Alzheimer [Internet]. [cité 25 août 2021]. Disponible sur: https://lecerveau.mcgill.ca/flash/capsules/histoire_jaune03.html
56. Dubois B, Michon A. Démences. Doin - John Libbey Eurotext; 2015. 562 p.

57. Masson E. Prévalence de la démence et de la maladie d'Alzheimer chez les personnes de 75 ans et plus : données réactualisées de la cohorte PAQUID [Internet]. EM-Consulte. [cité 25 août 2021]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/104600/prevalence-de-la-demence-et-de-la-maladie-d-alzhei>
58. Masson E. Maladie d'Alzheimer [Internet]. EM-Consulte. [cité 25 août 2021]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/65156/maladie-d-alzheimer>
59. David DJ-P. Physiopathologie de la Maladie d'Alzheimer. :71.
60. Protéine tau et peptides amyloïdes - EM consulte [Internet]. [cité 25 août 2021]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/870005/proteine-tau-et-peptides-amyloides>
61. Beitz JM. Parkinson's disease: a review. *Front Biosci Sch Ed*. 1 janv 2014;6:65-74.
62. Définition de la maladie [Internet]. France Parkinson. [cité 30 août 2021]. Disponible sur: <https://www.franceparkinson.fr/la-maladie/presentation-maladie-parkinson/definition-maladie/>
63. [guide_parcours_de_soins_parkinson.pdf](#) [Internet]. [cité 30 août 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-04/guide_parcours_de_soins_parkinson.pdf
64. Giovannoni G, O'Sullivan JD, Turner K, Manson AJ, Lees AJ. Hedonistic homeostatic dysregulation in patients with Parkinson's disease on dopamine replacement therapies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. avr 2000;68(4):423-8.
65. Coralie F. LE SYNDROME DE DYSREGULATION DOPAMINERGIQUE DANS LA MALADIE DE PARKINSON. 2013;185.
66. Neurologie [Internet]. De Boeck Supérieur. 2021 [cité 30 août 2021]. Disponible sur: <https://www.deboecksuperieur.com/ouvrage/9782744501340-neurologie>
67. La maladie de Parkinson [Internet]. [cité 30 août 2021]. Disponible sur: <https://www.elsevier-masson.fr/la-maladie-de-parkinson-9782294768026.html>
68. 9782225843983: La Maladie de Parkinson. Clinique et thérapeutique - AbeBooks - Collectif; Petit, Regine: 2225843988 [Internet]. [cité 30 août 2021]. Disponible sur: <https://www.abebooks.fr/9782225843983/Maladie-Parkinson-Clinique-th%C3%A9rapeutique-Collectif-2225843988/plp>
69. Maladie de Parkinson idiopathique : aspects cliniques, diagnostiques et thérapeutiques - EM consulte [Internet]. [cité 30 août 2021]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/232390/maladie-de-parkinson-idiopathique-aspects-clinique>
70. Masson E. Critères diagnostiques des syndromes parkinsoniens [Internet]. EM-Consulte. [cité 30 août 2021]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/104639/article/criteres-diagnostiques-des-syndromes-parkinsoniens>
71. Olsen I, Singhrao SK. Can oral infection be a risk factor for Alzheimer's disease? *J Oral Microbiol*. 2015;7:29143.
72. Guo Y, Nguyen K-A, 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. *Periodontol* 2000. oct 2010;54(1):15-44.
73. 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.
74. 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 J Alzheimers Assoc*. mai 2012;8(3):196-203.
75. Ryder MI. Porphyromonas gingivalis and Alzheimer disease: Recent findings and potential therapies. *J Periodontol*. 2020;91(S1):S45-9.
76. Olsen I, Kell DB, Pretorius E. Is Porphyromonas gingivalis involved in Parkinson's disease? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2020;39(11):2013-8.

77. Imamura T, Potempa J, Pike RN, Moore JN, Barton MH, Travis J. Effect of free and vesicle-bound cysteine proteinases of *Porphyromonas gingivalis* on plasma clot formation: implications for bleeding tendency at periodontitis sites. *Infect Immun.* déc 1995;63(12):4877-82.
78. Imamura T, Potempa J, Tanase S, Travis J. Activation of blood coagulation factor X by arginine-specific cysteine proteinases (gingipain-Rs) from *Porphyromonas gingivalis*. *J Biol Chem.* 20 juin 1997;272(25):16062-7.
79. Adams B, Nunes JM, Page MJ, Roberts T, Carr J, Nell TA, et al. Parkinson's Disease: A Systemic Inflammatory Disease Accompanied by Bacterial Inflammagens. *Front Aging Neurosci.* 27 août 2019;11:210.
80. Pretorius E, Page M, Mbotwe S, Kell D. Lipopolysaccharide-binding protein (LBP) can reverse the amyloid state of fibrin seen or induced in Parkinson's disease. *PLOS ONE.* 1 mars 2018;13:e0192121.
81. Tufekci KU, Genc S, Genc K. The endotoxin-induced neuroinflammation model of Parkinson's disease. *Park Dis.* 18 janv 2011;2011:487450.
82. Cavaillon J-M. Exotoxins and endotoxins: Inducers of inflammatory cytokines. *Toxicon Off J Int Soc Toxinology.* juill 2018;149:45-53.
83. Chen C-K, Wu Y-T, Chang Y-C. Periodontal inflammatory disease is associated with the risk of Parkinson's disease: a population-based retrospective matched-cohort study. *PeerJ.* 10 août 2017;5:e3647.
84. Chen C-K, Huang J-Y, Wu Y-T, Chang Y-C. Dental Scaling Decreases the Risk of Parkinson's Disease: A Nationwide Population-Based Nested Case-Control Study. *Int J Environ Res Public Health.* 26 juill 2018;15(8):E1587.
85. Holmstrup P, Damgaard C, Olsen I, Klinge B, Flyvbjerg A, Nielsen CH, et al. Comorbidity of periodontal disease: two sides of the same coin? An introduction for the clinician. *J Oral Microbiol.* 2017;9(1):1332710.

Tables des illustrations

Figure 1 : Schéma représentant Porphyromonas gingivalis d'après Gerits et al. en 2017 ...	15
Figure 2 : Schéma de la formation du biofilm d'après Duran-Pinedo et Al. en 2014 (11)	17
Figure 3 : Le complexe bactérien de Socransky d'après Socransky en 1998.....	17
Figure 4 : Schéma représentant le système nerveux (95).....	37
Figure 5 : Schéma représentant le système nerveux central	38
Figure 6 : Coupe transversale de la moelle épinière (97).....	39
Figure 7 : Représentation schématique des méninges	40
Figure 8 : Photographie d'Alois Alzheimer	41
Figure 9 : Schéma de l'amyloïdogénèse	44
Figure 10 : Attitude physique du patient parkinsonien. (114)	49

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

Vu le Président du Jury,



Vu et permis d'imprimer

Vu le Doyen,



SOULÉ (Pierre-Adrien). – *Porphyromonas gingivalis* : pathogénicité et implication dans les pathologies cérébrales. - 69 f. ; ill. ; tabl. ; 85 ref ; 30 cm (Thèse : Chir. Dent. ; Nantes ; 2021)

RÉSUMÉ

Porphyromonas gingivalis est une bactérie orale anaérobie Gram négatif, membre de plus de 500 espèces bactériennes vivant dans la cavité buccale, existant normalement en harmonie commensale avec l'hôte. Elle est un agent étiologiquement important dans la pathogenèse de la maladie parodontale.

Porphyromonas gingivalis a développé des mécanismes pour envahir et persister dans l'hôte, en s'adaptant astucieusement à sa niche locale. Ses effets paradoxalement opposés (stimulants versus inhibiteurs) sur les réponses immunitaires et inflammatoires innées visent à subvertir les mécanismes de défense de l'hôte, afin de faciliter sa survie dans les tissus.

Porphyromonas gingivalis est capable de supporter l'inflammation et peut également exploiter l'inflammation pour sa propre subsistance et sa propre survie. De plus, elle peut envahir les tissus parodontaux, athérosclérotiques et cérébraux, en évitant la surveillance immunitaire. Ces propriétés et ses nombreux facteurs de virulences lui permettent d'avoir une action à la fois localement dans la parodontite mais aussi à distance dans les maladies systémiques et cérébrales.

Les maladies neurodégénératives sont complexes et d'origine multifactorielles. Leur déclenchement est lié à l'association de facteurs complexes. Néanmoins, la possibilité d'une relation entre les bactéries orales et notamment *Porphyromonas gingivalis* avec les lésions cérébrales place à nouveau le dentiste et la prévention des maladies orales au cœur du maintien de la santé de manière générale.

RUBRIQUE DE CLASSEMENT : Parodontologie

MOTS CLÉS MESH

Porphyromonas gingivalis
Pathologies cérébrales

JURY

Président : Professeur Assem SOUEIDAN
Directeur : Docteur Emmanuelle RENARD
Assesseur : Docteur
Assesseur : Docteur

ADRESSE DE L'AUTEUR

1, Rue du Perrin, 72200 La Flèche
pierreadrien.soule@hotmail.fr